

N° d'ordre : 3928

THÈSE

PRÉSENTÉE A

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 1

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par Mlle Gaëlle MALIK

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

**Vers la Synthèse Totale d'Ellagitannins C-arylglucosidiques
Une Approche Biomimétique Visant la Vescaline**

Directeur de thèse : Pr. Stéphane Quideau

Soutenue le : 17 décembre 2009

Après avis de :

MM.	David CRICH	Professeur, ICSN (UPR 2301), Gif-sur-Yvette	Rapporteur
	André GUINGANT	Directeur de Recherche, CEISAM (UMR 6230), Nantes	Rapporteur

Devant la commission d'examen formée de :

MM.	David CRICH	Professeur, ICSN (UPR 2301), Gif-sur-Yvette	Rapporteur
	Erick DUFOURC	Directeur de Recherche, IECB (UMR 5248), Pessac	Président du jury
	André GUINGANT	Directeur de Recherche, CEISAM (UMR 6230), Nantes	Rapporteur
	Léon GHOSEZ	Professeur, Université de Bordeaux	Membre invité
	Stéphane QUIDEAU	Professeur, Université de Bordeaux	Directeur de thèse
	Jaime CHARRIS	Professeur, Universidad Central de Venezuela	Examineur
	Denis DEFFIEUX	Maître de Conférences, Université de Bordeaux	Examineur

*Université Bordeaux 1
Les Sciences et les Technologies au service de l'Homme et de l'Environnement*

Institut des Sciences Moléculaires (ISM, UMR-CNRS 5255)
Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB), 2 rue Robert Escarpit, 33607 Pessac, France

A mon grand-père,

"If you don't make mistakes, you're not working on hard enough problems. And that's a big mistake."

- Frank Wilczek -

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du groupe Synthèse et Activité des Substances Naturelles à l'Institut Européen de Chimie et de Biologie de Bordeaux, sous la direction du Professeur Stéphane Quideau. Je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de son équipe pendant ces trois ans et le remercie pour la confiance qu'il m'a accordée ainsi que pour ma participation à plusieurs congrès, notamment l'ICCA de San Sebastian où j'ai eu la chance de présenter une communication orale en anglais. Je souhaite également remercier Denis Deffieux, qui m'a encadrée pendant ces trois années, pour ses nombreux conseils et pour le temps qu'il a consacré à la relecture de mon manuscrit de thèse. Je remercie aussi Laurent Pouysegu, pour son implication dans le projet et ses conseils précieux, et le Professeur Jaime Charris qui a grandement contribué au démarrage de ce projet et qui aurait voulu être présent dans mon jury en tant qu'examineur.

Je remercie le Professeur David Crich et le Directeur de Recherche André Guingant de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail en qualité de rapporteurs, ainsi que le Directeur de Recherche Erick Dufourc pour avoir accepté de présider le jury. Je remercie également le Professeur Léon Ghosez pour avoir accepté de prendre part au jury en tant que membre invité.

Je tiens à remercier tout particulièrement Anna Natangelo qui a participé pleinement à la réussite de ce projet concernant plus particulièrement l'étape de *C*-arylglicosidation, dans le cadre d'une thèse en co-tutelle avec l'Université de Ferrara (Italie). J'ai appris avec toi à travailler à deux sur un projet : ce n'est pas toujours évident mais je trouve qu'on s'en est bien sorties ! Merci pour tous ces bons moments partagés, pour tous les fous rires, pour ton soutien moral, pour les pâtes au pesto, pour tout !

Mes remerciements vont également à Stefan Chassaing avec qui j'ai fait mes premiers pas sur ce projet. J'ai énormément appris à tes côtés, merci pour ta disponibilité et tes nombreux conseils.

Je remercie également Sabrina Lefebvre (stagiaire de Licence), Thomas de Cazes et Thi N'Guyen (stagiaires de Master 1), ainsi que Amina Bahkma et Johan Bartholomeus (stagiaires de Master 2) que j'ai eu la chance d'encadrer dans le cadre de ce projet. Un grand merci à vous 5 pour avoir eu le courage de synthétiser des grammes et des grammes de matière première !

Je remercie sincèrement tous mes collègues du groupe SASN (actuels et anciens) : Mélanie M. (ça y est, on est arrivées au bout de cette aventure ! Félicitations !) ; Céline C. (avec qui

vais-je discuter de Desperate et 24 maintenant ?!); Marion (pour ta bonne humeur quotidienne); Tony (mon collègue nantais); Céline D. (pour tes conseils avisés); Aurélie, Delphine et Sophie (pour tous les bons moments qu'on a partagés lors de ma première année!); Mélanie D., Ada et Vanessa (les vénézuéliennes); Anne-Laure et Gildas (les « vrais » bretons!); Sudhakar (pour les échanges culturels); Rémi et Patrick (avec qui j'ai appris à me servir de l'HPLC et de la LC-MS!); Tahiri, Manue et Séverine (pour avoir fait votre connaissance tout simplement, bonne chance pour la suite!).

Pour vous avoir rencontrés ... Merci à vous tous IECBiens et tout particulièrement à Marisa (Hola guapa! Promis, on viendra à Sitges!), Margo (ma margahuète préférée, tu as trouvé ta voie maintenant et ça c'est chouette!), Jone (pour tous les fous rires partagés! Vivement qu'on aille à Bilbao!), Vania (tu me manques énormément! tes « free hugs » surtout! kkkkkkk), Elisabeth (pour tout ce qu'on a partagé, bonne chance pour la suite!), Maria, Fred et Pierre (les biologistes qui traînent souvent avec les chimistes). Je garderai un très bon souvenir de ces trois années passées à l'IECB!

Enfin, un grand merci à Nico, à mes parents, à mon frère, mes grands-parents ainsi que Pierrot pour leur précieux soutien et leurs encouragements, et pour être tous venus le jour de l'oral.

Sommaire

Remerciements.....	9
Sommaire.....	11
Avertissements	17
Introduction générale.....	19
Chapitre I. Les ellagitannins : présentation et études synthétiques	25
I.1. Les tannins : des polyphénols.....	27
<i>I.1.1. Historique.....</i>	27
<i>I.1.2. Classification.....</i>	28
<i>A. Les tannins condensés</i>	<i>28</i>
<i>B. Les tannins hydrolysables.....</i>	<i>29</i>
<i>C. Les tannins complexes</i>	<i>30</i>
<i>D. Les phlorotannins.....</i>	<i>30</i>
I.2. Les ellagitannins.....	31
<i>I.2.1. Structure des ellagitannins.....</i>	31
<i>I.2.2. Classification propre aux tannins hydrolysables.....</i>	32
<i>A. Les ellagitannins monomériques de type II</i>	<i>33</i>
<i>B. Les ellagitannins monomériques de type III.....</i>	<i>33</i>
<i>C. Les ellagitannins monomériques de type IV</i>	<i>34</i>
<i>D. Les ellagitannins C-arylglucosidiques (type II+)</i>	<i>35</i>
<i>E. Les ellagitannins de types III+ et IV+</i>	<i>37</i>
<i>F. Les oligomères d'ellagitannins.....</i>	<i>38</i>
<i>I.2.3. Biosynthèse des ellagitannins</i>	39
<i>I.2.4. Activité biologique des ellagitannins.....</i>	43
<i>A. Activité antivirale.....</i>	<i>43</i>
<i>B. Activité anticancéreuse.....</i>	<i>44</i>
I.3. Etudes synthétiques	44
<i>I.3.1. Stéréochimie des biaryles chiraux.....</i>	46
<i>I.3.2. Postulat de Schmidt et Haslam.....</i>	48
<i>I.3.3. Méthode A : via un couplage oxydant biarylique</i>	49

<i>A. Synthèses totales d'ellagitannins par Feldman</i>	49
a. Synthèses totales des tellimagrandines I et II (4,6-HHBP).....	49
b. Synthèse totale de la coriariine A, un dimère d'ellagitannin	52
c. Synthèse totale de la sanguine H-5 (2,3-HHBP)	54
d. Synthèse totale de la pédunculagine (2,3,4,6-HHBP)	55
e. Travaux sur la construction d'une unité 2,4-HHBP	56
<i>B. Construction de motifs per-méthylés par Martin</i>	58
<i>C. Synthèse totale de la corilagine par Yamada (3,6-HHBP)</i>	61
<i>D. Approche de Spring pour la synthèse totale de la Sanguine H-5 (2,3-HHBP)</i>	63
<i>E. Essais de Kita par les iodes hypervalents</i>	64
I.3.4. Méthode B : via l'estérification d'un acide hexahydroxybiphénoïque	65
<i>A. Synthèse énantiosélective de l'unité HHBP</i>	66
<i>B. Résolution d'une unité HHBP racémique</i>	68
<i>C. Synthèses totales d'ellagitannins par Khanbabaee</i>	70
a. Synthèse totale de la strictinine (4,6-HHBP)	70
b. Synthèses totales des gémine D, hippomanine A et 1,3- di- <i>O</i> -galloyl-4,6- <i>O</i> -(<i>S</i>)-hydroxydiphényl- β -D-glucopyranoside (4,6-HHBP).....	71
c. Synthèses totales des praécoxine B, ptéocarinine C, pariine M et mahtabine A (2,3-HHBP)	72
d. Synthèse totale de la pédunculagine (2,3,4,6-HHBP)	75
e. Synthèse d'un précurseur de la lagerstannine C, ellagitannin formé d'un acide gluconique	76
I.3.5. Formation du lien C-arylglucosidique par hémisynthèse	78
I.3.6. Bilan des études synthétiques	78

Chapitre II. Analyse rétrosynthétique et synthèse des précurseurs	81
II.1. Stratégie de synthèse	84
II.2. Synthèse du précurseur D, commun aux deux voies synthétiques envisagées (I et II)	89
II.2.1. Synthèse de précurseurs poly-hydroxylés D₅	89
<i>A. Synthèse des sucres E</i>	90
<i>B. Estérification directe de l'acide gallique</i>	92
<i>C. Synthèse d'unités galloyles F₁ per-protégées</i>	93
<i>D. Bis-estérification des unités galloyles F₁ per-protégées pour mener aux précurseurs D₁</i>	97
<i>E. Synthèse des précurseurs poly-hydroxylés D₅ par déprotection orthogonale des groupements R₂ des composés D₁</i>	100
II.2.2. Synthèse de précurseurs D₂, porteurs d'une seule fonction phénol libre	103
<i>A. Synthèse d'unités galloyles F₂ protégées de manière non symétrique</i>	104

B. Bis-estérification des unités galloyles F_2 pour mener aux précurseurs D_2'	106
C. Synthèse des précurseurs D_2 par déprotection orthogonale des groupements R_2'	107
II.2.3. Synthèse de précurseurs D_3, porteurs d'une fonction catéchol libre.....	108
II.2.4. Synthèse de précurseurs D_4, porteurs de deux fonctions phénols en méta des galloyles.....	109
A. Synthèse d'unités galloyles F_4 para-protégées.....	109
B. Estérification directe des acides F_4 para-protégés.....	110
C. Protection en position méta des unités galloyles F_4	111
D. Bis-estérification des unités galloyles F_4' pour mener aux précurseurs D_4'	112
E. Synthèse des précurseurs D_4 par déprotection orthogonale des groupements R_2'	114
II.3. Voie synthétique alternative pour mener à des précurseurs couplés C.....	115
II.3.1. Synthèse de l'unité HHBP racémique (\pm)-I.....	116
II.3.2. Installation de l'unité HHBP sur un sucre E.....	118
Chapitre III. Couplage biarylique oxydant intramoléculaire .	125
III.1. Couplage biomimétique à l'σ-chloranil.....	128
III.1.1. Couplage du composé modèle 181a ($R_1 = \alpha$-Me).....	128
III.1.2. Couplage du composé 181b ($R_1 = \beta$-oNO₂Bn).....	134
III.1.3. Couplage du composé 181c ($R_1 = \alpha,\beta$-OH).....	135
III.2. Couplage aux iodes hypervalents.....	139
III.3. Couplages aux complexes de cuivre-amine.....	141
III.3.1. Petit point bibliographique.....	141
III.3.2. Couplage du composé poly-hydroxylé 181a.....	143
III.3.3. Couplage du composé modèle 209 ($R_1 = \alpha$-Me).....	143
III.3.4. Couplage du composé 210a ($R_1 = \beta$-oNO₂Bn).....	147
III.3.5. Couplage du composé 210c ($R_1 = \alpha,\beta$-OH).....	148
Chapitre IV. Etape de C-arylglicosidation.....	151
IV.1. Les deux étapes de la C-arylglicosidation.....	154
IV.1.1. Le phénomène de mutarotation.....	154
IV.1.2. La réaction d'aldolisation.....	155
IV.2. Premiers essais dans les conditions de Tanaka.....	157
IV.3. Tentatives en milieu organique.....	158

IV.4. C-arylglicosidation en milieu aqueux acide.....	159
IV.4.1. Sur le composé C poly-hydroxylé (S)-219 (voie I).....	160
A. Mise au point des conditions.....	160
B. Purification et isolation des composés C-arylglicosidiques.....	162
C. Caractérisation des épimères 233 α et 233 β C-aryl-glicosidiques.....	164
a. Caractérisation de l'épimère majoritaire	165
b. Caractérisation de l'épimère minoritaire	167
c. Détermination de la configuration du carbone épimérique C ₁	168
IV.4.2. Sur le composé C para-protégé (S)-232 (voie I).....	169
A. Mise au point des conditions.....	169
B. Purification et isolation des composés C-arylglicosidiques.....	172
C. Caractérisation des composés obtenus	172
a. Caractérisation de l'épimère majoritaire	173
b. Caractérisation du composé minoritaire	177
IV.4.3. Sur le précurseur D non couplé 181c (voie II).....	179
Conclusion générale et perspectives.....	181
Chapitre V. Partie expérimentale.....	187
V.1. Conditions expérimentales générales.....	189
V.2. Techniques analytiques.....	190
Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC).....	190
Mesure du point de fusion (m.p.).....	190
Mesure du pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^t$.....	191
Spectroscopie infrarouge (IR).....	191
Résonance magnétique nucléaire (NMR).....	191
Spectrométrie de masse (MS).....	192
Analyses élémentaires.....	192
V.3. Synthèse et caractérisation des composés.....	192
V.3.1. Synthèse des précurseurs D.....	193
A. Sucres E.....	193
B. Unités galloyles F ₁	201
C. Unités galloyles F ₂	211
D. Unités galloyles F ₃	227
E. Unités galloyles F ₄	230
F. Anhydrides d'acide de type F ₄	242
G. Essais d'estérification directe d'unités galloyles F ₄	246
H. Bis-estérification des unités per-protégées F ₁ -F ₄ et déprotection sélective des groupements R ₂ et/ou R ₃ vs R ₁	253

V.3.2. Synthèse d'intermédiaires C par la séquence alternative via la synthèse de l'unité HHBP (\pm)-I.....	286
V.3.3. Synthèse d'intermédiaires C par couplage biarylique oxydant intramoléculaire.....	303
A. Couplage à l'o-chloranil.....	303
B. Essais de couplages par les iodes hypervalents.....	304
C. Couplages par un complexe cuivre(II)-amine.....	307
V.3.4. Etape de C-arylglucosidation.....	314
Références bibliographiques.....	317
Annexes.....	331
Annexe 1 : Index des illustrations.....	333
1.1 : Index des figures.....	333
1.2 : Index des schémas.....	334
1.3 : Index des tableaux.....	336
Annexe 2 : Spectres RMN des composés C-arylglucosidiques 233β et 234β.....	337

Avertissements

Les composés sont désignés par un chiffre arabe écrit en caractère gras. Les références bibliographiques, désignées par un chiffre arabe placé en exposant, sont regroupées en fin de manuscrit.

Une table des illustrations (figures, schémas et tableaux) est disponible en Annexe 1.

Les conditions opératoires et les données analytiques des composés synthétisés, décrites dans la partie expérimentale (Chapitre V), sont rédigées en anglais.

Les abréviations et notations particulières utilisées dans ce manuscrit sont explicitées ci-dessous :

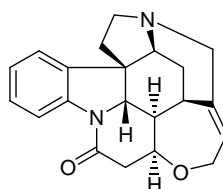
Δ	Chauffage au reflux
Ac	Acétate
anal.	Analyse élémentaire
aq.	Aqueux
Ar	Aromatique
Bn	Benzyle
Bu	Butyle
CC₅₀	Concentration cytotoxique 50%
CCM (TLC)	Chromatographie sur Couche Mince
CIMS	Spectrométrie de masse à ionisation chimique
COSY	Spectroscopie de corrélation scalaire homonucléaire ¹ H- ¹ H
cat.	Catalytique
Cq	Carbone quaternaire
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DEAD	Diéthylazodicarboxylate
DHHBP	Deshydrohexahydroxybiphénoyle
DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMM	Diméthoxyméthane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DTBS	Di- <i>tert</i> -butylsilylène
EC₅₀	Concentration effective 50%
EDCI	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EIMS	Spectrométrie de masse à impact électronique

eq.	Equivalent
ESIMS	Spectrométrie de masse à ionisation électrospray
Et	Ethyle
G	Unité galloyle
Hex	Hexyle
HHBP	Hexahydroxybiphényle
HMBC	Spectroscopie de corrélation hétéronucléaire longue distance ^1H - ^{13}C
HMQC	Spectroscopie de corrélation hétéronucléaire ^1H - ^{13}C
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
Hz	Hertz
IR	Infra-rouge
IBX	Acide iodoxybenzoïque
lit.	Littérature
Me	Méthyle
Mol. Wt.	Masse molaire
MOM	Méthoxyméthyle
m.p.	Point de fusion
NHTP	Nonahydroxyterphényle
Nu	Nucléophile
MOM	Méthoxyméthyle
PDC	Dichromate de pyridinium
Ph	Phényle
PIDA	Diacétoxyiodobenzène
PIFA	Bis(trifluoroacétyloxy)iodobenzène
ppm	Partie par millions
Pr	Propyle
quant.	Quantitatif
R_f	Rapport frontal
RMN (NMR)	Résonance magnétique nucléaire
ROESY	Spectroscopie de corrélation dipolaire homonucléaire ^1H - ^1H
SIBX	Acide iodoxybenzoïque stabilisé
ta (rt)	Température ambiante (room temperature)
tr (rt)	Temps de rétention (retention time)
TBAF	Tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyl-diméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyl-diphénylsilyle
TIPDS	1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxane-1,3-diyl
THF	Tétrahydrofurane
UV	Ultra-violet

Introduction générale

La chimie organique est une vaste discipline dont l'un des domaines les plus exaltant est la synthèse de molécules naturelles. La construction de ces édifices moléculaires, qui peuvent être extrêmement complexes, nécessite la connaissance et la maîtrise d'un grand nombre de réactions, méthodologies, stratégies et techniques de synthèse mais aussi d'extraction, de purification et de caractérisation. Ce secteur de la chimie est en constante évolution car la tâche des chimistes organiciens est avant tout d'inventer et d'élaborer des stratégies synthétiques innovantes qui permettent d'accéder plus rapidement et plus efficacement à ces substances naturelles dont certaines possèdent des propriétés bio-actives bénéfiques pour la santé.

A l'origine, la chimie organique avait pour objet l'étude des substances issues des organismes vivants et jusqu'au début du XIX^e siècle, il semblait impossible de synthétiser en laboratoire des substances organiques. Les chimistes pensaient que l'intervention d'une "force vitale" propre aux organismes vivants était nécessaire à ces synthèses. La chimie organique n'est donc réellement née qu'en 1828 lorsque F. Wöhler publia la première synthèse de l'urée,¹ réfutant ainsi la théorie de la "force vitale". L'école de chimie organique allemande, dont était issu F. Wöhler, a particulièrement contribué à l'essor de cette discipline et fut récompensée en 1902 par le deuxième prix Nobel de l'histoire de la chimie, pour les travaux de Fischer sur la synthèse totale du glucose et de l'hème (molécule porphyrinique impliquée dans le transport de l'oxygène chez les organismes vivants). Par la suite, la chimie organique n'a cessé de se développer et la première synthèse totale de la strychnine réalisée en 1954 par Woodward constitua une avancée extraordinaire dans le domaine de la synthèse organique, la strychnine étant considérée, à cette époque, comme la molécule naturelle la plus complexe jamais isolée.²



strychnine

Durant la deuxième moitié du XX^e siècle, le développement des techniques spectroscopiques telles que la résonance magnétique nucléaire (RMN) et la spectrométrie de masse, associé au concept de "rétrosynthèse" introduit par E. J. Corey, prix Nobel de chimie en 1990,³ ont permis de révolutionner la chimie organique. Une conséquence de cette révolution scientifique fut l'augmentation spectaculaire de la collection de substances naturelles isolées et de leurs synthèses, les structures de celles-ci devenant de plus en plus complexes.

De nos jours, le respect de l'environnement est un sujet d'intérêt public qui doit inévitablement être pris en compte. La chimie organique moderne doit donc s'inscrire dans une démarche synthétique plus efficace basée sur l'économie d'atomes, d'étapes et d'énergie, impliquant des réactifs moins polluants.

C'est dans cette discipline, dont les nouvelles contraintes écologiques sont très largement compensées par les possibilités de création synthétique sans fin, que s'est inscrit mon sujet de thèse : la synthèse totale de la vescaline, un polyphénol naturel appartenant à la famille des ellagitannins *C*-arylglycosidiques.

Ces travaux de thèse ont été effectués entre octobre 2006 et septembre 2009, à l'Institut Européen de Chimie et Biologie de Bordeaux, sous la direction du Pr. Stéphane Quideau et la co-direction du Dr. Denis Deffieux. Le groupe de recherche de Stéphane Quideau s'intéresse à la réactivité, la synthèse et l'activité biologique des polyphénols, et en particulier la famille des ellagitannins *C*-arylglycosidiques.

Ce manuscrit détaille une approche biomimétique visant la synthèse de ces ellagitannins *C*-arylglycosidiques et est divisé en cinq chapitres. Le premier est consacré à la présentation de la bibliographie se rapportant aux ellagitannins et notamment les principales stratégies synthétiques réalisées à ce jour pour élaborer chimiquement ces molécules naturelles. Le second chapitre présente notre projet de recherche *via* une analyse rétrosynthétique de la vescaline. Nous détaillerons également les premières étapes ayant permis l'obtention d'intermédiaires avancés, précurseurs des étapes clés envisagées. Les deux chapitres suivants présentent les résultats obtenus lors du développement des deux étapes clés de notre stratégie. Enfin, le cinquième et dernier chapitre regroupe les techniques expérimentales, les conditions opératoires, et les données analytiques des différents composés.

Ce travail a fait l'objet de :

➤ **deux communications par voie d'affichage**

G. Malik, A. Natangelo, J. Charris, D. Deffieux, S. Quideau, "Studies towards the total synthesis of nonahydroxyterphenoyl-containing *C*-glycosidic ellagitannin vescalin". XXIVth International Conference on Polyphenols (ICP), Salamanca, Espagne (Juillet **2008**)

G. Malik, D. Deffieux, S. Quideau, "Vers la synthèse totale de la vescaline, un ellagitannin *C*-arylglycosidique", 10ème Journée de l'Ecole Doctorale des Sciences Chimiques (JEDSC), Talence, France (Avril **2008**)

➤ **quatre communications orales**

G. Malik, "Mimer la nature pour accéder à des polyphénols complexes d'origine végétale". Journée SFC Aquitaine, sélection pour le prix de thèse 2009, Pessac, France (Octobre **2009**)

G. Malik, A. Natangelo, D. Deffieux, L. Pouysegou, S. Quideau, "Towards the total synthesis of *C*-arylglycosidic ellagitannins". 11th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and Other Bioactive Compounds (ICCA-11), San Sebastian, Espagne (Septembre **2009**)

G. Malik, "Total synthesis of vescalin : a *C*-arylglucosidic ellagitannin". Workshop IECB, Pessac, France (Janvier **2008**)

G. Malik, J. Charris, D. Deffieux, S. Quideau, "Synthèse totale d'un ellagitannin *C*-arylglucosidique : la vescaline". 17ème Journée de Chimie du Grand Sud-Ouest (GSO), Pessac, France (Novembre **2007**)

Chapitre I.
Les ellagitannins :
présentation et études synthétiques

I.1. Les tannins : des polyphénols

Les tannins sont des polyphénols naturels qui, à l'origine, sont connus pour leur capacité à précipiter les alcaloïdes et les protéines (le tannage des peaux correspond par exemple à la précipitation du collagène animal par des tannins). Ces métabolites secondaires, très répandus dans le règne végétal, sont présents dans le bois, l'écorce, les feuilles et les fruits des plantes supérieures.

L'intérêt de leur étude réside d'une part dans leur caractère particulier, qui provoque notamment la sensation d'astringence en bouche par complexation de protéines de la salive (PRP ou proline-rich proteins),⁴⁻⁶ d'autre part pour leurs vertus thérapeutiques qui sont notoirement reconnues par les médecines traditionnelles orientale, africaine ou sud-américaine, qui utilisent leurs sources végétales pour traiter par exemple diarrhées, ulcères gastriques ou encore brûlures.⁷⁻⁹ La consommation de thé, jus de fruits, vin, chocolat ou soja a précisément été mise en avant au cours des vingt dernières années pour la prévention de nombreuses pathologies, en raison de l'activité anti-oxydante avérée des polyphénols. Piégeant les radicaux libres, ils limitent le « stress oxydatif » à l'origine de maladies cardiovasculaires, de l'ostéoporose, et de maladies neuro-dégénératives.¹⁰⁻¹² L'inhibition de la peroxydation des LDL (low-density lipoproteins) par les tannins est à l'origine du fameux « French paradox », phénomène selon lequel la consommation modérée de vin réduirait les risques de maladies cardio-vasculaires.^{9,13} A ces propriétés s'ajoutent des activités anti-tumorale, anti-mutagène, anti-virale ou encore anti-inflammatoire.¹⁴⁻¹⁸ Les études concernant ces activités thérapeutiques sont menées *in vitro* ou sur des animaux et des cultures de cellules humaines, mais sans obligatoirement tenir compte de la biodisponibilité de ces molécules dans notre alimentation, qui reste assez peu connue. La corrélation de leurs activités pharmacologiques intéressantes à la consommation d'une nourriture spécifique doit donc rester prudente.^{19,20}

I.1.1. Historique

Les études chimiques concernant la nature de telles substances ont été conduites à partir du début du XX^{ème} siècle, notamment par E. Fischer,²¹ P. Karrer^{22,23} ou K. Freudenberg²⁴ pour ne citer que quelques noms. Même si d'importantes caractéristiques structurales de certains gallotannins ont été élucidées lors de ces investigations, observons que l'équipement analytique de l'époque était insuffisant pour s'attaquer à l'énorme complexité de ces constituants des plantes. Ce n'est que dans les années 1950-60, en réponse au développement de nouvelles techniques performantes d'extraction, de purification et d'analyse physico-chimique, que de nouvelles études poussées dans ce domaine ont été réalisées par les chimistes allemands O. T. Schmidt et W. Mayer,²⁵ poursuivis par des équipes comme celles de T. Swain,^{26,27} E. C. Bate-Smith,²⁸ E. Haslam,²⁹⁻³¹ ainsi que par les groupes japonais de T. Okuda,^{17,32-36} I. Nishioka,³⁷⁻⁴¹ ou même de T. Yoshida^{42,43} pour n'en citer que trois. Les résultats de ces nombreux travaux ont permis de connaître les structures

exactes d'un grand nombre de tannins, mais aussi leur biosynthèse et leur distribution dans le règne végétal.

Chez les chimistes, les tannins sont de préférence appelés polyphénols. Leur définition fut établie par Haslam^{29,44,45} proposant que le terme « polyphénol » soit exclusivement réservé aux molécules hydrosolubles, possédant une masse moléculaire comprise entre 500 et 3000-4000 Da, 12 à 16 groupements phénoliques et 5 à 7 cycles aromatiques par 1000 unités de masse moléculaire. La dénomination polyphénols est cependant aujourd'hui utilisée de façon usuelle pour désigner également des molécules phénoliques de faible masse moléculaire ne possédant pas de propriétés tannantes, comme les flavonoïdes, les acides hydroxycinnamiques et les stilbènes qui conduisent généralement par polymérisation à des polyphénols au sens strict de la définition (Figure 1).⁴⁵

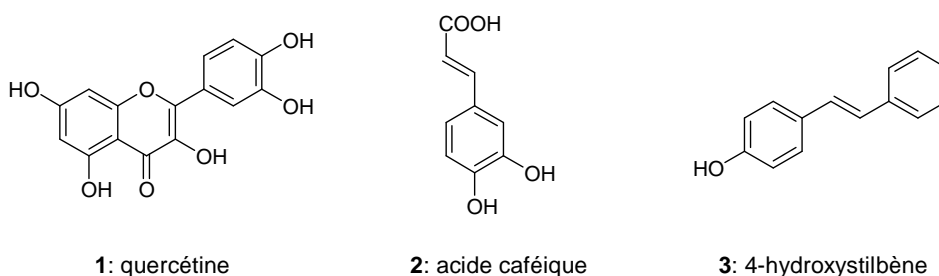


Figure 1. Exemples de flavonoïde (1), d'acide hydroxycinnamique (2) et de stilbène (3)

I.1.2. Classification

Les tannins peuvent, selon leurs caractéristiques structurales, être divisés en quatre classes (Figure 2).^{45,46}

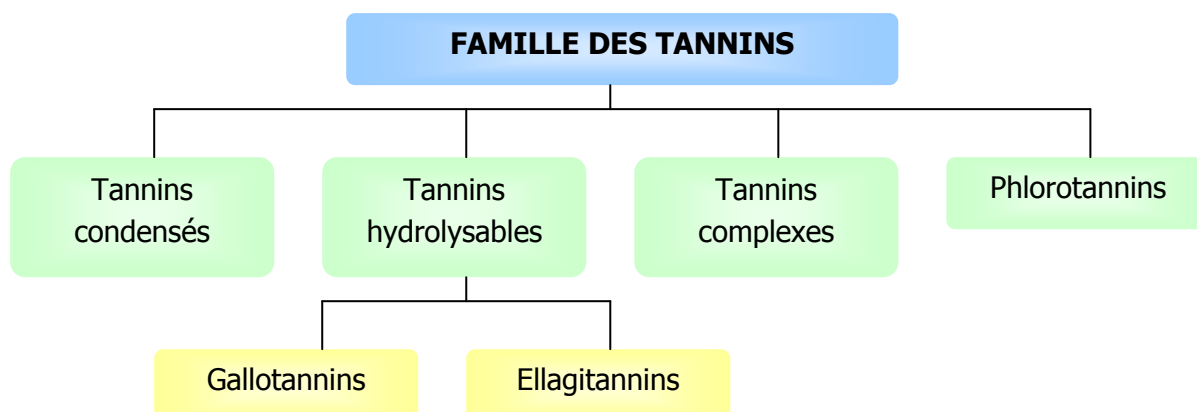


Figure 2. Les différentes classes de tannins

A. Les tannins condensés

Nommés également proanthocyanidines, les tannins condensés sont des oligomères et des polymères de flavonoïdes. Les plus connus sont les procyanidines qui sont des chaînes de

catéchine (**4**) et/ou d'épicatéchine (**5**) liées par des liaisons carbone-carbone en 4 → 6 ou 4 → 8 (Figure 3).^{47,48}

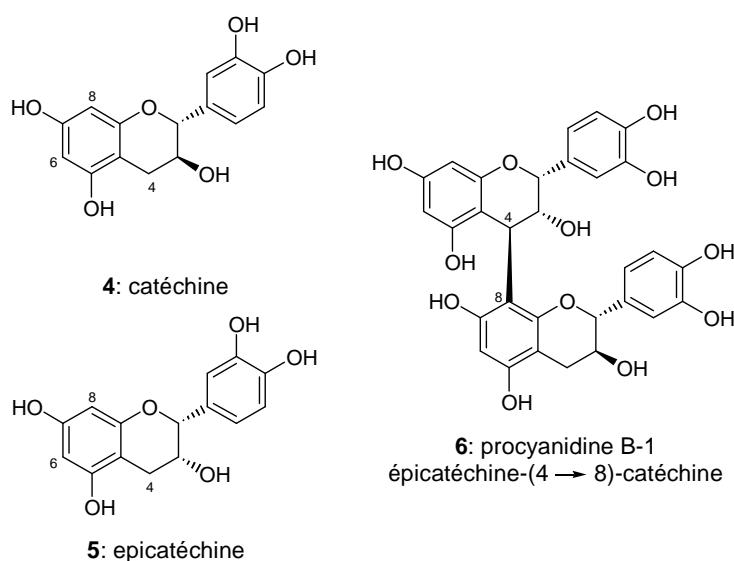


Figure 3. Structures de la catéchine, de l'épicatéchine et d'une procyanidine dimérique

B. Les tannins hydrolysables

Ils sont divisés en deux sous-classes : les gallotannins et les ellagitannins (Figure 4). Leurs noms proviennent du fait que leur hydrolyse à haute température ou en présence de tannase produit respectivement de l'acide gallique (**7**) et de l'acide ellagique (**8**). Les tannins hydrolysables possèdent un noyau polyol (dans la plupart des cas le D-glucopyranose mais le D-hamamelose,⁴⁹ l'acide shikimique⁵⁰ ou l'acide quinique⁵¹ existent également) dont les fonctions hydroxyles sont estérifiées par des unités d'acide gallique (galloyles, notées G dans la suite de ce mémoire).⁵²

Les gallotannins (**9**) sont formés par introduction de nouvelles unités galloyles liées aux premières par des liaisons appelées *meta*-depside.⁵² Le degré de substitution peut atteindre 10 à 12 unités galloyles comme dans certains gallotannins extraits des plantes *Rhus semialata*⁵³ ou *Quercus infectoria*.⁵⁴



Quercus infectoria

Les ellagitannins (**10**), quant à eux, sont le résultat de couplages oxydants biaryliques entre les unités galloyles fixées sur le noyau polyol. Il se forme alors un groupement 6,6'-dicarbonyl-2,2',3,3',4,4'-hexahydroxybiphényle, nommé plus couramment hexahydroxybiphényle (HHBP).

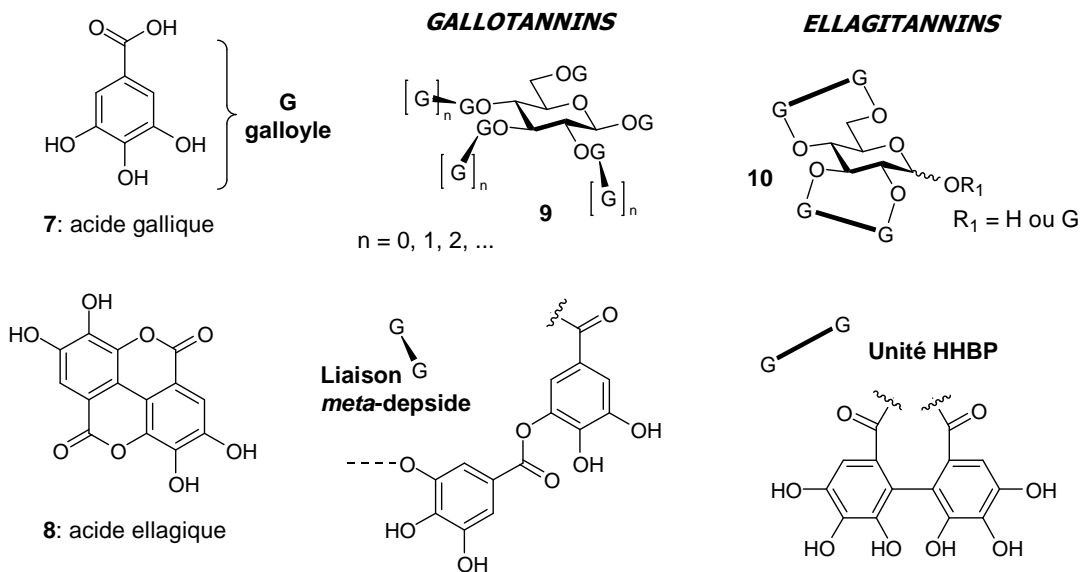


Figure 4. Acide gallique, acide ellagique et structures des gallotannins et des ellagitannins

C. Les tannins complexes

Leur classe désigne les tannins comportant à la fois les caractéristiques d'un ellagitannin (sucre + HHBP) et une unité flavonoïde C-glycosidique comme le montre la structure de l'acutissimine B (**11**) (Figure 5).

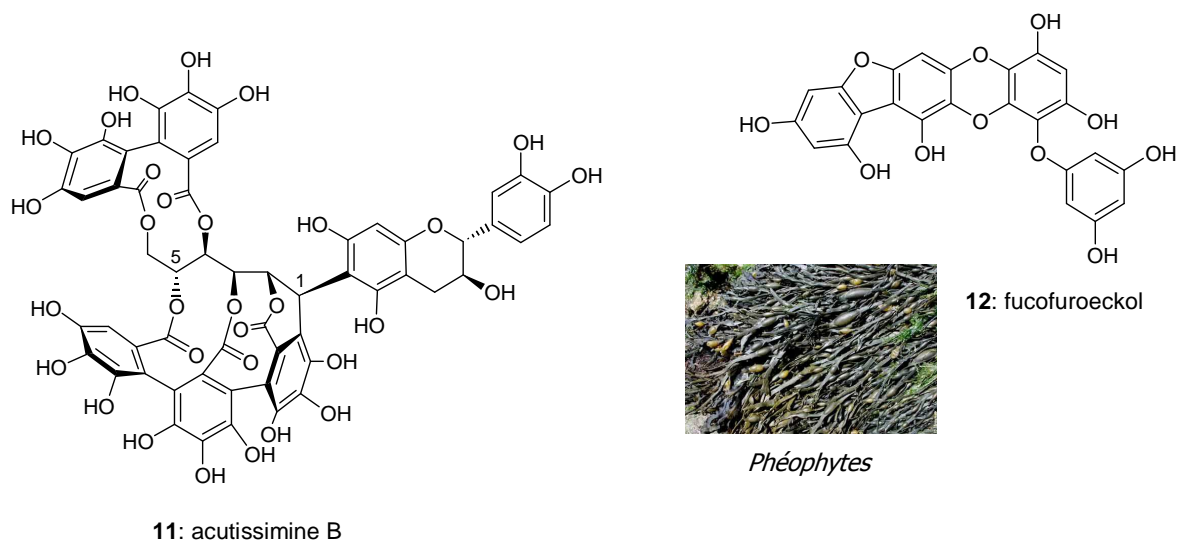


Figure 5. Structures d'un tannin complexe (11) et d'un phlorotannin (12)

D. Les phlorotannins

Les phlorotannins sont isolés d'algues brunes (*Phéophytes*) et possèdent des activités antibiotiques. Ils sont constitués d'unités monomériques de phloroglucinols (*i.e.* 1,3,5-trihydroxybenzène), liés par des liaisons diaryléthers et/ou biaryles. Une structure typique est celle du fucofuroeckol (**12**) isolé d'*Eisenia arborea*⁵⁵ (Figure 5).

I.2. Les ellagitannins

Les ellagitannins sont très répandus dans la famille des angiospermes dicotylédones et plus particulièrement dans les familles des *Hamamelidae*, *Dilleniidae* et *Rosidae*.⁹ A ce jour, plus de 500 membres de cette sous-classe de tannins hydrolysables ont été isolés et entièrement caractérisés, constituant de loin le groupe de tannins connus le plus important. Ce nombre de plus de 500 différentes entités moléculaires est remarquable lorsque l'on considère qu'ils sont tous à priori issus d'un même et unique précurseur [*i.e.* le β -penta-*O*-galloyl-D-glucopyranose (β -PGG)], lui-même élaboré à partir de deux unités simples, le D-glucopyranose et l'acide gallique (**7**).^{52,56}

I.2.1. Structure des ellagitannins

Le groupement HHBP, caractéristique des ellagitannins, est formé par couplage oxydant entre deux galloyles. La stéréochimie du motif HHBP est une des variations structurales entre ellagitannins, même si la configuration *S* est largement majoritaire (Figure 6).

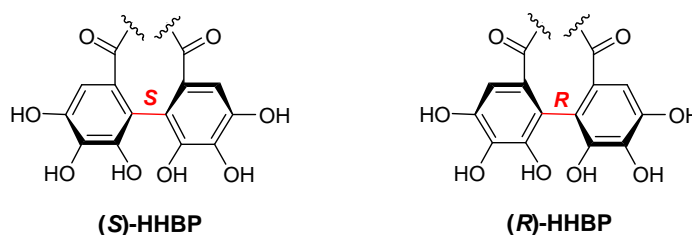


Figure 6. Groupe hexahydroxybiphényle (HHBP)

Une autre des variations liées au groupe HHBP est sa position sur le noyau glycosidique, les plus courantes étant en positions 2,3- et 4,6-, même si les positions 1,6-, 1,3-, 3,6-, et 2,4- existent également.^{43,57} Le degré de galloylation, de couplage entre galloyles, mais aussi la stéréochimie du carbone anomérique entrent également en jeu dans la grande diversité des ellagitannins.

Remarquons que la position de l'unité HHBP détermine la conformation adoptée par le pyranose. En effet, les pyranoses peuvent exister sous deux conformations chaises interconvertibles par simples rotations autour des liaisons interatomiques du cycle : 4C_1 et 1C_4 , où C indique qu'il s'agit d'une conformation chaise, et les chiffres, la numérotation des carbones 1 et 4, en exposant ou en indice selon leur disposition dans la conformation chaise (Figure 7). Par exemple, 1C_4 signifie que les carbones 1 et 4 sont respectivement au-dessus et au-dessous du plan moyen de la molécule.

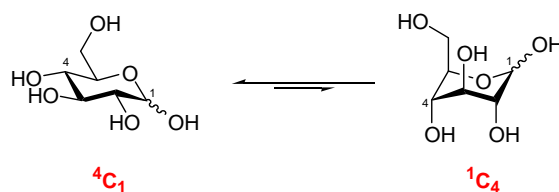


Figure 7. Conformations chaises du D-glucopyranose

La conformation chaise la plus stable d'un glucopyranose est en général la conformation 4C_1 (tous les substituants étant en position équatoriale). En présence d'unités HHBP liées aux positions 2,3- et/ou 4,6-, seule cette conformation est rendue possible. Par contre, dans le cas des unités HHBP en 1,3-, 3,6- et 2,4-, le cycle glucopyranosique est contraint à adopter la conformation chaise 1C_4 .

I.2.2. Classification propre aux tannins hydrolysables

Une telle variété structurale chez les ellagitannins provient de nombreuses réactions chimiques impliquant principalement des couplages oxydants C-C de groupes galloyles sur le cœur glucopyranose en conformation 4C_1 ou 1C_4 , de couplages oxydatifs C-O, de réactions de substitution nucléophile, de décarboxylation, de carbo- et oxo-cyclisation, d'ouverture ou de contraction de cycles ainsi que d'oligomérisation. Cette diversité a conduit le groupe d'Haslam à diviser ces tannins hydrolysables en 3 groupes **A**, **B** et **C** (Figure 8).³¹

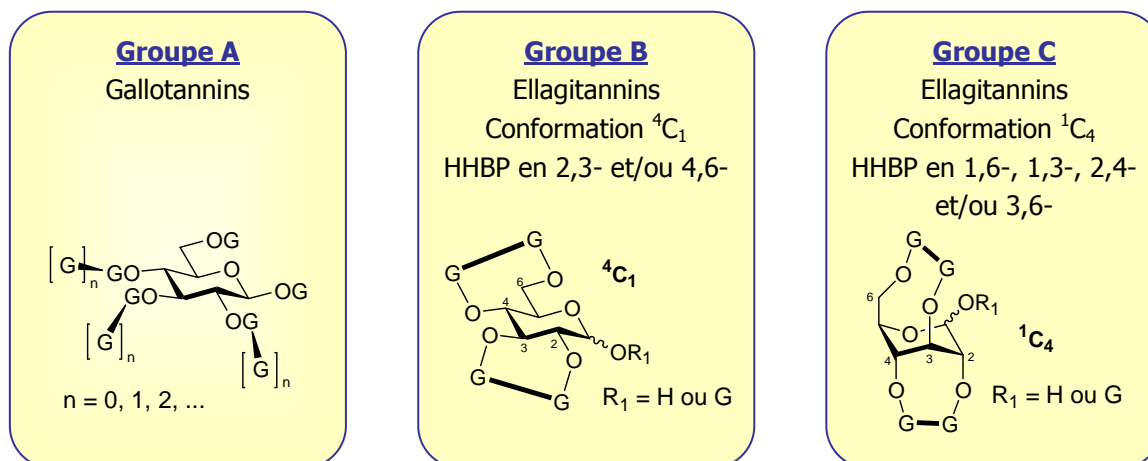


Figure 8. Classification de Haslam

Mais cette première classification est vite apparue insuffisante du fait que de nombreux ellagitannins ne pouvaient intégrer l'un de ces groupes. Une deuxième classification plus exhaustive a donc été proposée au début des années 2000 par l'équipe d'Okuda^{17,36,58} proposant quatre principaux types de tannins hydrolysables sur la base du degré d'oxydation des unités galloyles. Les tanins hydrolysables de type I correspondent aux gallotannins, le groupe A de Haslam, mais ils ne seront pas abordés dans ce mémoire. Les trois autres types, correspondant aux ellagitannins, sont détaillés ci-après.

A. Les ellagitannins monomériques de type II

Le type II d'Okuda rassemble les ellagitannins monomériques du groupe B d'Haslam, possédant leur(s) unité(s) HHBP aux positions 2,3- et/ou 4,6- avec un D-glucopyranose en conformation stable 4C_1 . Dans cette sous-classe, les unités HHBP sont exclusivement de configuration *S*. Quelques exemples dont les tellimagrandines I et II (**13** et **14**, *Tellima grandiflora*),⁵⁹ la casuarictine (**18**, *Casuarina stricta*),⁶⁰ ainsi que la potentilline (**19**, *Potentilla kleiniana*)^{61,62} sont présentés en Figure 9.

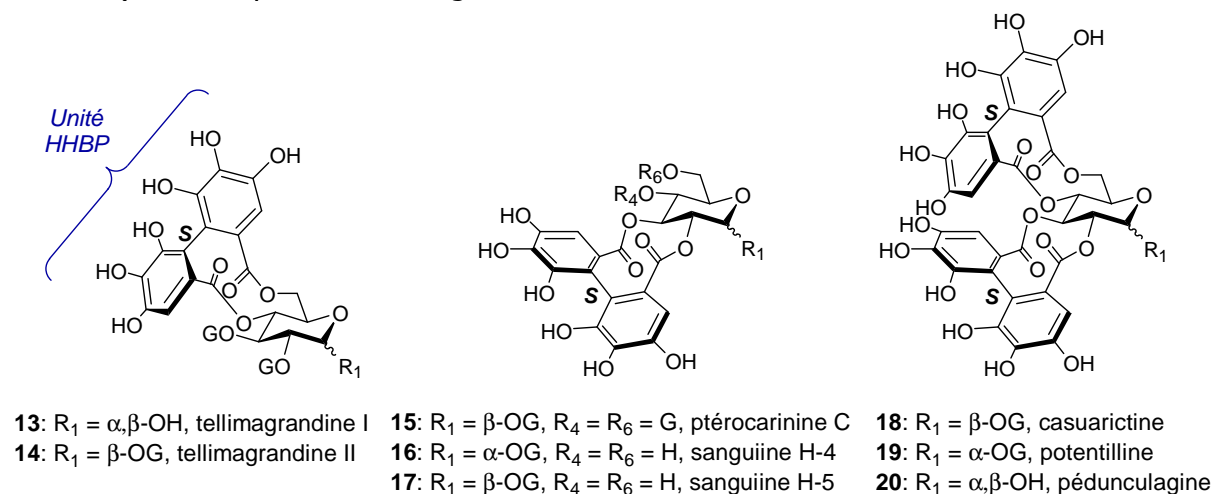


Figure 9. Exemples d'ellagitannins monomériques de type II

B. Les ellagitannins monomériques de type III

Le couplage oxydant entre deux galloyles, qui crée dans la majorité des cas des unités HHBP, peut également conduire, après une nouvelle oxydation avec la participation des fonctions phénoliques, à la formation d'une unité deshydrohexahydroxybiphényle (ou DHHBP), qui s'isomérisé en phase aqueuse avec un équilibre entre deux cycles hémiacétaliques de 5 et 6 chaînons.

Les ellagitannins possédant cette unité (*i.e.* deshydroellagitannins) présentent majoritairement la conformation 1C_4 du D-glucopyranose comme dans le cas de la géranine (**21**, *Geranium thunbergii*),⁶³ une des plantes médicinales les plus populaires au Japon. La seule exception est l'isoterchébine (**22**, *Citynus hypocystis*), qui possède une unité DHHBP en positions 4,6- du D-glucopyranose en conformation 4C_1 (Figure 10).

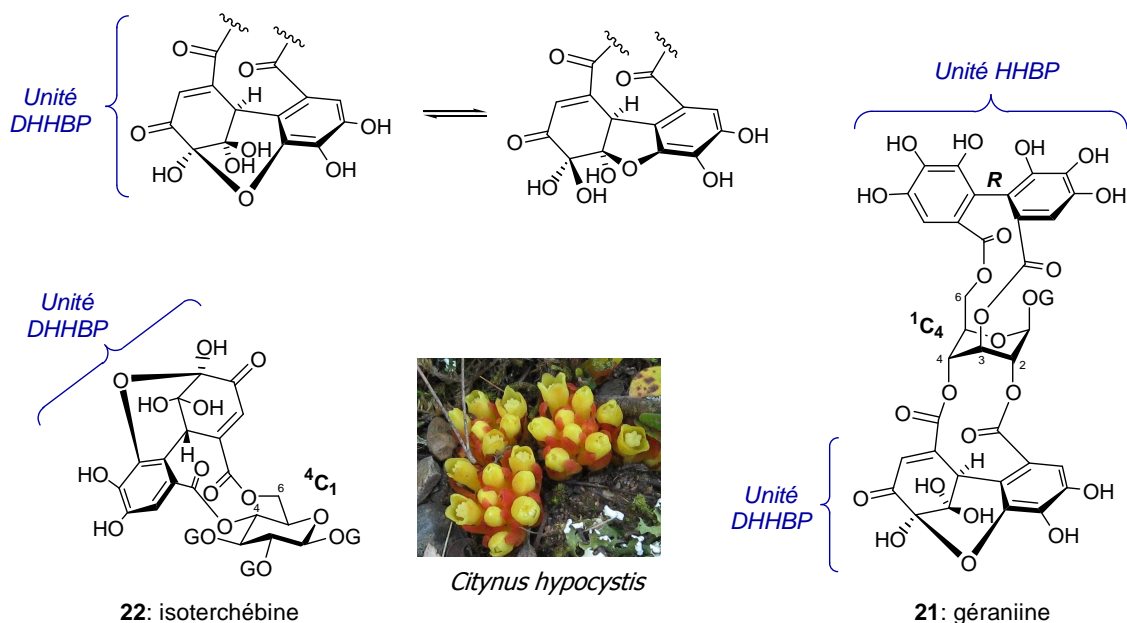


Figure 10. Ellagitannins de type III présentant une unité DHHBP

C. Les ellagitannins monomériques de type IV

De nombreuses modifications structurales, issues du réarrangement des groupes DHHBP par oxydation, conduisent à de nouveaux motifs de type chébuloyle (acide chébulagique, **23**), deshydrochébuloyle (acide répandusinique A, **24**), ou encore l'unité élaeocarpusoyle, formée par une réaction de condensation entre l'acide ascorbique et l'unité DHHBP de la géraniine (**21**) pour mener à l'ascorgéraniine (ou élaeocarpusine, **25**).^{64,65} Tous ces ellagitannins appartiennent au groupe IV d'Okuda (Figure 11).

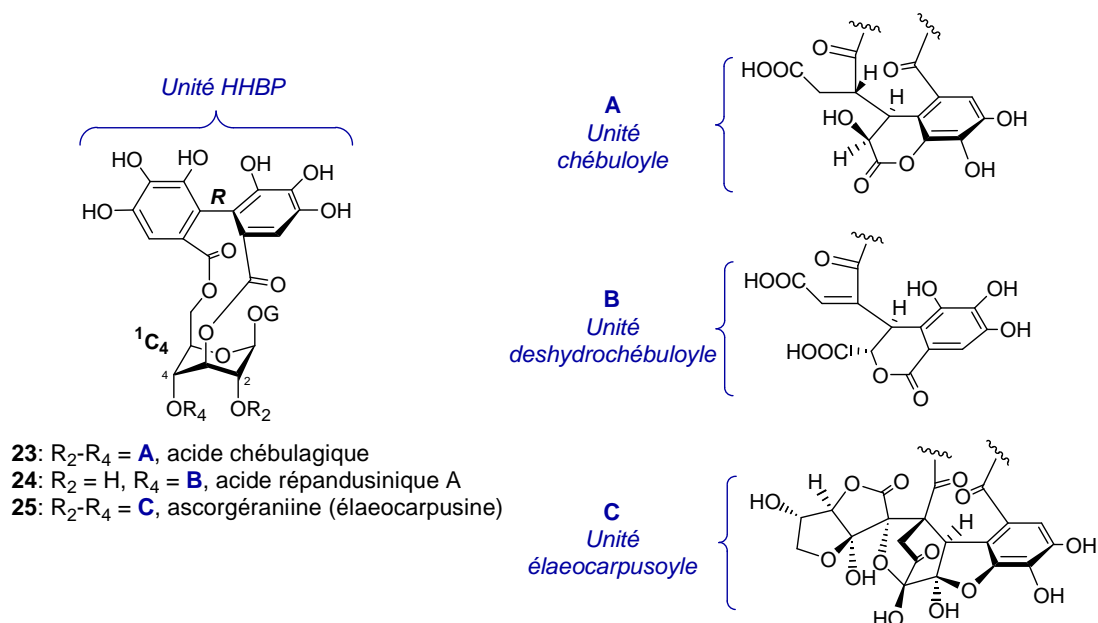


Figure 11. Exemples d'ellagitannins de type IV comportant les motifs chébuloyle, deshydrochébuloyle et élaeocarpusoyle

Cette classification en quatre types I-IV de tannins hydrolysables laisse encore de côté de nombreux ellagitannins monomériques, résultant d'autres transformations non simplement liées à des phénomènes d'oxydation. Comme ces autres ellagitannins présentent des caractéristiques structurales similaires à ceux des groupes II-IV, Okuda a classé ces structures dans les groupes II+, III+ et IV+.

D. Les ellagitannins C-arylglicosidiques (type II+)

Les ellagitannins C-arylglicosidiques possèdent la particularité, quasi unique parmi les substances naturelles connues, de posséder un motif glucose en chaîne ouverte. Ils sont caractérisés par une liaison C-C entre le carbone anomérique C₁ et le carbone C_{2'} de l'unité galloyle estérifiée en position 2 du sucre (*i.e.* liaison C-arylglicosidique). Cette unité galloyle ainsi liée au carbone C₁ fait partie (i) soit d'une unité HHBP, comme dans le cas de la stachyurine (**26**), la casuarinine (**27**) et la casuariine (**28**) ; (ii) soit d'une unité terarylique NHTP (nonhydroxyterphényle, également connue sous le nom de flavogalloyle) attachée *via* trois liaisons ester aux positions 2,3,5- du sucre, comme montré dans les structures de la vescalagine (**29**) et de son épimère en C₁, la castalagine (**30**).

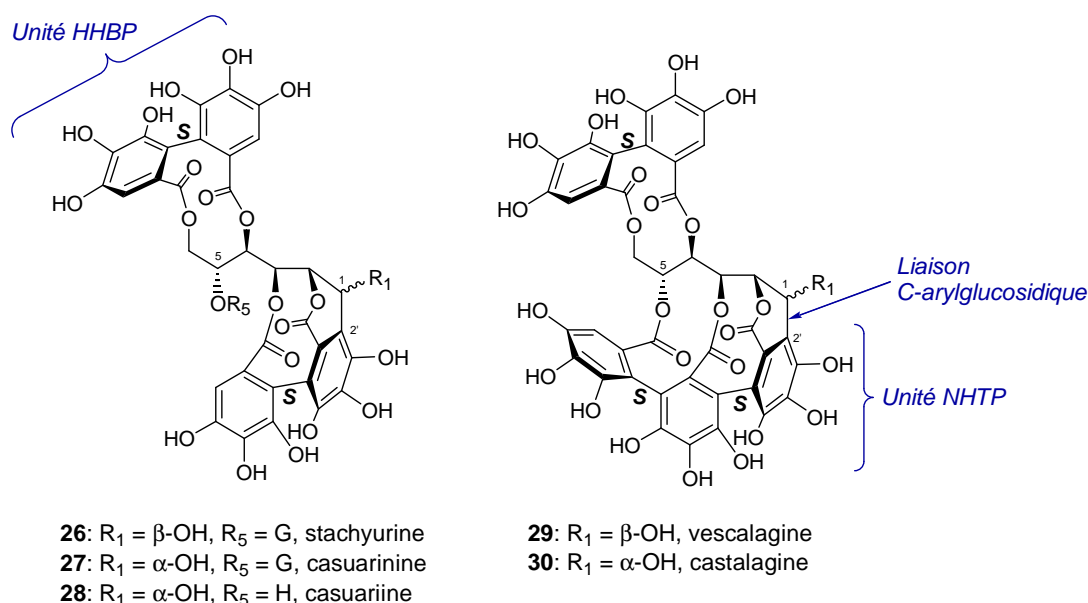


Figure 12. Exemples d'ellagitannins C-arylglicosidiques

La stachyurine (**26**), la casuarinine (**27**) et la casuariine (**28**) ont toutes trois été isolées des plantes *Casuarina stricta* et *Stachyurus praecox* par le groupe d'Okuda.^{32,60,66}

La vescalagine (**29**) et la castalagine (**30**) sont, quant à elles, les deux ellagitannins majoritaires du bois de chêne et furent identifiées pour la première fois il y a 40 ans dans le chêne (*Quercus sessiflora*) et le châtaigner (*Castanea sativa*) par Mayer et ses collaborateurs.⁶⁷⁻⁶⁹ Leurs structures (notamment la configuration du carbone anomérique C₁) furent révisées bien plus tard, en 1990, par le groupe de Nishioka.⁴¹ Les structures de tous les ellagitannins C-arylglicosidiques isolés et caractérisés avant cette date ont ainsi été

remises en question et la lecture des publications antérieures à 1990 doit donc rester prudente concernant la configuration du carbone anomérique C₁.

L'hydrolyse du motif HHBP de ces ellagitannins produit de l'acide ellagique (**8**, Figure 4) ; cette réaction est d'ailleurs fréquemment utilisée pour mesurer la quantité totale d'ellagitannins présents dans le bois. L'hydrolyse de la vescalagine (**29**) et de la castalagine (**30**), outre l'acide ellagique, forme respectivement la vescaline (**31**) et son épimère en C₁, la castaline (**32**), également identifiées par l'équipe de Mayer dans le chêne et le châtaigner (Figure 13).^{67,70,71}

Cette hydrolyse a d'ailleurs été conduite avec succès par le groupe de Quideau⁷² en adaptant une méthode décrite par l'équipe de Scalbert.^{73,74} Après 39h à 60°C dans une solution aqueuse à 10% d'acide chlorhydrique, **29** est convertie en **31** avec un rendement de 81%. Le produit secondaire majoritaire de cette transformation est le vescalène **33**.

L'hydrolyse de la castalagine **30** est plus lente (*i.e.* 65h) et mène de façon surprenante avec un rendement de 85% à un mélange 65:35 de **32** et **31**. Comme la formation de **29** n'est pas observée lors de l'hydrolyse de **30**, la vescaline **31** est formée par épimérisation de la castaline **32**.



Castanea sativa

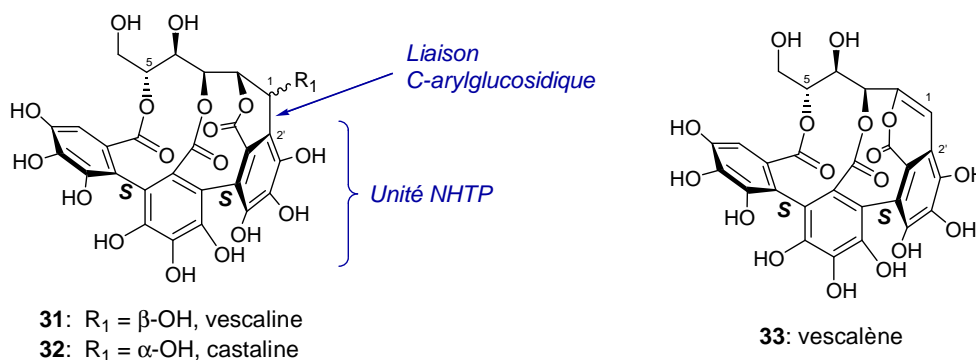


Figure 13. Structures de la vescaline, de la castaline et du vescalène

Les puniacortéines A et B (**34a-b**) ont été isolées en 1986 par le groupe de Nishioka de *Punica granatum*⁷⁵ et sont également présentes dans les plantes *Rosa taiwanensis*⁷⁶ et *Osbeckia chinensis*.⁷⁷ La puniacortéine A (**34a**) provient, pareillement à la vescaline (**31**), de la perte de l'unité HHBP en 4,6- de la casuarinine (**27**) (Figure 13).

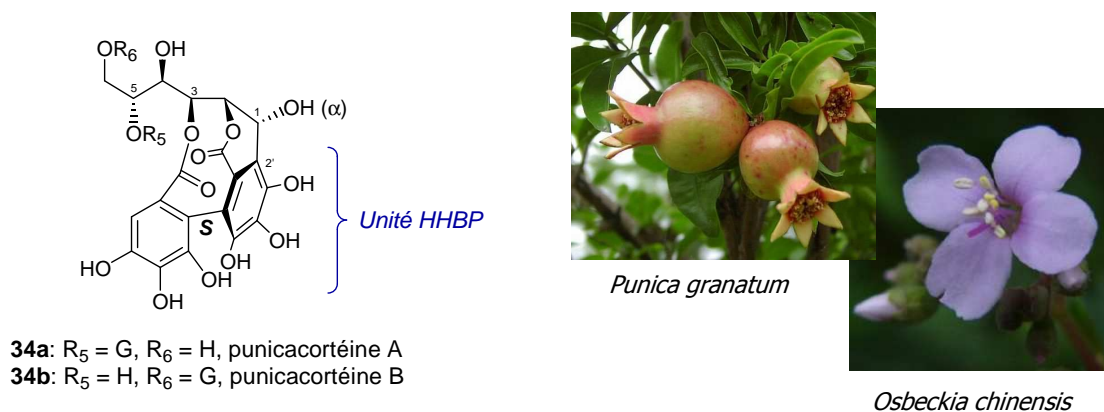


Figure 14. Structure des punicacortéines A et B

E. Les ellagitannins de types III+ et IV+

Les deshydroellagitannins (type III) peuvent subir des couplages oxydants additionnels avec d'autres unités polyphénoliques sous forme de liaisons éthers (type III+) ou de liaisons carbone-carbone (type IV+). Les motifs valonéoyle et deshydrodigalloyle peuvent ainsi être observés chez les rugosines A et B (**36** et **37**, *Rosa rugosa*)⁷⁸ et la coriariine B (**35**, *Coriaria japonica*),⁷⁹ tous trois ellagitannins de type III+. La camelliatannine F (**38**, *Camellia japonica*),⁴³ quant à elle, est un tannin complexe de type IV+ (Figure 15).

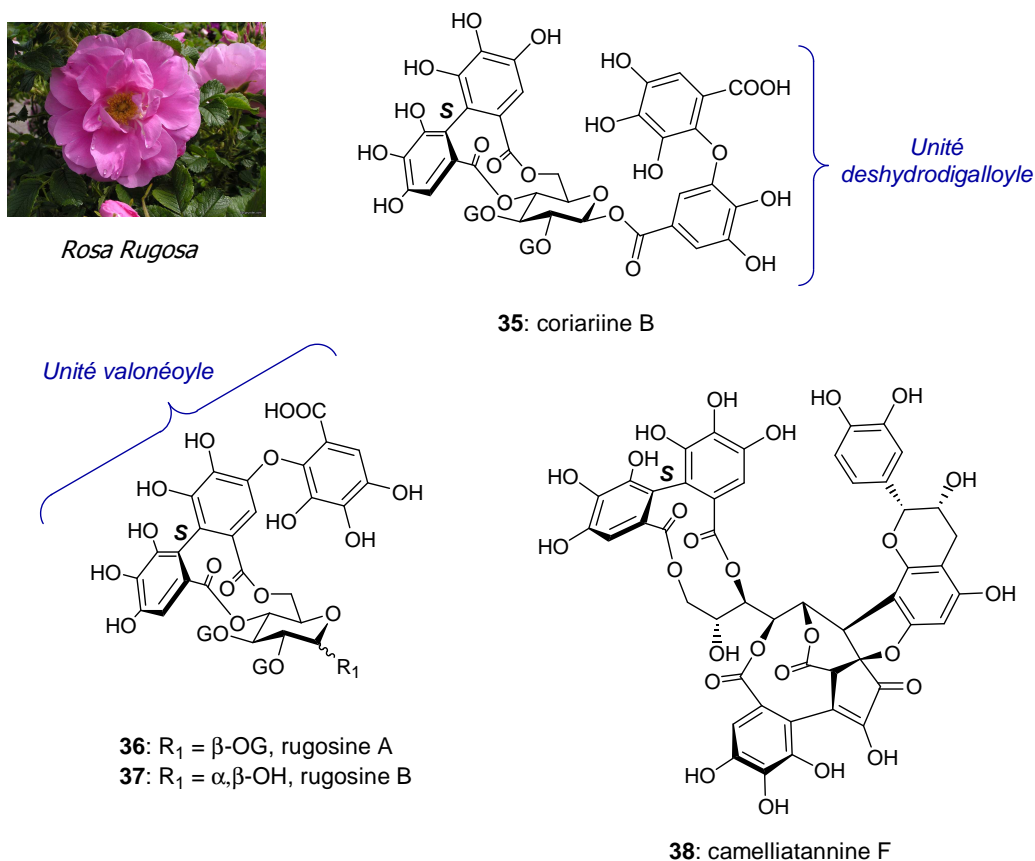


Figure 15. Exemples d'ellagitannins de types III+ et IV+

F. Les oligomères d'ellagitannins

Les oligomères d'ellagitannins possèdent deux à quatre unités monomériques (le plus souvent de type II et II+), celles-ci pouvant être de nature différente au sein d'un même oligomère. Les dimères sont de loin les plus abondants (85%).³⁴ Ces oligomères sont généralement classés selon le type de monomères et la régiochimie de la liaison les assemblant. Les cinq groupes proposés par Okuda sont : (i) GOG (et GOGOG), (ii) DOG, (iii) GOD, (iv) D(OG)₂ et (v) type C-arylglicosidique, pour lesquels G = galloyle, O = oxygène et D = HHBP. Les motifs valonéoyle (**d**, *i.e.* DOG) et deshydrodigalloyle (**b**, *i.e.* GOG), présentés en Figure 15, sont les plus fréquemment formés par le couplage de monomères, mais les unités isodeshydrodigalloyle (**a**), hellinoyle (**c**), tergalloyle (**e**), macaranoyle (**f**) et sanguisorboyle (**g**) sont également rencontrées (Figure 16).

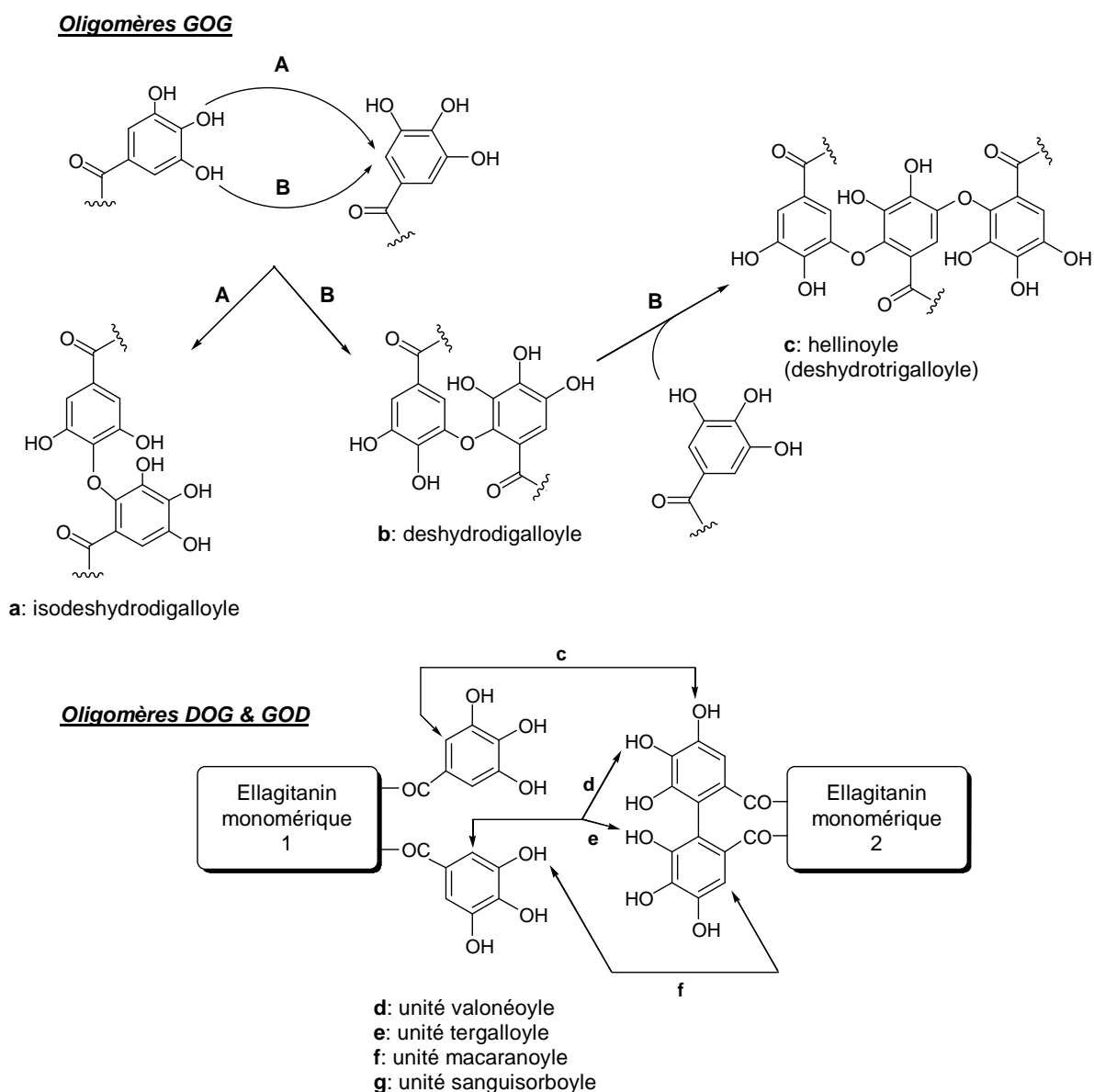


Figure 16. Motifs rencontrés dans les oligomères d'ellagitannins

Trois exemples d'oligomères dont la coriariine A (**39**, *Coriaria japonica*),⁷⁹ la sanguine H-6 (**40**, *Sanguisorba officinalis*)⁸⁰ et la rugosine G (**41**, *Rosa rugosa*)^{81,82} sont présentés en Figure 17.

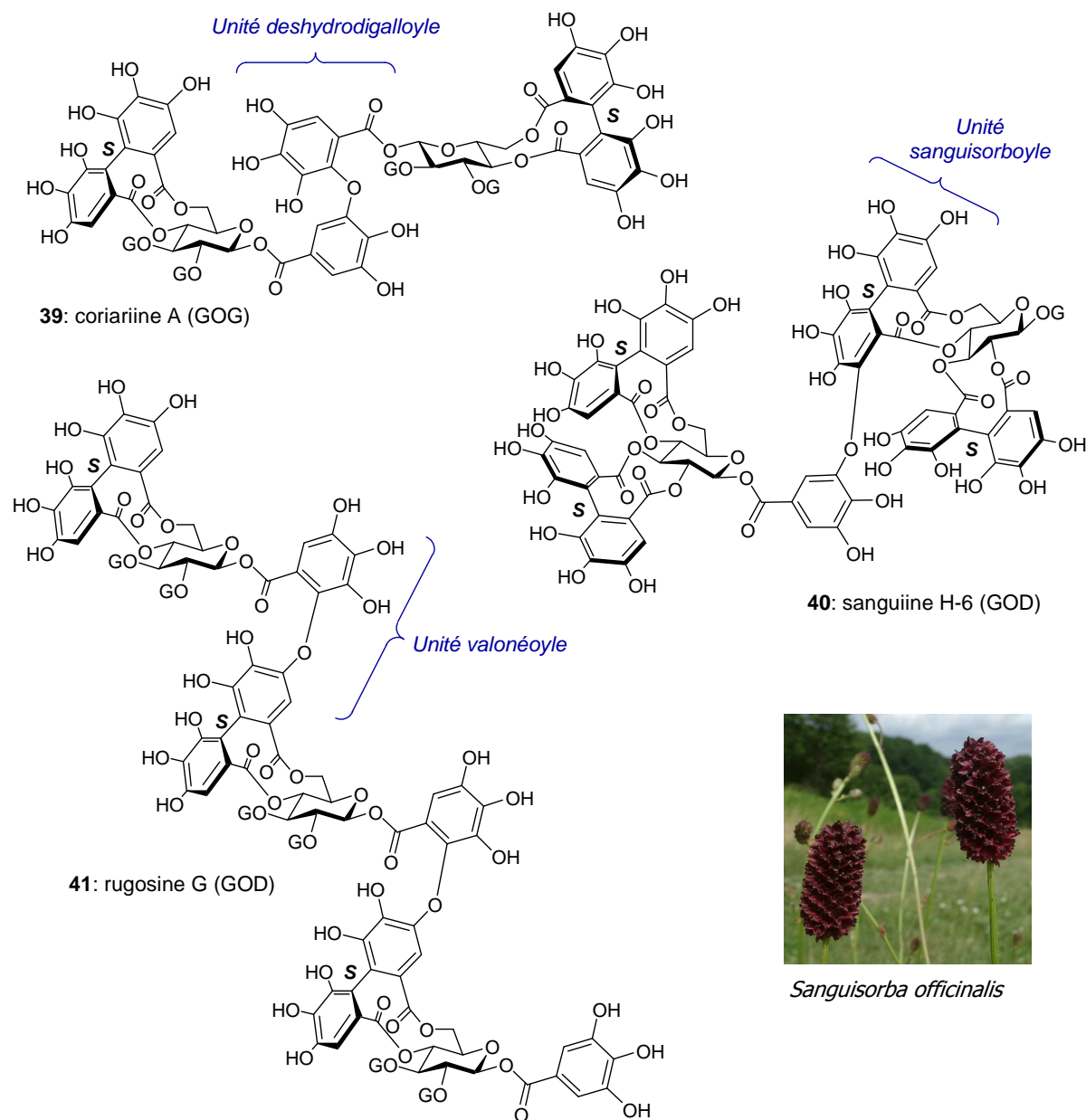
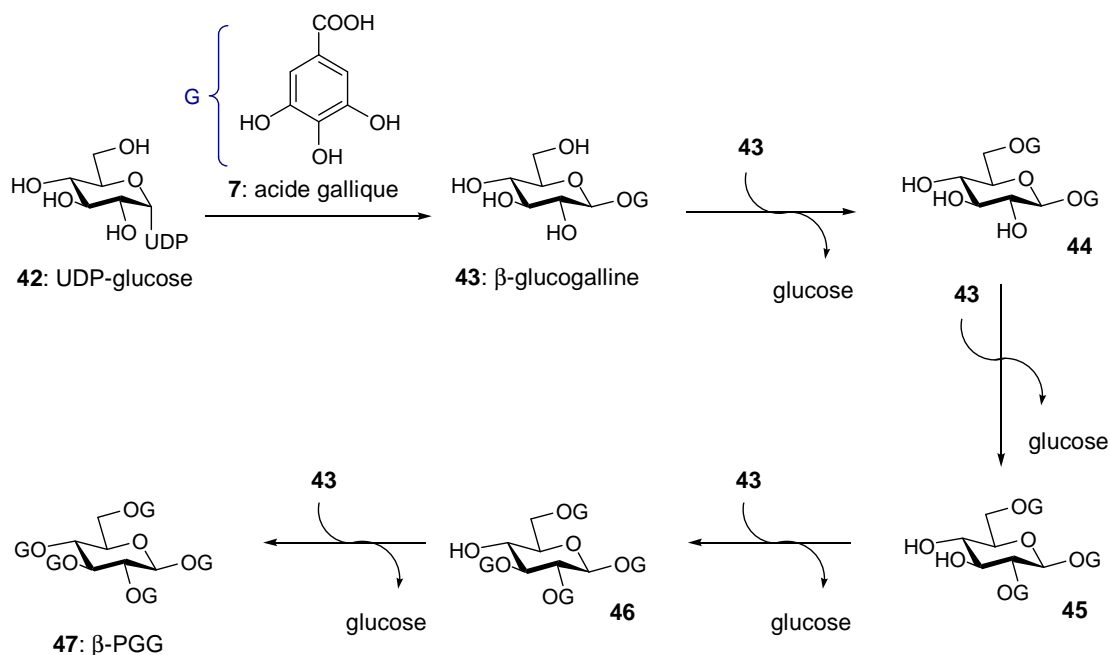


Figure 17. Dimères et trimères d'ellagitannins

I.2.3. Biosynthèse des ellagitannins

Les tannins hydrolysables (gallotannins et ellagitannins) sont des dérivés du métabolisme secondaire de l'acide gallique (**7**) et émanent de la galloylation du D-glucopyranose. Ce processus d'acylation, dont l'enzymologie a été élucidée en majeure partie par G. G. Gross,^{52,56} commence par la production de β -glucogalline (**43**) à partir de l'uridine

diphosphoglucose (UDP-glucose, **42**) et de l'acide gallique (**7**). Cette espèce monogalloylée sert ensuite de donneur et d'accepteur d'unités galloyles dans la série d'acylations régiospécifiques qui suivent, jusqu'à l'obtention du 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloyl- β -D-glucopyranose (β -PGG, **47**), précurseur clé dans la biosynthèse des tannins hydrolysables (Schéma 1).^{52,56,83}



Même si la formation par voie biochimique du β -PGG (**47**) est bien documentée, les étapes décrivant sa transformation en ellagitannins font en revanche toujours l'objet d'études. Dans les années 1950, Schmidt et Mayer^{25,84} proposèrent le couplage oxydant par déshydrogénation de deux groupes galloyles voisins sur le β -PGG (**47**) comme voie de biosynthèse du motif HHBP des ellagitannins. Ce postulat a plus tard été confirmé et amélioré par Haslam et ses collaborateurs²⁹ qui proposèrent que le conformère 4C_1 le plus stable du β -PGG (**47**) s'oxydait tout d'abord en tellimagrandine II (**14**) puis en casuarictine (**18**), alors que le conformère 1C_4 , moins stable, fournissait la structure de base pour les dérivés 1,6-, 1,3-, 3,6- et 2,4-*O*-HHBP.

Plusieurs tentatives de couplage oxydant, afin de démontrer les mécanismes biosynthétiques impliqués dans la transformation du β -PGG (**47**) en ellagitannins, ont été réalisées en présence d'oxydants chimiques (O_2 , Fe^{3+}) ou d'enzymes (laccase ou peroxydase)⁸⁵ mais n'ont résulté qu'en la formation d'acide ellagique (**8**), alors que des ellagitannins n'ont jamais pu être isolés. Par contre, Niemetz et Gross furent les premiers à confirmer l'hypothèse de Schmidt et Mayer en démontrant récemment que l'oxydation du β -PGG (**47**) en présence d'une enzyme extraite de feuilles de *Tellima grandiflora* (une phénoloxidase, dénommée pentagalloylglucose: O_2 oxydoreductase) engendrait de façon régiochimique et stéréospécifique la formation de la tellimagrandine II (**14**) (Schéma 2).⁵⁶

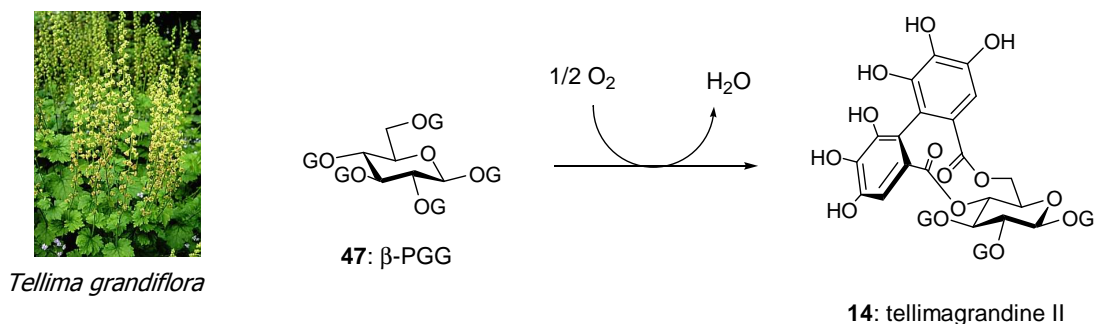


Schéma 2. Formation de la tellimagrandine II à partir du β -PGG

Cette réaction enzymatique est jusqu'ici la meilleure preuve expérimentale que le β -PGG (**47**) est bien le précurseur biosynthétique des ellagitannins. Cependant, le schéma biosynthétique menant de la tellimagrandine II (**14**) aux ellagitannins *C*-arylglicosidiques n'a pas encore été établi avec certitude. L'étude de la composition en ellagitannins de certaines plantes (comme *Psidium guajava* et *Liquidambar Formosana*),^{15,32,86} et notamment des feuilles de chêne (*Quercus robur*),⁸³ contenant des membres des deux classes II et II+, a permis de concevoir la suite de réactions décrites dans le Schéma 3.

La première étape consiste en un couplage par deshydrogénation oxydante et une dégalloylation, menant à la pédunculagine (**20**), intermédiaire avancé de cette biosynthèse. L'ouverture du glucose, permise par la présence dans la structure de la pédunculagine (**20**) d'un hydroxyle libre en position anomérique, suivie de la galloylation en position 5, permettrait d'obtenir la liquidambine (**48**), molécule isolée de *Liquidambar Formosana*.⁸⁷ La formation de la liaison *C*-arylglicosidique, suivie d'un dernier couplage oxydant entre le galloyle libre et l'unité 2,3-*O*-HHBP fournirait le motif NHTP caractéristique de la vescalagine (**29**) et de la castalagine (**30**). Enfin, une hydrolyse des liens esters de l'unité 4,6-*O*-HHBP de la vescalagine (**29**) et de la castalagine (**30**) permettrait d'obtenir la vescaline (**31**) et la castaline (**32**).



Liquidambar Formosana

Cette évolution de la tellimagrandine II (**14**) vers la vescalagine (**29**) et la castalagine (**30**) en passant par la pédunculagine (**20**) a été observée dans les feuilles de différents chênes et notamment chez *Quercus robur*,⁸³ où des feuilles récoltées en avril comportaient majoritairement de la tellimagrandine II (**14**), alors que celles récoltées en mai comportaient majoritairement la pédunculagine (**20**), et enfin celles récoltées entre juillet et septembre comportaient majoritairement de la casuarinine (**27**), précurseur direct de la castalagine (**30**).⁸⁶ L'hypothèse d'un tel schéma d'évolution de la tellimagrandine II (**14**) vers la vescaline (**31**) et la castaline (**32**) est donc réaliste sachant que la pédunculagine (**20**) a également été isolée dans le bois de cœur des chênes *Quercus robur* et *Quercus petraea*.

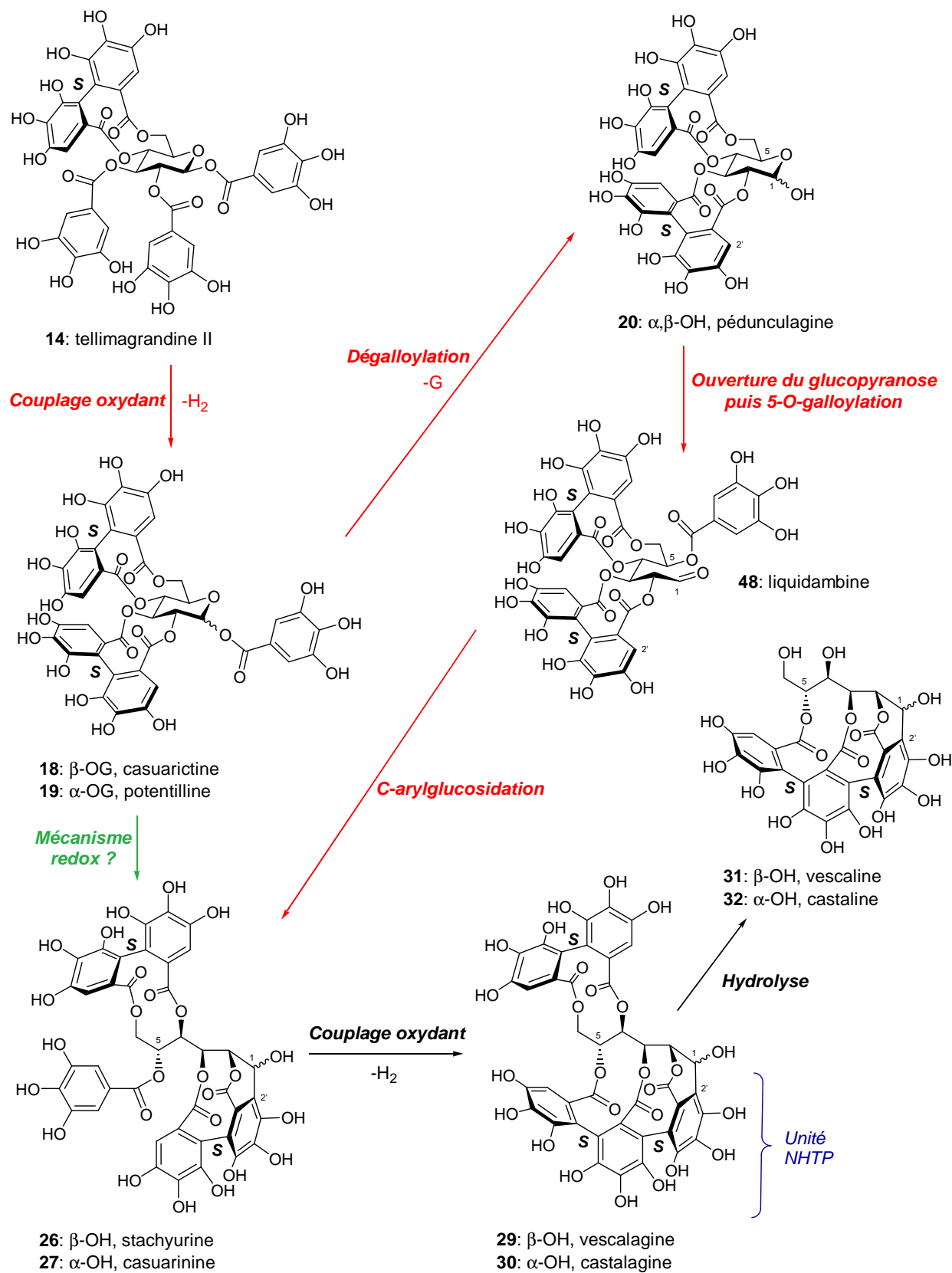


Schéma 3. Schéma biosynthétique supposé mener de la tellimagrandine II aux ellagitannins C-arylglicosidiques

L'ordre dans lequel ces biotransformations ont lieu (aussi bien que leur mécanisme exact) est tout de même incertain. D'après les observations précédentes (coexistence de plusieurs ellagitannins dans les feuilles de chêne), Haslam²⁹ a également suggéré un autre chemin biosynthétique possible impliquant un mécanisme oxydo-réducteur (ouverture du sucre et transfert du galloyle du C₁ au C₅) menant directement de la potentilline (**19**) à la stachyurine (**26**) et la casuarinine (**27**).

I.2.4. Activité biologique des ellagitannins

Les ellagitannins, comme beaucoup de molécules naturelles, présentent des activités biologiques potentiellement valorisables. Aucun d'entre eux n'est utilisé à ce jour en thérapeutique, toutefois il est intéressant de souligner que les effets curatifs et palliatifs de certaines médecines traditionnelles aux plantes dépendent de leur composition en gallotannins et/ou ellagitannins.⁸⁸ La recherche incessante de nouveaux agents pharmaceutiques a mis la lumière sur les polyphénols, ce qui a entraîné de nombreux travaux d'élucidation de structures d'ellagitannins biologiquement actifs. Les mécanismes moléculaires qui gouverneraient les interactions polyphénol-protéine n'ont pas encore été élucidés, mais certaines différences ont pu être observées entre les gallotannins et les ellagitannins.⁶ En effet, contrairement aux gallotannins, ayant une conformation plutôt flexible, les ellagitannins possèdent des unités HHBP (ou DHHBP) formant des cycles de 10 à 11 chaînons apportant à leur structure un caractère rigide et stéréochimiquement très bien défini. Par conséquent, la structure globale de ces molécules, globulaire et de forme strictement organisée, peut leur conférer une aptitude certaine à interagir de manière spécifique (liaisons hydrogènes par exemple) avec des cibles biologiques telles que certaines protéines impliquées dans la réplication de l'ADN.

D'importantes activités anticancéreuses et antivirales ont été observées pour de nombreux ellagitannins isolés. Leur efficacité descend typiquement dans la gamme du micromolaire au nanomolaire. La littérature est abondante dans ce domaine et nous nous proposons ici de présenter quelques exemples caractéristiques de ces activités biologiques. Pour plus de détails, il convient de se reporter à la revue de S. Quideau⁸⁸ et au chapitre écrit par T. Okuda,¹⁷ qui citent de nombreuses références intéressantes.

A. Activité antivirale

Plusieurs ellagitannins monomériques et dimériques, comme la tellimagrandine I (**13**), la geraniine (**21**), les dimères coriariine A (**39**) et rugosine D^{81,82} inhibent *in vitro* la réplication du virus *Herpes simplex* en bloquant l'adsorption du virus par les cellules cultivées avec des EC₅₀ allant de 20 à 100 nM et des CC₅₀ supérieures à 16 µM.⁸⁹ Les ellagitannins dimériques inhibent efficacement la transcriptase inverse des virus à ARN induisant des tumeurs.⁹⁰ Enfin, la gémine D⁹¹ (monomère) et la camelliine B⁹² (dimère), parmi 87 tannins et autres dérivés polyphénoliques testés, ont pu montré la capacité à inhiber les effets cytopathiques induits

par le virus du VIH et l'expression de l'antigène spécifique au VIH avec des EC₅₀ allant de 2.0 à 4.8 µg/ml et des CC₅₀ 13 à 15 fois supérieures.⁹³

B. Activité anticancéreuse

De nombreux travaux ont été proposés durant les deux dernières décennies sur l'activité des polyphénols, incluant les ellagitannins et leurs analogues, concernant leurs effets sur l'incidence et la propagation des tumeurs. Les résultats obtenus contrastent fortement avec ce qui était admis auparavant, lorsque les propriétés chimiques des tannins n'étaient pas encore connues. Ainsi, l'induction de cancers par certaines espèces de plantes était souvent associée à leurs fortes teneurs en "tannins". Aujourd'hui, les activités cytotoxiques de nombreux tannins de structure définie ont été rapportées. Citons un exemple de mise en évidence de l'activité antitumorale des ellagitannins.

De nombreux ellagitannins inhibent les topoisomérases de l'ADN humain,¹⁴ enzymes ciblées par les chimiothérapies utilisées contre le cancer car elles sont essentielles dans l'élimination des contraintes de torsion de l'ADN pendant la réplication et la condensation des chromosomes.⁹⁴⁻⁹⁶ Par exemple, l'acide chébulagique (**23**) est l'agent anti-topoisomérase I le plus efficace rapporté à ce jour, montrant une activité relative à l'inhibition de la relaxation de l'ADN 10 à 50 fois supérieure à celle de la camptothécine et de ses dérivés, agents anticancéreux actuellement utilisés ou en développement clinique avancé.⁹⁷

Dans le cadre de la sous-famille des ellagitannins C-arylglycosidiques (de type II+), qui nous concerne plus particulièrement pour ce projet, les réactivités chimiques de la vescalagine (**29**) et de la castalagine (**30**) vis-à-vis de diverses entités nucléophiles provenant du raisin ont été étudiées.^{72,98} Ces flavano-ellagitannins ainsi formés ont été évalués pour leur activité anticancéreuse. Plusieurs de ces dérivés d'ellagitannins présents dans le vin se sont révélés comme de puissants inhibiteurs catalytiques de la topoisomérase II de l'ADN humain. Parmi les molécules les plus efficaces qui ont été testées, les épimères vescaline (**31**) et castaline (**32**), ainsi que le vescalène (**33**), inhibent la topoisomérase II à une concentration de 10 µM avec une efficacité de 70 à 100%.⁷² Elles se sont révélées plus puissantes que l'étoposide (VP-16), un agent anticancéreux classiquement utilisé en chimiothérapie clinique, qui atteint une efficacité d'inhibition de 10% seulement dans les mêmes conditions.¹⁴

I.3. Etudes synthétiques

L'accès aux ellagitannins par extraction de sources naturelles est souvent lourd, coûteux et ne fournit que de très faibles quantités de produits naturels purifiés. Ainsi, le développement d'un accès par synthèse totale vers ces ellagitannins est devenu au cours des 15 dernières années un vrai challenge synthétique. En effet, ces synthèses permettent (i) d'accéder à des quantités suffisantes de composés actifs biologiquement et (ii) d'optimiser l'activité

biologique (*i.e.* diminution de la cytotoxicité, amélioration de la biodisponibilité et de la sélectivité de la cible) par la synthèse d'analogues.

La première synthèse totale d'un ellagitannin, la tellimagrandine I (**13**), fut publiée par K. S. Feldman en 1994.⁹⁹ Par la suite, de nombreuses synthèses totales d'ellagitannins naturels⁹⁹⁻¹¹⁹ et de leurs dérivés per-méthylés¹²⁰⁻¹²³ ont été rapportées. Deux revues, celles de S. Quideau et K. S. Feldman⁸⁸ et celle de K. Khanbabaee¹¹² pour les synthèses antérieures à 2001, ainsi que le livre édité par S. Quideau en 2008,^{124,125} offrent une très bonne vision des recherches entreprises dans le cadre de la synthèse totale d'ellagitannins.

La construction stéréosélective de l'unité HHBP constitue l'étape décisive de toutes les synthèses décrites jusqu'à présent. Deux différentes stratégies ont ainsi été développées pour l'obtention d'ellagitannins monomériques et dimérique (Schéma 4) :

- **Méthode A** : estérification de deux unités galloyles (**I**) judicieusement protégées et/ou activées sur un diol ou un tétraol dérivé du D-glucopyranose (**II**), suivi d'un couplage des unités galloyles (**III** → **IV**)
- **Méthode B** : double estérification d'un acide hexahydroxybiphénoïque judicieusement protégé (**V**) sur un diol ou un tétraol dérivé du D-glucopyranose (**II**) pour former **IV** directement.

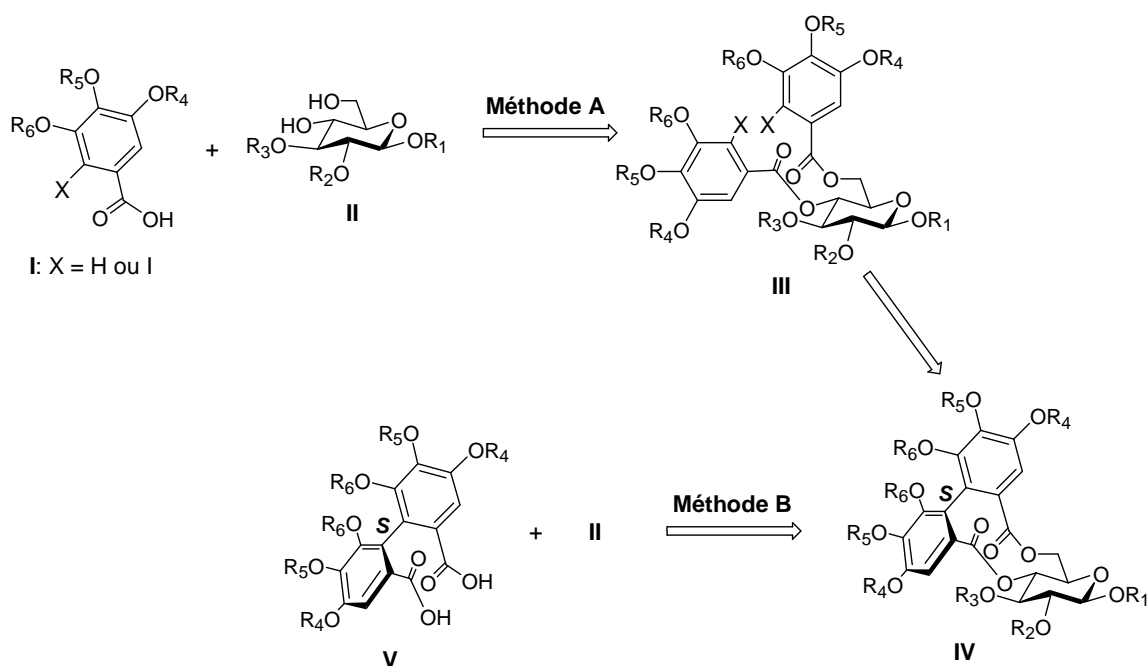


Schéma 4. Deux stratégies pour la construction des ellagitannins

Quelle que soit la stratégie choisie, les synthèses d'ellagitannins utilisent la chimie des groupements protecteurs/activateurs afin (i) d'assurer la fonctionnalisation sélective du squelette sucré par différenciation de réactivité des fonctions hydroxyles et (ii) dans le cas de la voie A, de permettre la réaction de couplage biarylique sans compromettre les liaisons esters des galloyles. En effet, jusque dans les années 1980, de nombreuses études ont porté

sur l'oxydation de glucoses porteurs d'unités galloyles non protégées [comme les essais de Mayer avec la peroxidase du raifort (horseradish), un oxydant « biomimétique »]⁸⁵ et n'ont mené qu'à la formation de produits d'hydrolyse des liens esters (acide ellagique majoritairement). Tous ces travaux ont renforcé l'idée que la modulation de la réactivité des unités galloyles par l'introduction judicieuse de groupements protecteurs/activateurs appropriés sur les fonctions phénols était, a priori, une condition nécessaire à la formation d'une unité HHBP liée au sucre.

Remarquons que jusqu'à présent, seuls des ellagitannins de type II et III, ainsi qu'un dimère GOG (*i.e.* la coriariine A, **39**, Figure 17), comportant des unités hexahydroxybiphényle (HHBP) ont été synthétisés. L'ensemble des synthèses totales décrites à ce jour dans la littérature seront classées selon la méthodologie utilisée (A ou B) et seules les étapes décisives seront décrites en détail.

Avant d'exposer les différents travaux réalisés dans le cadre de la synthèse d'ellagitannins naturels, il est nécessaire d'explicitier la stéréochimie des liaisons aryle-aryle et le postulat de Schmidt et Haslam quant aux diastéréosélectivités des unités HHBP observées chez les ellagitannins.

I.3.1. Stéréochimie des biaryles chiraux

La chiralité peut se retrouver parmi certains motifs biaryliques. Dans le cas le plus fréquent, la barrière de rotation autour de l'axe biarylique est faible. A température ambiante, les deux unités aryles constituant le biaryle peuvent donc tourner librement l'une par rapport à l'autre autour de l'axe et il n'y a pas de chiralité.

Cependant si les substituants situés en *ortho* de l'axe biarylique génèrent un fort encombrement stérique, la barrière de rotation peut devenir suffisamment élevée pour que les deux unités aryle se placent dans deux plans différents. Le biaryle est par conséquent chiral, on dit qu'il existe sous la forme de deux atropoisomères séparables. Un minimum de trois substituants est généralement nécessaire pour avoir une barrière à la rotation suffisante à température ambiante.¹²⁶

L'atropoisomérisation (du grec *tropein* = tourner et *meros* = partie), nommée également chiralité axiale, est l'énantiomérisation liée à l'empêchement de la rotation autour d'une liaison simple. Le terme fut introduit par R. Kuhn en 1933 et était réservé à l'origine aux composés biaryliques.¹²⁷ Ces conformères peuvent être isolés sous la forme d'espèces chimiques distinctes car leur rotation est restreinte ou bloquée. Généralement, deux conditions sont nécessaires à la chiralité axiale de molécules biaryliques (**I**, Figure 18) : un axe sans rotation et la présence de différents substituants sur chacun des cycles avec $A \neq B$ et $A' \neq B'$.

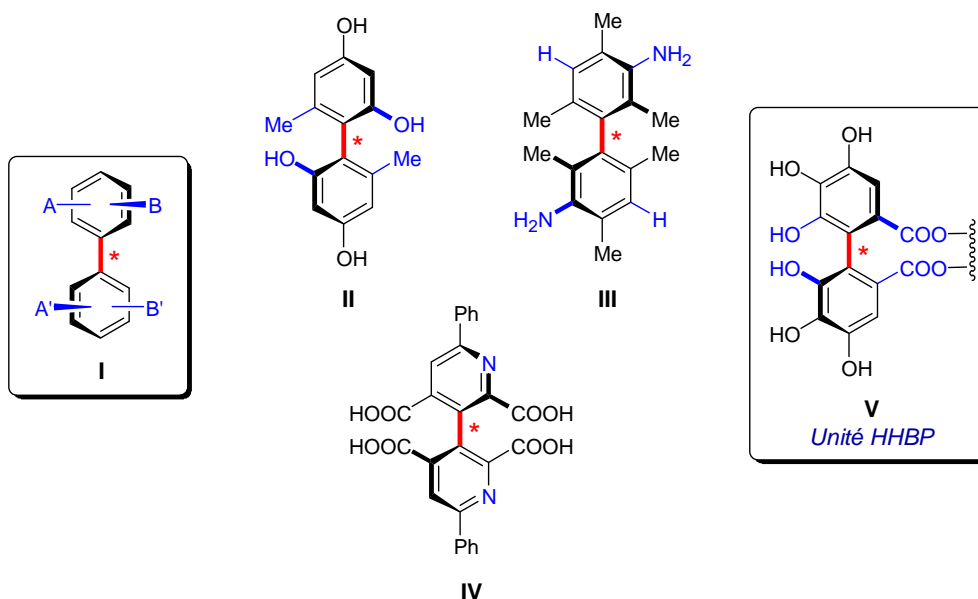


Figure 18. Exemples d'atropoisomères

Si $A = A'$ et $B = B'$, la molécule possède une symétrie C_2 mais est quand même chirale comme dans les composés **II**, **III** et **IV** (Figure 18). Les biaryles chiraux portant des groupements *ortho* différents (**II**) sont les plus rencontrés. Moins couramment, la chiralité axiale peut aussi provenir de l'inéquivalence des substituants en *mé*ta (**III**). Les systèmes hétéroaromatiques donnent également la possibilité d'introduire une chiralité par la position de l'hétéroatome (**IV**). Ainsi, les unités HHBP (**V**), motifs clés de la famille des ellagitannins, possèdent une chiralité axiale menant à la formation de deux atropoisomères.

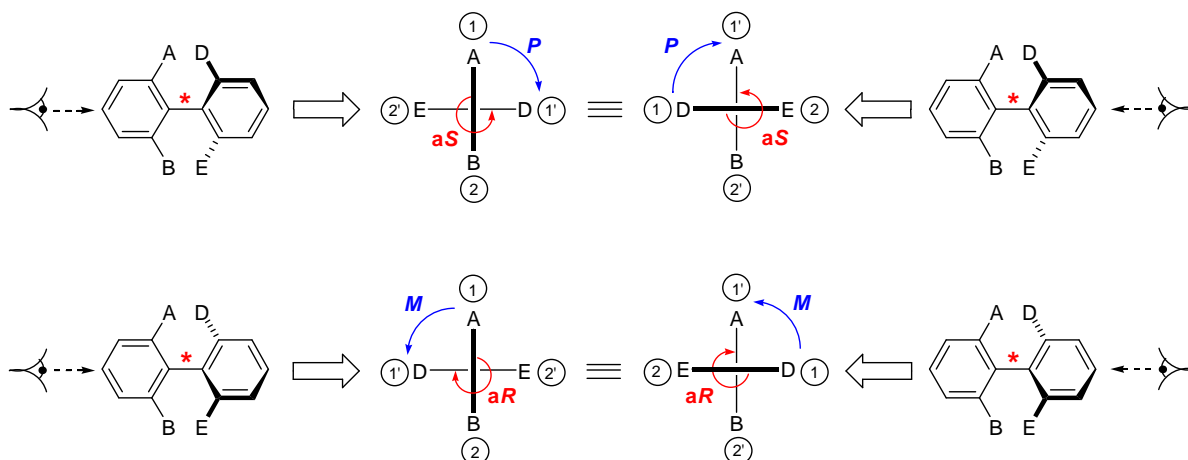
La configuration absolue d'un biaryle^{126,128} est définie grâce à la projection de Newman vue indifféremment d'un des deux côtés selon l'axe de la liaison aryle-aryle. Les priorités des substituants en *ortho-ortho'* (ou *mé*ta-*mé*ta' si $A = B$ et $A' = B'$) sont ensuite attribuées en suivant les règles séquentielles de Cahn-Ingold-Prelog (CIP) (Figure 19).

Un ordre de priorité des substituants est assigné pour le premier noyau aromatique observé : (1) pour le groupement prioritaire et (2) pour l'autre substituant. De manière identique, nous obtenons sur le cycle le plus éloigné de l'oeil : (1') pour le groupe prioritaire et (2') pour le second.

Deux nomenclatures ont été développées pour dénommer les biaryles asymétriques. La première est identique à celle utilisée pour décrire les hélices, elle utilise les descripteurs *M* (pour *minus*) et *P* (pour *plus*). Dans cette nomenclature, le trajet suivi est le plus court de (1) vers (1') (angle de 90°). L'axe biarylique sera noté *P* si le tour de 90° est effectué dans le sens des aiguilles d'une montre, il sera noté *M* s'il est dans le sens inverse.¹²⁷

La deuxième nomenclature utilise les descripteurs (*aR*) et (*aS*) où le « a » signifie axial. Dans ce cas, la priorité est donnée au cycle le plus proche de l'oeil puis au deuxième cycle. Le sens de rotation autour de l'axe biarylique est : de (1) vers (2) puis (1') et finalement (2'). Si

le trajet est effectué dans le sens des aiguilles d'une montre l'axe est noté (*aR*), dans le sens inverse il sera noté (*aS*).



A>B et D>E selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog

Figure 19. Détermination de la configuration absolue

Les correspondances $P \leftrightarrow (aS)$ et $M \leftrightarrow (aR)$ sont toujours vérifiées. Dans la suite, nous n'utiliserons que la nomenclature (*aS*) et (*aR*) et, pour plus de clarté, les unités HHBP seront seulement notées *S* ou *R* respectivement.

I.3.2. Postulat de Schmidt et Haslam

Biosynthétiquement, les ellagitannins monomériques possédant une unité HHBP et une unité glucopyranose sont formés par le couplage oxydant stéréosélectif de deux unités galloyles liées au sucre (Schéma 2, Schéma 3).^{31,129} Les couplages en 4,6- et 2,3- mènent exclusivement à des unités HHBP de configuration *S* alors que ceux en 3,6- fournissent la configuration *R*. Les cercidinines A et B,³⁷ la cuspinine,³⁷ la platycaryanine D¹³⁰ et la nupharine A³⁹ sont les seules exceptions à cette généralisation. Les unités HHBP en 1,6- sont exclusivement de configuration *S*. Les ellagitannins possédant une unité HHBP en 2,4- semblent être instables dans les conditions physiologiques des plantes, et subissent le plus souvent des transformations pour mener à des ellagitannins de type III (*i.e.* unités DHHBP).^{40,131} La phyllanemblinine B (**75**, Figure 21)⁵⁷ est le seul exemple d'ellagitannin portant une unité HHBP en 2,4- de configuration *R*.

Comme réponse à l'origine de cette stéréosélectivité dans la nature, Schmidt^{25,84} et Haslam^{30,31,129,132} ont postulé que la stéréochimie de la liaison biarylique était dictée par les contraintes géométriques imposées par le cycle glucopyranosique. Des cas similaires d'induction stéréochimique ont été rapportés pour la conversion biomimétique de polyoléfinés en terpénoïdes poly-cycliques, dont la géométrie de la fusion des cycles est, suivant le postulat de Stork-Eschenmoser,^{133,134} induite par la géométrie de la double liaison de l'oléfine et la conformation adoptée par la chaîne polyène pendant la cyclisation cationique.^{135,136} Dans la série des ellagitannins, les couplages biomimétiques

diastéréosélectifs réalisés lors des synthèses totales décrites ci-après démontrent la validité de l'hypothèse de Schmidt et Haslam.

Feldman a apporté sa contribution en réalisant des études de modélisation moléculaire sur des précurseurs d'unité HHBP portant des galloyles voisins (en 2,3- ou en 4,6-) afin de démontrer le postulat énoncé par Schmidt et Haslam, tant au niveau de la régiosélectivité que de la diastéréosélectivité. Les calculs ont montré une différence d'énergie significative entre les produits avant et après couplage, expliquant ainsi la diastéréosélectivité préférentielle observée dans la nature et lors des couplages.^{88,137}

Après avoir explicité la stéréochimie des motifs biaryliques ainsi que le postulat de Schmidt et Haslam, nous allons désormais présenter l'ensemble des synthèses d'ellagitannins décrites à ce jour dans la littérature en fonction de la méthodologie utilisée (A ou B).

Afin de simplifier tous les schémas de synthèse qui seront présentés dans cette partie, des abréviations G_n seront employées pour les différentes unités galloyles diversement protégées (Figure 20).

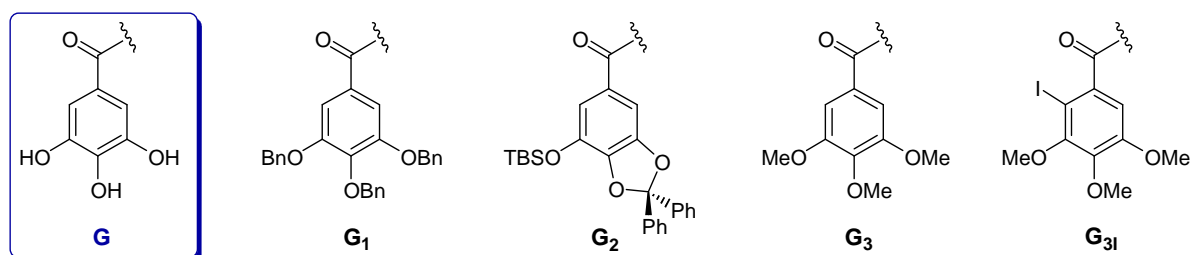


Figure 20. Abréviations utilisées pour les différentes unités galloyles

I.3.3. Méthode A : *via* un couplage oxydant biarylique

A. Synthèses totales d'ellagitannins par Feldman

L'équipe de Feldman fut la première à développer une méthodologie de couplage biarylique diastéréosélectif applicable à la synthèse totale d'ellagitannins.^{137,138} Ils ont ainsi synthétisé la tellimagrandine I (**13**) en 1994⁹⁹ avec, comme étape clé de la synthèse totale, le couplage oxydant biomimétique par action du tétraacétate de plomb [*i.e.* $Pb(OAc)_4$; oxydation de Wessely] d'unités galloyles di-protégées dérivées de G_2OH (Figure 20). Cet outil efficace fut ensuite appliqué à toutes les autres synthèses totales du groupe Feldman.^{88,99-101,104,108,110,111,115}

a. Synthèses totales des tellimagrandines I et II (4,6-HHBP)

Dans les structures des tellimagrandines I (**13**) et II (**14**), l'unité HHBP est liée en positions 4,6- du D-glucopyranose. Les galloyles en positions 2,3- demeurent non couplés l'un à l'autre. La tellimagrandine II (**14**) diffère de la tellimagrandine I (**13**) par la présence d'une

unité galloyle additionnelle en position anomérique du sucre. Ainsi, la séquence synthétique pour **14** est presque identique à celle réalisée pour **13**, la seule différence étant le groupe protecteur utilisé pour la position anomérique du résidu sucré de départ (**49** ou **50**).^{88,99,108} Les deux synthèses seront donc présentées conjointement pour plus de clarté (Schéma 5).

La régiosélectivité du couplage fut obtenue comme suit : partant d'un dérivé du D-glucopyranose dont la position anomérique est protégée par un groupement benzyle (**49**, pour la tellimagrandine I) ou un groupement photolabile *o*-nitrobenzyle (**50**, pour la tellimagrandine II) et les positions 4,6- par un groupe benzylidène, les fonctions alcools libres en 2,3- sont estérifiées dans les conditions de Steglich¹³⁹ modifiées par Keck¹⁴⁰ avec l'acide gallique tribenzylé (**51** = G₁OH). Après hydrolyse du benzylidène, les fonctions hydroxyles en 4,6- sont acylées avec l'acide gallique protégé **54** (G₂OH) dans les mêmes conditions pour fournir, après désilylation par action du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) les composés **55** et **56**. La réaction clé de couplage diastéréosélectif au Pb(OAc)₄ donne les composés **57** et **58** (stéréochimie *S* exclusivement) en tant que mélange de régioisomères de diphénylcétals. Une simple hydrogénolyse du mélange **57** fournit la tellimagrandine I (**13**) avec un rendement global sur 6 étapes de 51%.

Pour la tellimagrandine II (**14**), une stratégie en deux étapes (déprotection/protection) à partir du mélange **58** fut adoptée pour obtenir un seul isomère perbenzylé **59**. Le clivage sélectif du groupe *o*-nitrobenzyle vis-à-vis des groupements benzyles par photolyse est suivi d'une acylation β -sélective en position anomérique. Pour finir, la tellimagrandine II (**14**) est obtenue par hydrogénolyse avec un rendement global sur 10 étapes de 1%. La différence de rendement sur certaines étapes identiques entre les synthèses des tellimagrandines I (**13**) et II (**14**) est due, selon Feldman, au caractère électroniquement plus déficient du groupement *o*-nitrobenzyle vis-à-vis du groupe benzyle en position anomérique.

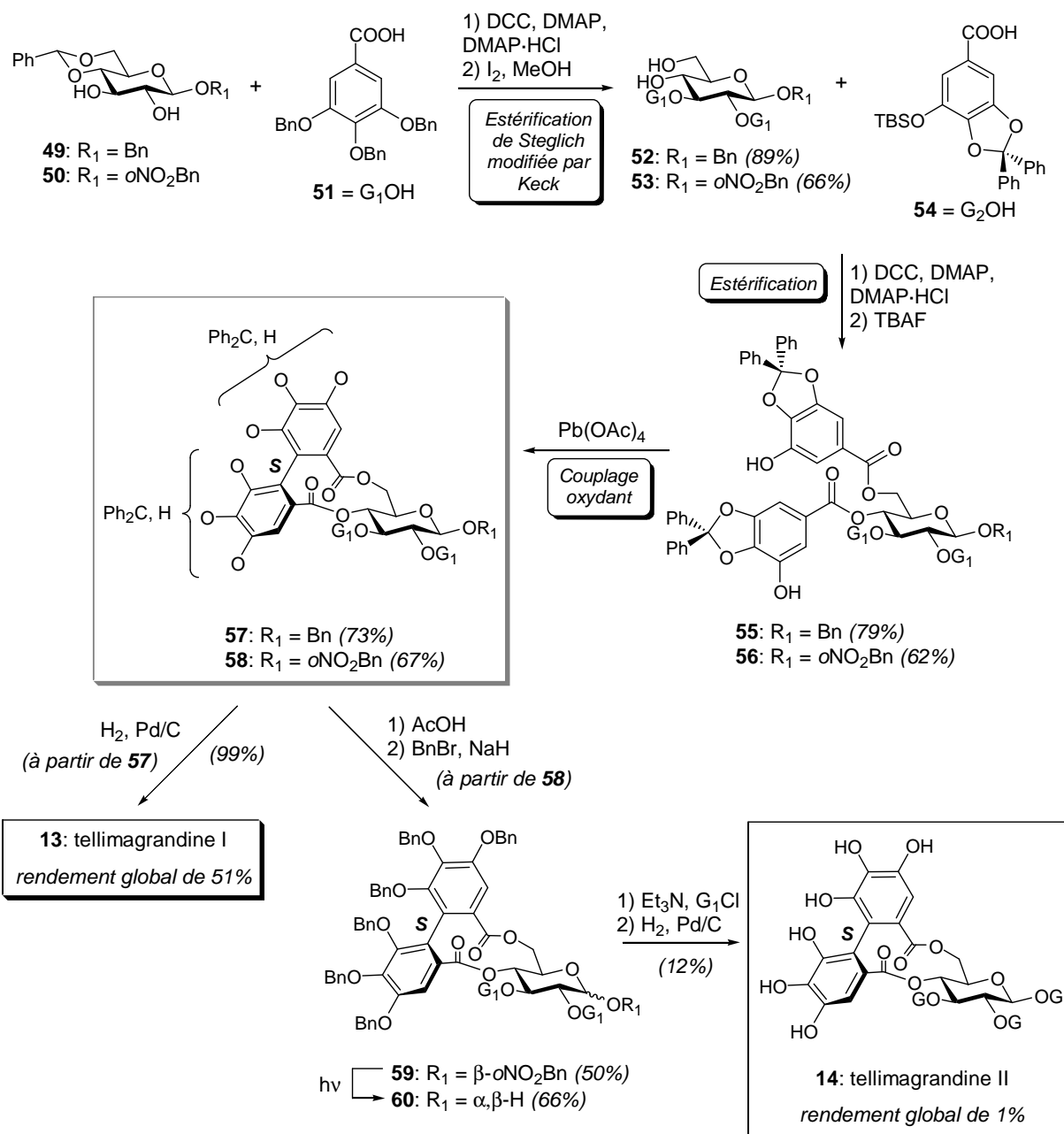


Schéma 5. Synthèses totales des tellimagrandines I et II

Une seconde voie de synthèse pour la tellimagrandine I (Schéma 6),^{99,104} plus concise mais au départ moins sûre quant à la régiochimie du couplage, fut également conduite par Feldman. Dans cette stratégie alternative, le substrat **62**, porteur de quatre unités galloyles G₂ sensibles à l'oxydation, est utilisé afin de démontrer l'existence d'une préférence régiochimique du couplage entre paires de galloyles. D'une manière surprenante, le couplage est totalement régiosélectif puisqu'un seul produit cyclisé (réaction en 4,6- uniquement) est obtenu par action du Pb(OAc)₄ (1.1 équivalent). L'hydrogénolyse du brut de réaction fournit la tellimagrandine I (**13**) avec un rendement de 29%, accompagné du composé **63**, dérivé du produit de départ **62** n'ayant pas réagi lors du couplage. A noter que des variations de

temps de réaction ou de nombre d'équivalents de $Pb(OAc)_4$ engagés n'améliorent ni le rendement ni le ratio **13:63**.

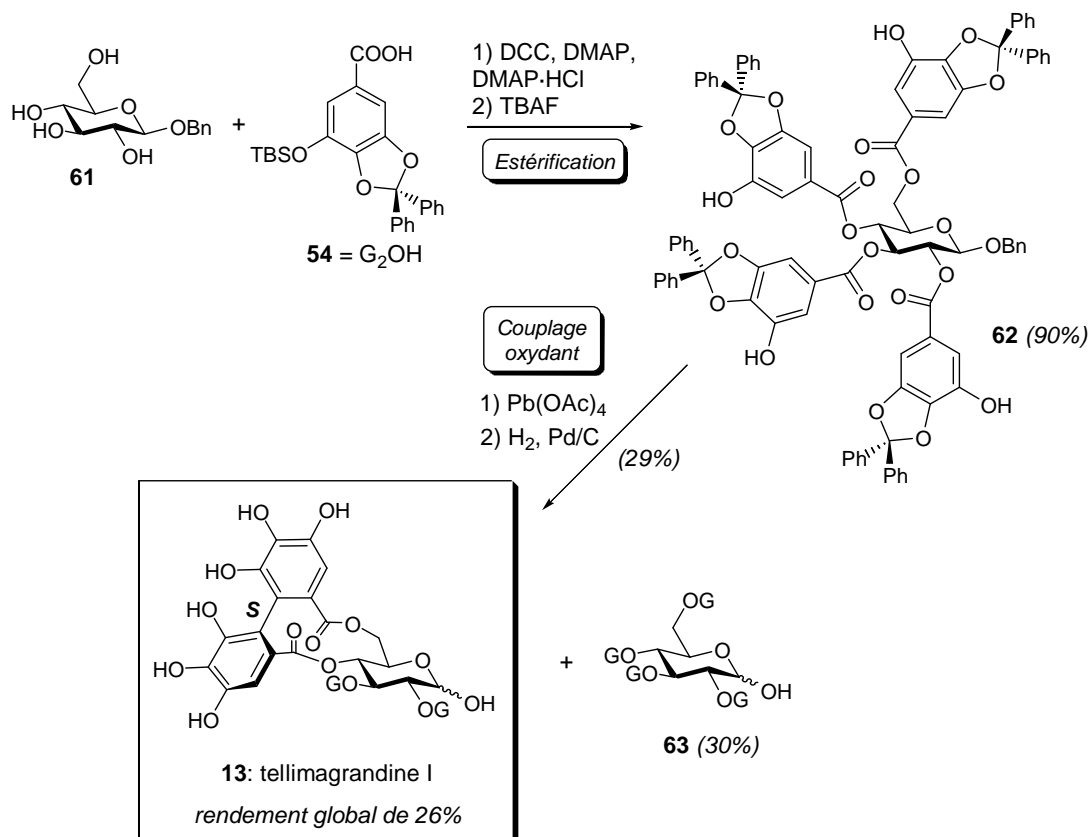


Schéma 6. Deuxième approche de Feldman vers la tellimagrandine I

Même si cette deuxième voie de synthèse vers la tellimagrandine I (**13**) fournit un rendement global de 26%, inférieur à la première (51%), elle a l'avantage de ne nécessiter que 5 étapes à partir du D-glucose commercial.

b. Synthèse totale de la coriariine A, un dimère d'ellagitannin

Le groupe de Feldman a également publié en 2000 la première synthèse totale d'un ellagitannin dimérique, la coriariine A (**39**).^{110,111} Ce dimère est constitué de deux unités monomériques de tellimagrandine I (**13**) reliées par un motif deshydrodigalloyle. Pour cette synthèse (Schéma 7), basée sur celle de la tellimagrandine II (**14**), l'éther biarylique **65**¹⁰⁸ est doublement estérifié avec le dérivé sucré **64** (synthétisé en 3 étapes à partir de **50**).¹¹⁰ Après déprotection sélective en positions 2,3- des unités glucopyranosiques, les quatre alcools libérés sont acylés avec l'acide gallique tribenzylé **51** (G₁OH) pour former l'intermédiaire dimérique **66**. Après déprotection des groupes benzylidène, estérification en 4,6- de quatre unités galloyles G₂ et désilylation, le précurseur avancé **67** est obtenu avec un rendement de 58%. Ce dernier est engagé dans un double couplage oxydant au $Pb(OAc)_4$ et le mélange de régioisomères subit une hydrogénéolyse pour fournir le dimère coriariine A (**39**) avec un rendement global sur 8 étapes de 25%.

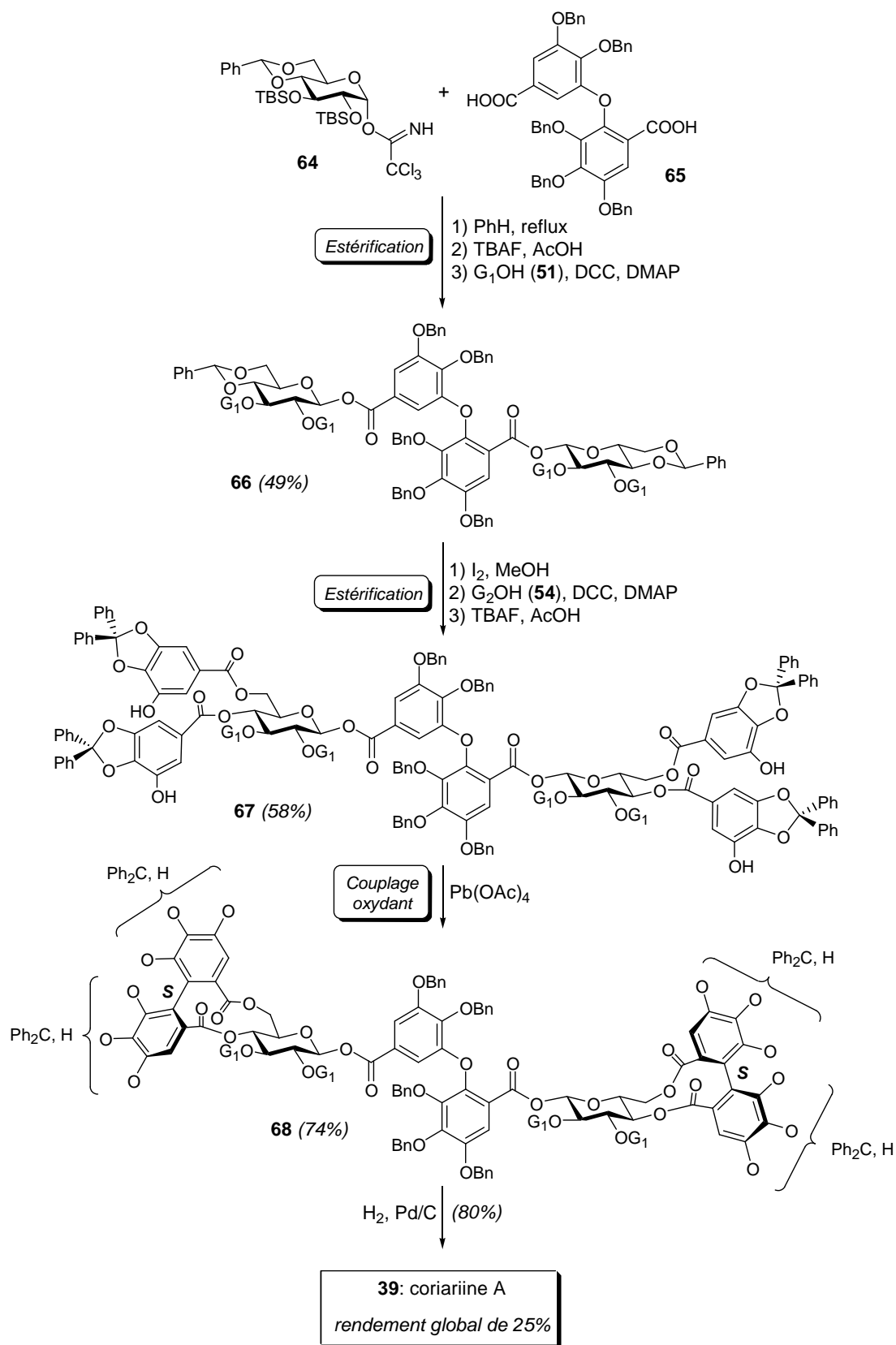


Schéma 7. Synthèse totale de la coriariine A

c. Synthèse totale de la sanguine H-5 (2,3-HHBP)

La sanguine H-5 (**17**), également connue sous le nom isostrictinine,³² possède une unité HHBP positionnée cette fois en 2,3- du D-glucopyranose, et, tout comme la tellimagrandine II (**14**), une unité galloyle en position anomérique. D'après la deuxième voie de synthèse menant à la tellimagrandine I (**13**, Schéma 6), l'unité HHBP positionnée en 2,3- s'avère plus difficile à former que celle en 4,6-. La stratégie de Feldman¹⁰⁰ pour la synthèse de la sanguine H-5 (**17**) commence avec le diol **50**, protégé en position anomérique par un groupement *o*-nitrobenzyle, clivable sélectivement en conditions douces pour l'insertion de la dernière unité galloyle (Schéma 8).

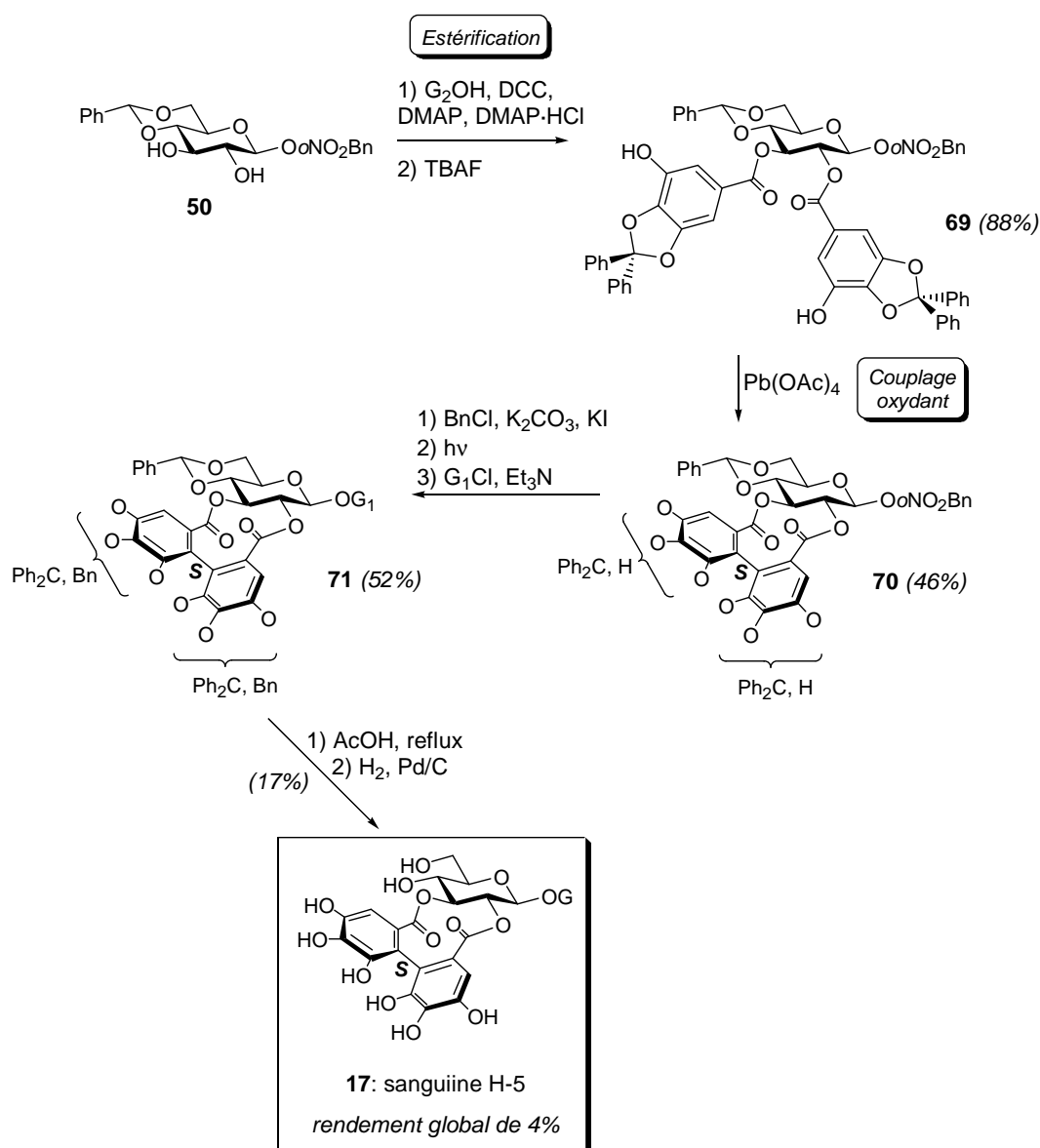


Schéma 8. Synthèse totale de la sanguine H-5

Après une double estérification de l'unité G_2OH (**54**) et désilylation, le composé **69** obtenu est soumis aux conditions de couplage diastéréosélectif au $Pb(OAc)_4$ pour donner le mélange

de régioisomères **70** avec un rendement de 46% (*i.e.* inférieur aux rendements obtenus pour le couplage en 4,6-). Après la séquence de benzylation des fonctions phénoliques libres, clivage par photolyse du groupe *o*-nitrobenzyle et estérification en position anomérique d'une unité G₁Cl, deux dernières étapes de déprotection fournissent la sanguine H-5 (**17**) avec un rendement global sur 8 étapes de 4%.

d. Synthèse totale de la pédunculagine (2,3,4,6-HHBP)

S'inspirant des stratégies développées pour la tellimagrandine I (**13**, 4,6-HHBP) et la sanguine H-5 (**17**, 2,3-HHBP), Feldman *et al.* ont réalisé en 1996 la synthèse totale d'une structure plus complexe, la pédunculagine **20**.¹⁰¹ Cette dernière possède deux unités HHBP liées aux positions 2,3- et 4,6- du D-glucopyranose (Schéma 9).

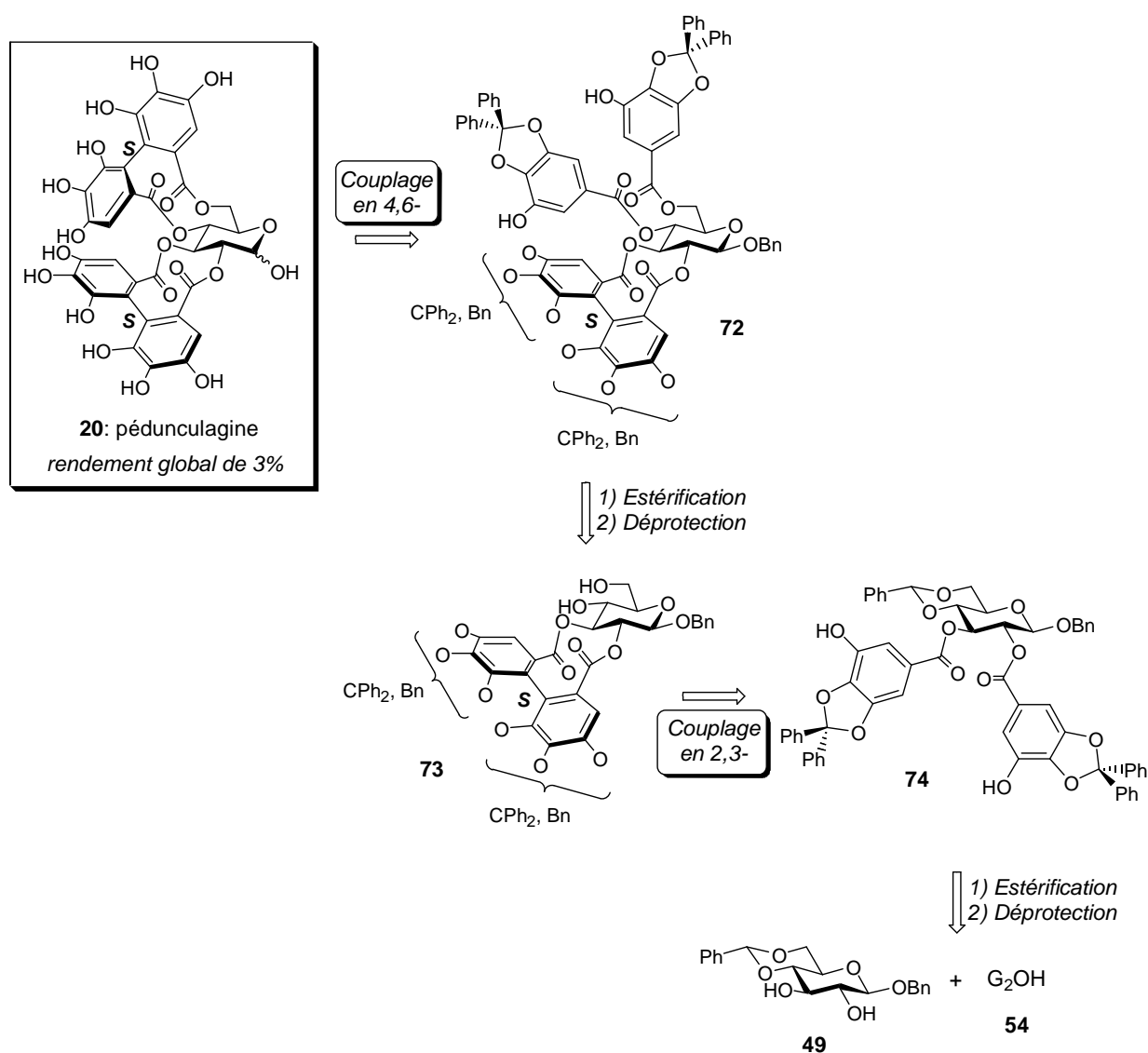
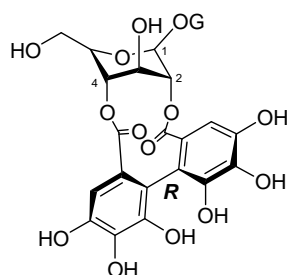


Schéma 9. Schéma rétrosynthétique de la pédunculagine

Les travaux réalisés pour la synthèse de la tellimagrandine I (**13**) ont révélé que le couplage de deux galloyles en 2,3- d'un substrat contenant déjà une unité HHBP en 4,6- ne pouvait pas être conduit dans les conditions classiques au $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.^{99,104} Le groupe de Feldman a donc choisi une autre option en proposant un schéma rétrosynthétique séquentiel (Schéma 9) : (i) formation de l'unité en 2,3- du dérivé sucré **74** portant un groupe benzylidène en 4,6-, puis (ii) déprotection des fonctions hydroxyles en 4,6-, estérification de nouvelles unités G_2 puis (iii) deuxième couplage au $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Après une étape d'hydrogénolyse, la pédunculagine **20** est obtenue avec un rendement global sur 9 étapes de 3%.

e. Travaux sur la construction d'une unité 2,4-HHBP

La phyllanemblinine B (**75**, Figure 21)⁵⁷ est le seul exemple d'ellagitannin portant une unité HHBP en 2,4-, alors que quinze autres ellagitannins (de type III et IV) contiennent une version modifiée (oxydée) d'unité HHBP (unité DHHBP) liée à ces positions du D-glucopyranose comme le montre la structure de la geraniine **21** (Figure 10). Ces ellagitannins représentent un challenge synthétique plus important du fait que leur glucopyranose se présente sous sa conformation ${}^1\text{C}_4$ moins stable et l'unité HHBP est de configuration *R*. Jusqu'à présent, aucune synthèse totale d'ellagitannins de ce type n'a été réalisée.



75: phyllanemblinine B



Phyllanthus emblica

Figure 21. Structure de la phyllanemblinine B

Après avoir accompli un travail considérable au niveau de la synthèse d'ellagitannins de type II, Feldman a entrepris de mener à bien la synthèse d'un système **83** présentant une unité HHBP en 2,4- (Schéma 10).¹¹⁵ Celle-ci commence avec le composé **76**, portant un pont éther en 1,6- maintenant ainsi le glucopyranose en conformation ${}^1\text{C}_4$. Dans ce cas, une interrogation se pose sur la faisabilité du couplage en 2,4- ainsi que sur l'existence d'un contrôle de la diastéréosélectivité comme observé avec les glucopyranoses en conformation ${}^4\text{C}_1$.

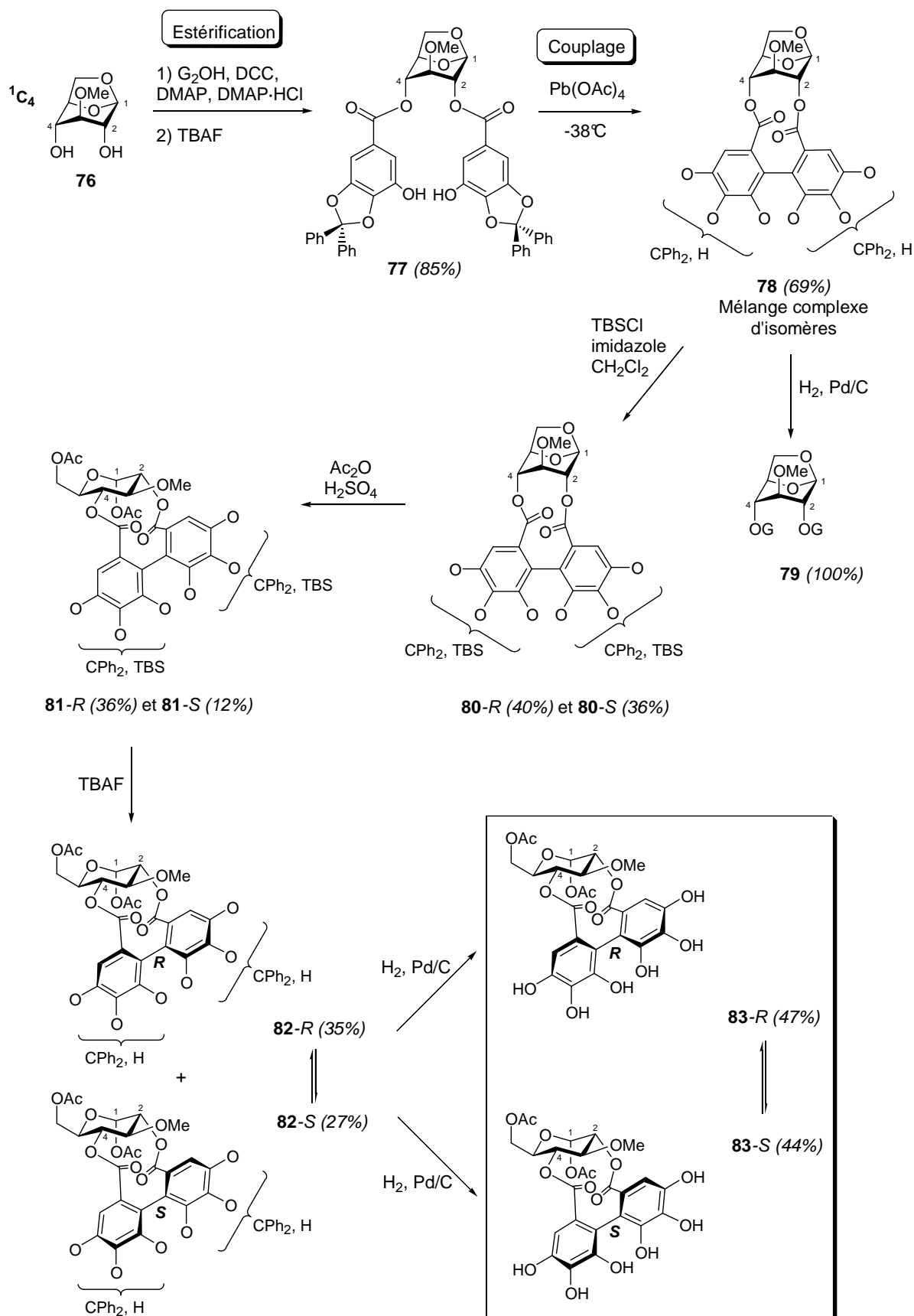


Schéma 10. Construction d'un système portant une unité HHBP en 2,4-

Après estérification de deux unités G₂ sur le composé **76**, une étape de désilylation fournit le composé **77**, engagé directement dans le couplage oxydant intramoléculaire au Pb(OAc)₄. L'équipe de Feldman a alors observé la formation d'au moins 6 isomères distincts, correspondant aux régioisomères de diphénylméthane attendus, ainsi qu'aux deux atropoisoméries *R* et *S* possibles. Afin de diminuer le nombre d'isomères, une hydrogénolyse du mélange a été conduite mais, d'une manière surprenante, seul le sucre digalloylé non couplé **79** fut obtenu. Feldman conclut, après des calculs de modélisation moléculaire, que la liaison biarylique s'était cassée pendant l'hydrogénolyse en raison de la tension de cycle relativement forte du composé **78**.

Le mélange d'isomères **78** a donc été silylé en conditions classiques pour donner les composés (*S*)-**80** et (*R*)-**80** en proportions similaires. L'hydrolyse du pont éther en 1,6- en conditions acides donne, avec un rendement de 50%, les deux atropoisomères (*S*)-**81** et (*R*)-**81**. Le clivage des groupements silylés fournit enfin les composés (*S*)-**82** et (*R*)-**82**, isolés par chromatographie sur colonne. Feldman a observé qu'un équilibre se produisait entre ces deux atropoisomères en 48h en solution dans l'acétone-*d*₆.

Les rendements relativement modestes obtenus lors des trois dernières étapes sont dus à la formation de nombreux isomères (non caractérisés), pouvant provenir notamment d'une inversion de configuration en C₁ du glucopyranose lors de l'hydrolyse du mélange **80**.

L'hydrogénolyse de (*R*)-**82** d'une part et de (*S*)-**82** d'autre part fournit proprement les deux atropoisomères (*R*)-**83** et (*S*)-**83** respectivement. Ces derniers subissent également une atropoisomérisation en 24 h.

Ainsi, il apparaît que la stabilité de l'unité 2,4-HHBP dans les composés (*R*)-**83** et (*S*)-**83**, et par analogie dans la phyllanemblinine B (**75**), peut être attribuée à une diminution de tension de cycle lors du clivage du pont éther du cycle glucopyranose. Dans la plupart des cas, l'insertion de telles contraintes mène à des réarrangements de l'unité HHBP vers des espèces plus réactives de type cyclohexadiénones, qui peuvent servir de précurseurs biosynthétiques aux ellagitannins de type III (type geraniine **21**).

B. Construction de motifs per-méthylés par Martin

Le groupe de Martin a quant à lui utilisé une méthodologie de couplage réducteur catalysé au cuivre (Cu⁰) basée sur les conditions du couplage d'Ullmann afin de synthétiser des systèmes sucre-HHBP per-méthylés de type **86** (Schéma 11, Schéma 12).¹²³

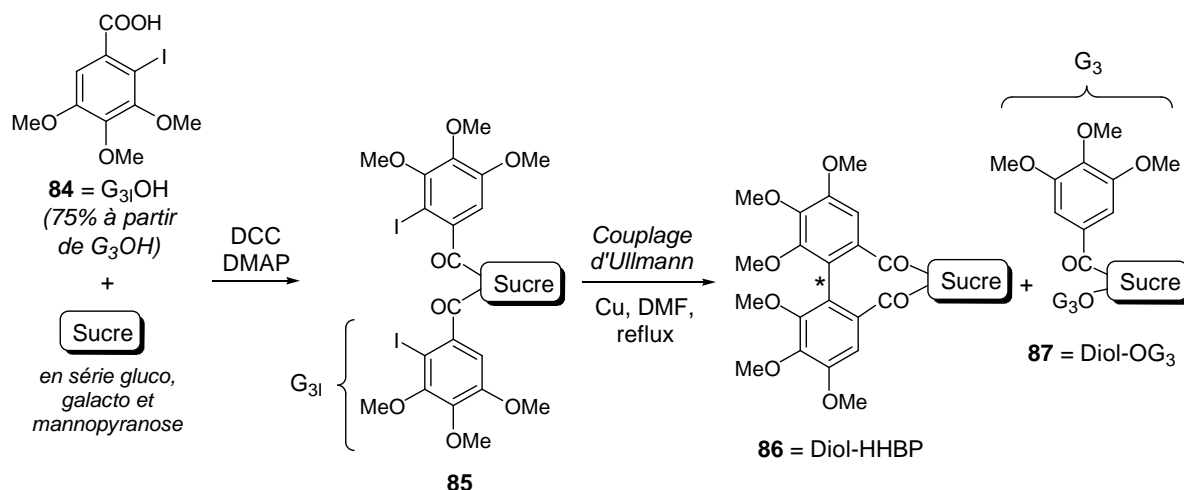
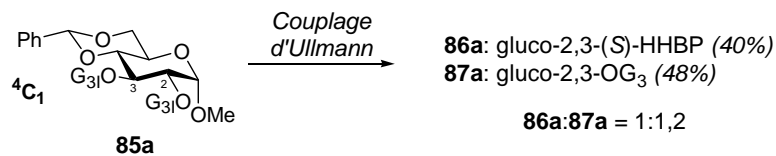


Schéma 11. Méthodologie de couplage utilisée par le groupe de Martin

Les conditions de couplage (cuivre⁰ dans le diméthylformamide au reflux) sont appliquées à des systèmes sucrés **85** (en série glucopyranose, mannopyranose, galactopyranose et glucofuranose) porteurs de deux unités galloyles per-méthylées mono-iodées (G_{3I}). Ces unités galloyles, synthétisées en trois étapes à partir de l'acide gallique triméthylé (G₃OH),¹⁴¹ sont estérifiées sur le système sucre en conditions classiques (DCC, DMAP).

Les couplages en 2,3- et 4,6- d'un D-glucopyranose (**85a-b**), en 3,4- d'un D-galactopyranose (**85c**) ainsi qu'en 2,3- d'un D-mannopyranose (**85d**) procèdent avec un très haut degré de stéréosélectivité, menant exclusivement aux atropoisomères *S* dans les trois premiers cas (**86a-c**) et à l'atropoisométrie *R* dans le cas du mannose (**86d**) (Schéma 12). Malheureusement, dans tous les essais, un pourcentage non négligeable de produit de départ dé-iodé (type **87**) est formé. Les meilleurs rendements en produit couplé sont obtenus dans les séries galactose et mannose (menant ainsi à des dérivés d'ellagitannins non naturels). En considérant que les résidus HHBP peuvent être facilement clivés du sucre dans les conditions basiques de Gassman,^{121,122,142} ces séries sont des modèles intéressants pour la synthèse asymétrique d'HHBP per-méthylées avec un degré élevé d'énantiosélectivité. D'autres modèles ont été testés, comme les couplages en 2,4- d'un D-glucopyranose (**85e-f**) et en 5,6- d'un D-glucofuranose (**85g**). Ces couplages fonctionnent efficacement (bon rendement et faible obtention de composé dé-iodé **87**) mais avec un degré de stéréosélectivité modeste (comme l'a aussi montré Feldman dans ses travaux¹¹⁵ sur la synthèse d'unités HHBP en 2,4-, cf § I.3.3.A.e).

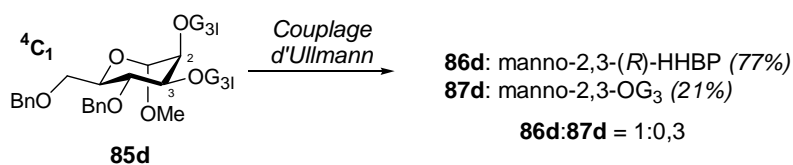
Série D-gluco



Série D-galacto



Série D-manno



Autres exemples en série D-gluco

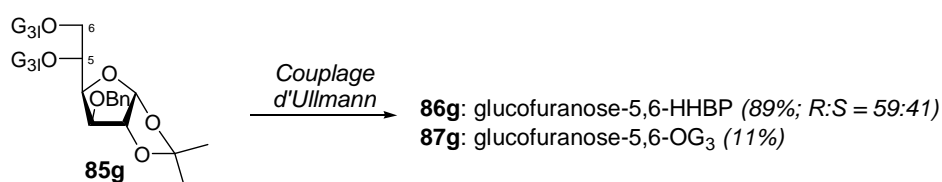
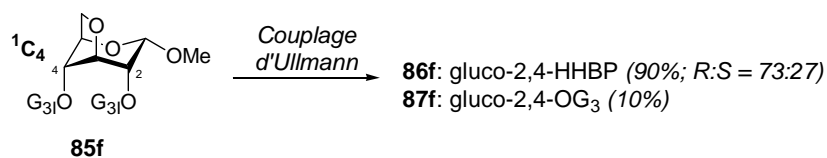
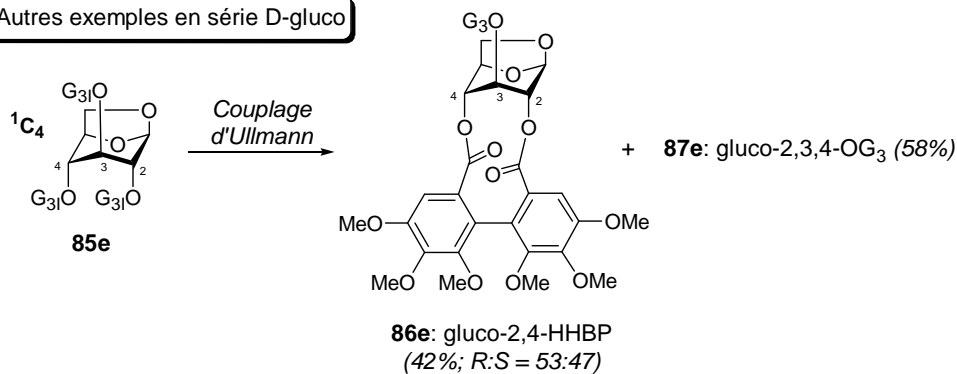
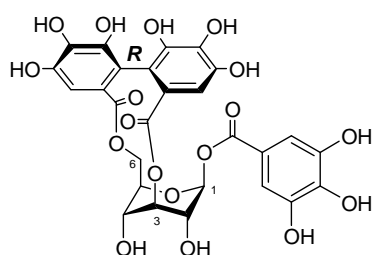


Schéma 12. Construction de systèmes sucre-HHBP per-méthylés

Ces travaux de Martin furent précurseurs dans l'application des couplages d'Ullmann à la synthèse totale d'ellagitannins mais l'inconvénient majeur est l'utilisation de groupements protecteurs méthoxyles, difficilement clivables en conditions douces, et ne menant donc qu'aux dérivés perméthylés des ellagitannins naturels.

C. Synthèse totale de la corilagine par Yamada (3,6-HHBP)

Yamada fut le premier, et le seul jusqu'à présent, à accomplir la synthèse totale de la corilagine (**88**, *Caesalpinia coriaria*,¹⁴³ Figure 22),¹¹⁹ un ellagitannin présentant un D-glucopyranose en conformation ¹C₄ ainsi qu'une unité HHBP en 3,6- de configuration *R*.



88: corilagine



Caesalpinia coriaria

Figure 22. Structure de la corilagine

Ses premières investigations, réalisées en 2004, ont consisté à appliquer les conditions de Martin (couplage d'Ullmann) pour mener à la synthèse de la corilagine nonaméthylée (**93**, Schéma 13). La différence majeure avec toutes les synthèses totales présentées jusqu'à présent est que l'utilisation des stratégies classiques (méthodes A ou B, Schéma 4), en partant d'un glucopyranose ayant les positions 3,6- libres, n'ont pas permis d'obtenir le composé couplé souhaité car la formation d'une unité HHBP en 3,6- nécessite le changement de conformation chaise du squelette sucré (⁴C₁ → ¹C₄).

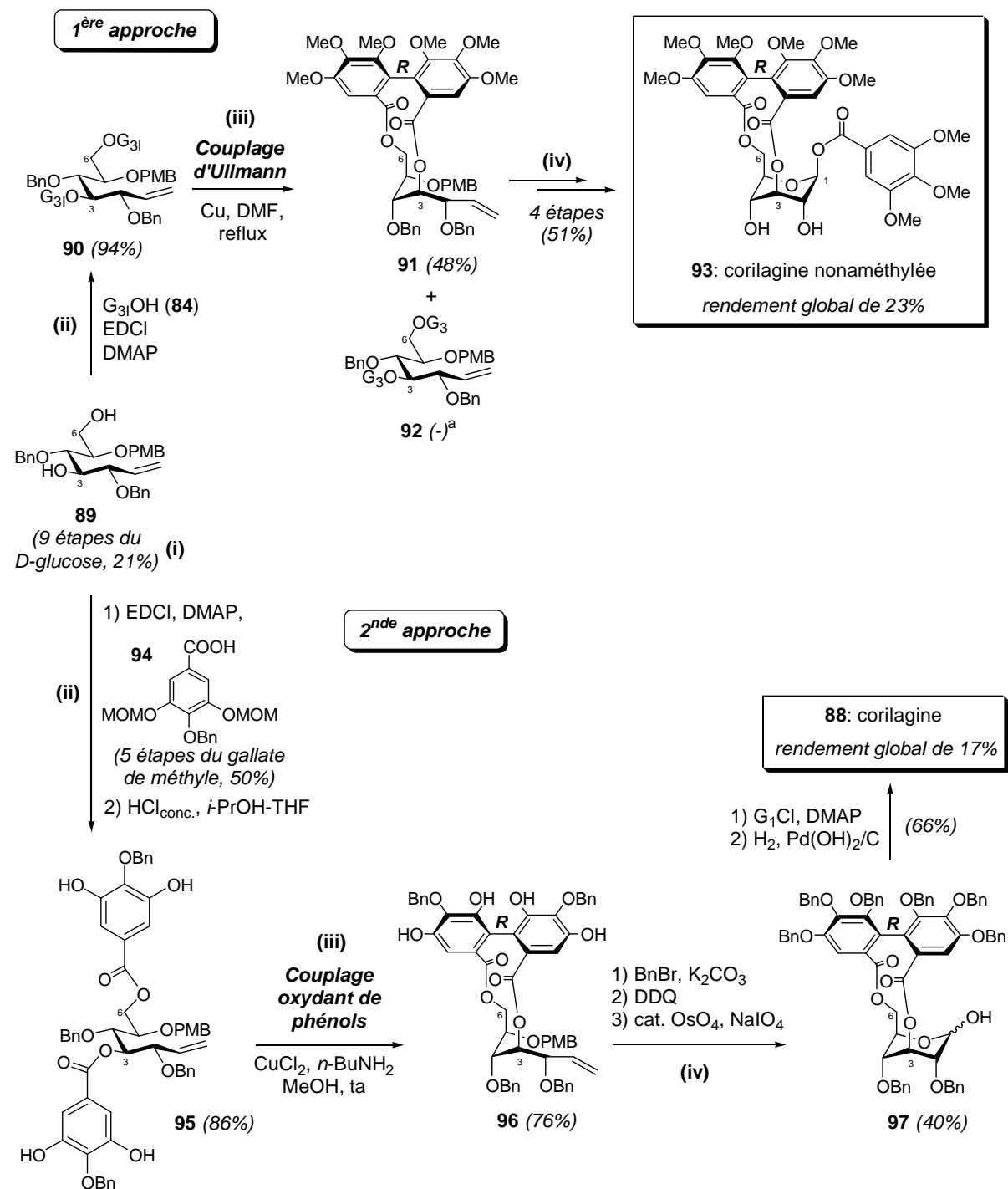
Ainsi, pour contourner ce problème et rendre faisable le couplage en 3,6-, la séquence suivante a été développée :

- (i) ouverture du cycle glucopyranose pour mener au composé **89** (synthétisé en 9 étapes à partir du D-glucose)
- (ii) estérification de deux unités galloyles mono-iodées G_{3I}
- (iii) couplage intramolécule d'Ullmann pour fournir **91**
- (iv) fermeture du cycle glucopyranosique et estérification d'une dernière unité G₃ en position anomérique.

Cette approche indirecte a permis d'obtenir la corilagine nonaméthylée (**93**) avec un rendement global de 23% sur 6 étapes. A noter que lors du couplage d'Ullmann, comme dans les travaux de Martin, une quantité non négligeable de composé de départ dé-iodé (**92**) est obtenue.

Les nombreuses tentatives de déprotection des groupements méthoxyles de **93** ayant été infructueuses, le groupe de Yamada a publié en 2008 une seconde approche¹¹⁹ permettant

d'obtenir l'ellagitannin naturel polyphénolique **88** (Schéma 13). Leurs essais de iodation de gallates porteurs de groupements benzyles ou méthoxyméthyle (MOM) furent décevants et c'est ainsi qu'ils ont envisagé d'abandonner les couplages d'Ullmann pour développer une nouvelle méthodologie applicable à la synthèse totale d'ellagitannins.



^a Rendement isolé non précisé dans la littérature

Schéma 13. Synthèses totales de la corilagine et de son dérivé per-méthylé

Ne souhaitant pas reproduire le modèle de Feldman menant exclusivement à des mélanges de régioisomères dûs à l'asymétrie des groupements protecteurs, Yamada s'est inspiré des travaux de Brussee¹⁴⁴ pour réaliser le couplage à partir d'unités galloyles mono-benzylées en position *para* (protection symétrique évitant la formation de régioisomères).¹¹⁹ L'oxydant utilisé est un complexe CuCl₂:amine ayant servi à l'origine pour la synthèse de binaphtols.¹⁴⁴ Après quelques investigations méthodologiques sur des modèles en version inter- et intramoléculaires, Yamada a réalisé la synthèse totale de la corilagine **88** en 8 étapes avec un rendement global de 17% à partir du sucre ouvert **89**. Cette séquence est similaire à la première approche concernant l'ordre des réactions, seuls les groupements méthoxyles sont remplacés par des groupements benzyles, facilement clivables en fin de synthèse.

D. Approche de Spring pour la synthèse totale de la Sanguine H-5 (2,3-HHBP)

La proposition synthétique de Spring, qui a rapporté la deuxième synthèse totale de la sanguine H-5 (**17**) en 2008,¹¹⁸ se distingue de celle de Feldman (cf § 1.3.3.A.c.) par la méthodologie de couplage biarylique utilisée (Schéma 14). En effet, Spring a, comme les groupes de Martin et Yamada, exploré la chimie du cuivre mais avec un protocole d'oxydation d'organocuprates (mis au point en 2005 sur un système modèle sans phénols de la sanguine H-5).¹⁴⁵

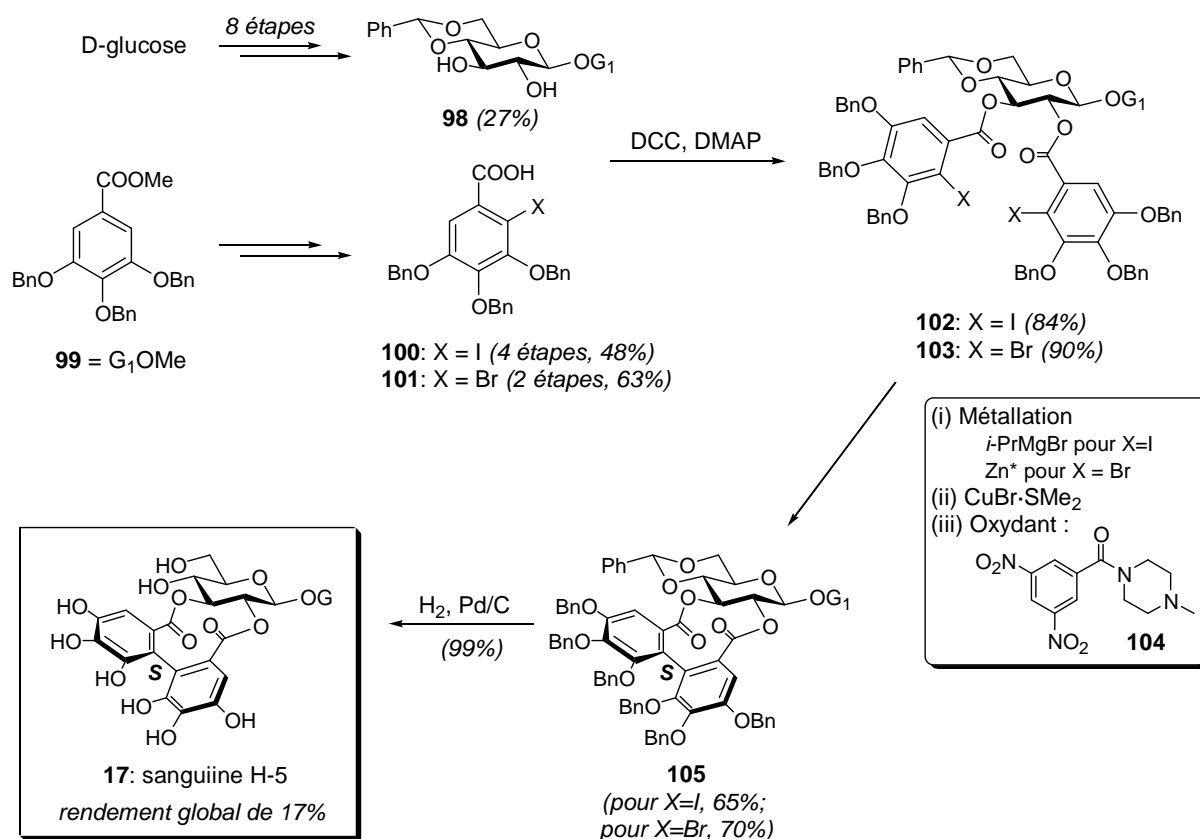


Schéma 14. Synthèse totale de la sanguine H-5 par Spring

Cette méthodologie de couplage utilise la séquence générale suivante :

- (i) échange halogène-métal (iode-magnésium¹⁴⁵ ou brome-zinc¹⁴⁶)
- (ii) transmétallation aux sels de cuivre
- (iii) oxydation de l'organocuprate formé pour mener à la formation de la liaison biarylique.

Spring a ainsi pu montrer, contrairement à Yamada, la faisabilité de la iodation (et bromation) du gallate de méthyle tri-benzylé **99**.

E. Essais de Kita par les iodes hypervalents

Pour finir avec les stratégies utilisant la méthode A biomimétique, Kita a quant à lui tenté d'obtenir les composés per-méthylés **107a-b** possédant une unité HHBP en positions 2,3-d'un D-glucopyranose.¹⁴⁷ Son but était de développer un nouvel outil de couplage pour la synthèse totale d'ellagitannins basé sur la chimie des iodes hypervalents. La réaction a été conduite à -40°C en présence de bis(trifluoroacétoxyiodo)benzène ($\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$, PIFA) et d'un acide de Lewis, le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

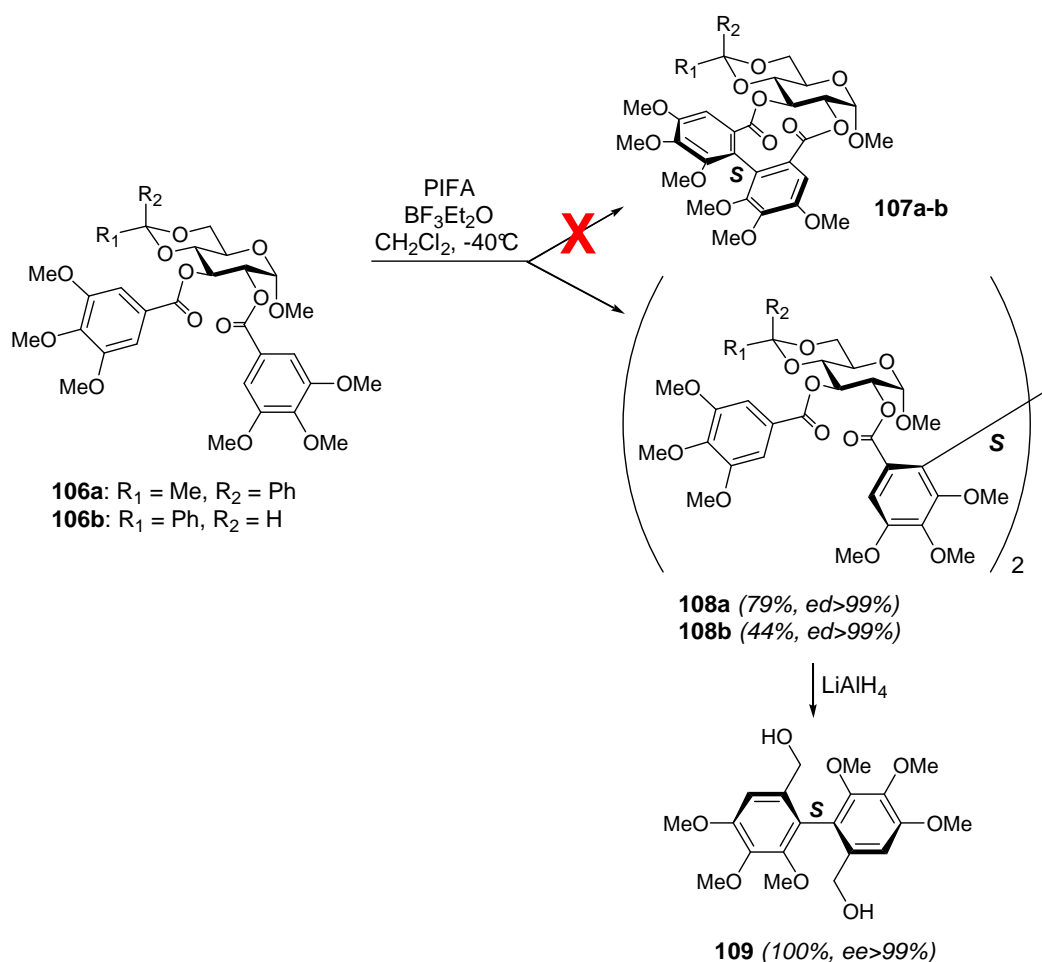


Schéma 15. Couplage intermoléculaire aux iodes hypervalents par Kita

Mais, contrairement à leurs attentes, l'équipe de Kita a obtenu avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité les composés dimériques **108a-b**, formés par réaction

intermoléculaire. La réduction de ces dimères fournit le composé biarylique **109** énantiomériquement pur.

Tout comme les travaux de Martin dans les séries mannopyranose et galactopyranose (cf § I.3.3.B.), cette méthode développée par Kita est un outil utile et efficace pour la synthèse asymétrique de dérivés d'HHBP per-méthylés énantiomériquement purs.

Nous venons de passer en revue l'ensemble des stratégies de synthèse basées sur la construction biomimétique de l'unité HHBP par couplage de deux unités galloyles déjà fixées au sucre (méthode A). Il reste cependant un deuxième cas de figure à commenter, celui correspondant à la double estérification sur le glucose d'un diacide HHBP préalablement synthétisé (méthode B).

I.3.4. Méthode B : *via* l'estérification d'un acide hexahydroxybiphénoïque

La méthode B n'est pas biomimétique puisqu'elle ne suit pas le schéma biosynthétique proposé par Gross⁵⁶ (Schéma 2, Schéma 3). Elle présente néanmoins plusieurs avantages par rapport à la méthode A :

- la protection orthogonale et non symétrique des fonctions phénols n'est pas nécessaire, ce qui permet d'éviter de multiples clivages de groupes protecteurs, réduisant ainsi le nombre d'étapes de synthèse
- elle permet également d'accéder à des ellagitannins non naturels possédant, par exemple, des unités HHBP en 2,3- ou 4,6- de configuration *R*

Il existe deux possibilités pour mettre en pratique la méthode B (Schéma 16) :

- (i) synthétiser énantiosélectivement un diacide HHBP (*S*)-**I** [ou (*R*)-**I**] *via* l'installation de copules chirales sur un dérivé d'acide gallique **7** puis bis-estérification en conditions classiques sur un sucre **II** pour n'obtenir qu'un atropoisomère (*S*)-**III** [ou (*R*)-**III** respectivement]
- (ii) synthétiser un diacide (\pm)-**I** racémique à partir de l'acide ellagique naturel **8** pour effectuer une résolution cinétique sur un D-glucose sélectivement protégé **II**. Une hydrolyse basique (dans les conditions de Gassman)¹⁴² des composés (*S*)-**III** ou (*R*)-**III** permet d'obtenir les diacides HHBP (*S*)-**I** et (*R*)-**I** énantiomériquement purs pouvant être estérifiés à d'autres sucres ou d'autres positions.

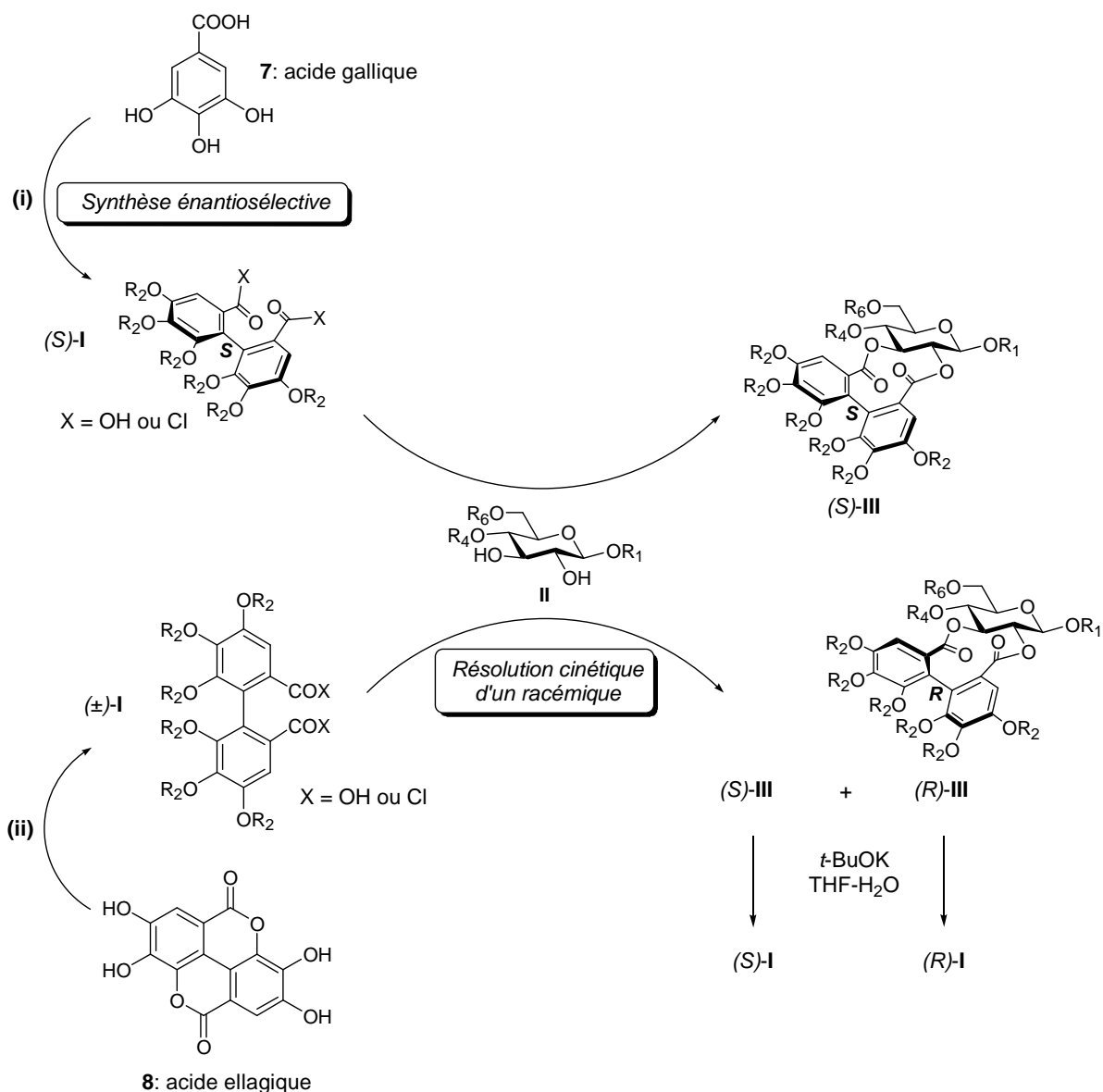


Schéma 16. Deux voies pour l'obtention d'acides biaryliques énantiopurs

A. Synthèse énantiosélective de l'unité HHBP

Deux synthèses énantiosélectives d'un diacide HHBP **112** hexaméthylé ont été rapportées par les groupes de Meyers¹²⁰ et Lipshutz¹²¹ (Schéma 17).

L'équipe de Meyers a obtenu l'acide hexaméthoxydiphénique (*S*)-**112** en couplant dans les conditions d'Ullmann deux (*S*)-bromooxazolines chirales **110**. Le biaryle diastéréomériquement pur (*S*)-**111** obtenu avec un rendement de 60% donne après trois étapes, dont un clivage de l'oxazoline par catalyse acide, le diacide (*S*)-HHBP **112**. Après une bis-estérification de (*S*)-**112** sur le glucose **115** en conditions classiques, la tellimagrandine I per-méthylée (**117**) est obtenue de manière complètement stéréosélective avec un rendement de 38%. Aucune atropoisomérisation n'est observée lors des conditions d'acylation.

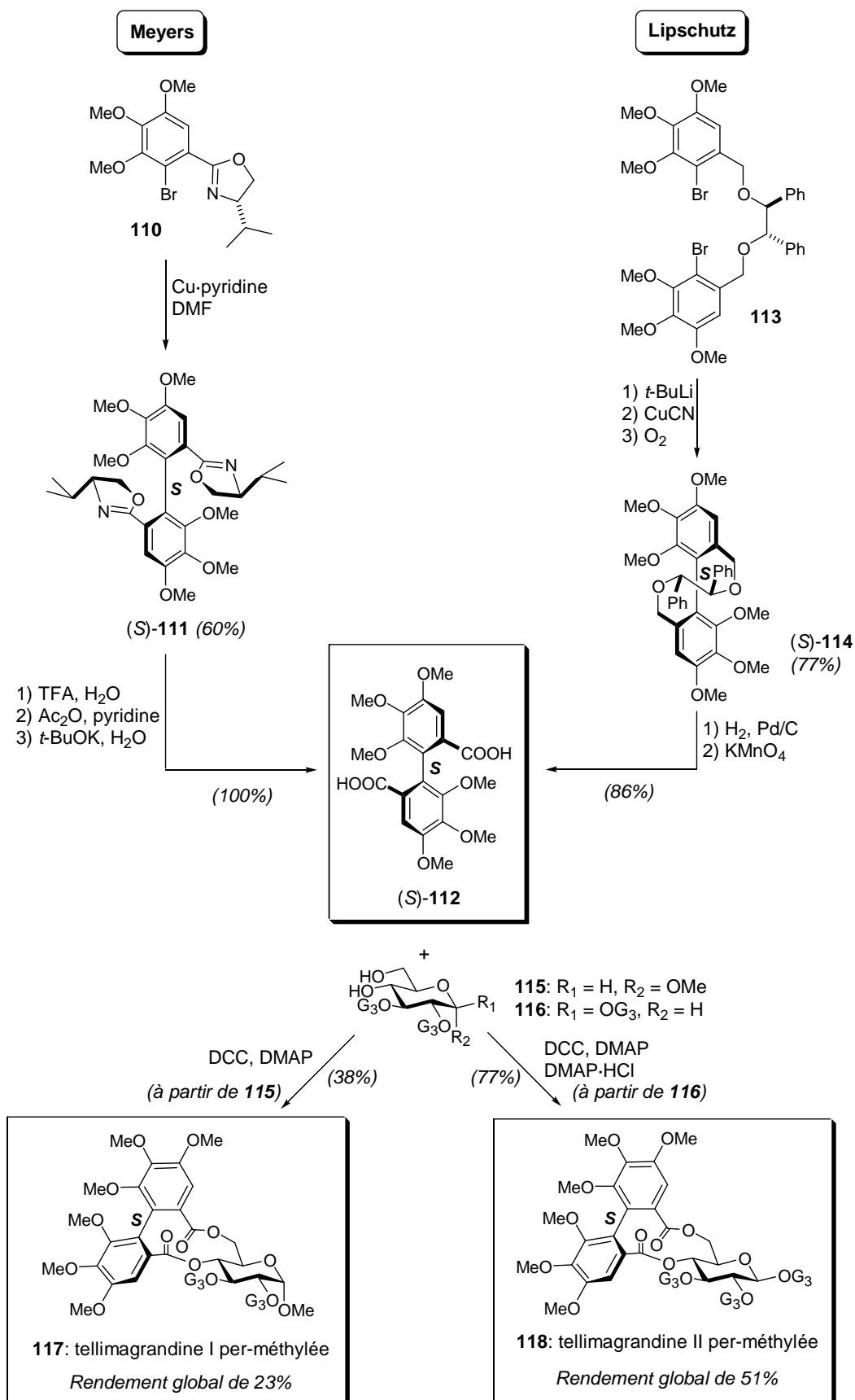


Schéma 17. Synthèses énantiosélectives d'un diacide (*S*)-HHBP

Comme précisé dans les paragraphes précédents, l'utilisation de groupements méthoxyles (choisis pour leur stabilité) n'a pas permis d'aboutir à la tellimagrandine I (**13**), les conditions classiques de clivage de ces groupements étant inadaptées à ces structures.

Lipshutz a quant à lui publié la synthèse de la tellimagrandine II per-méthylée (**118**) en partant du même diacide (*S*)-**112** mais obtenu par couplage biarylique diastéréosélectif catalysé par un cyanocuprate. L'intermédiaire (*S*)-**114**, obtenu avec un bon rendement et une sélectivité similaire au travail de Meyers, est converti en diacide (*S*)-**112** par hydrogénation et oxydation des alcools primaires formés. Une bis-estérification de ce diacide dans les conditions de Steglich¹³⁹ modifiées par Keck¹⁴⁰ sur le glucose **116** mène avec un bon rendement de 77% à la tellimagrandine II per-méthylée (**118**).

B. Résolution d'une unité HHBP racémique

Une seconde stratégie, proposée pour la première fois par Itoh en 1995,^{122,148} permet d'obtenir une unité HHBP énantiopure en réalisant la résolution cinétique du racémique.

Cette méthode consiste à réaliser une estérification diastéréosélective du composé racémique (\pm)-**112** (synthétisé en trois étapes à partir de l'acide ellagique **8**)^{122,149} ou de son dichlorure d'acyle (\pm)-**119**¹²² avec un sucre commercial, le 4,6-*O*-benzylidène- α -D-glucopyranoside de méthyle **120** (Schéma 18). Les composés (*S*)-**112** et (*R*)-**112** énantiomériquement purs peuvent alors être obtenus séparément après une hydrolyse¹⁴² des composés (*S*)-**107b** et (*R*)-**107b** respectivement.

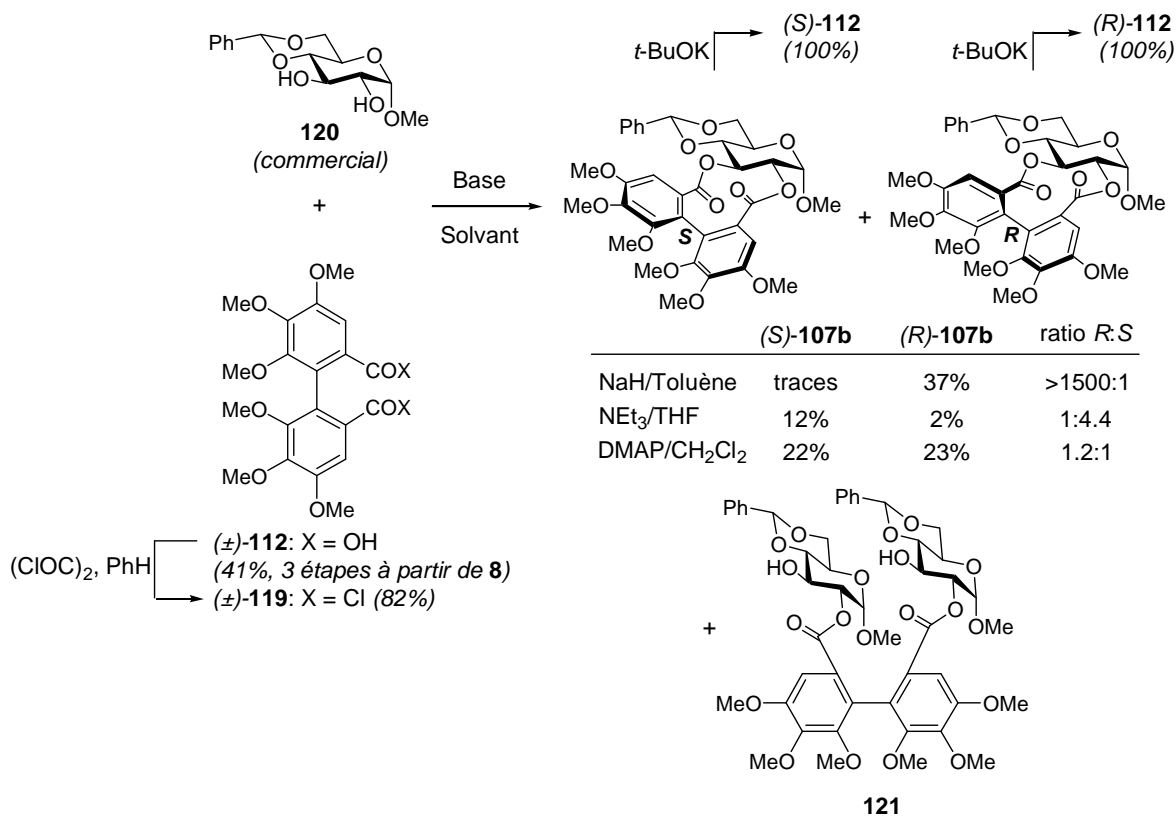
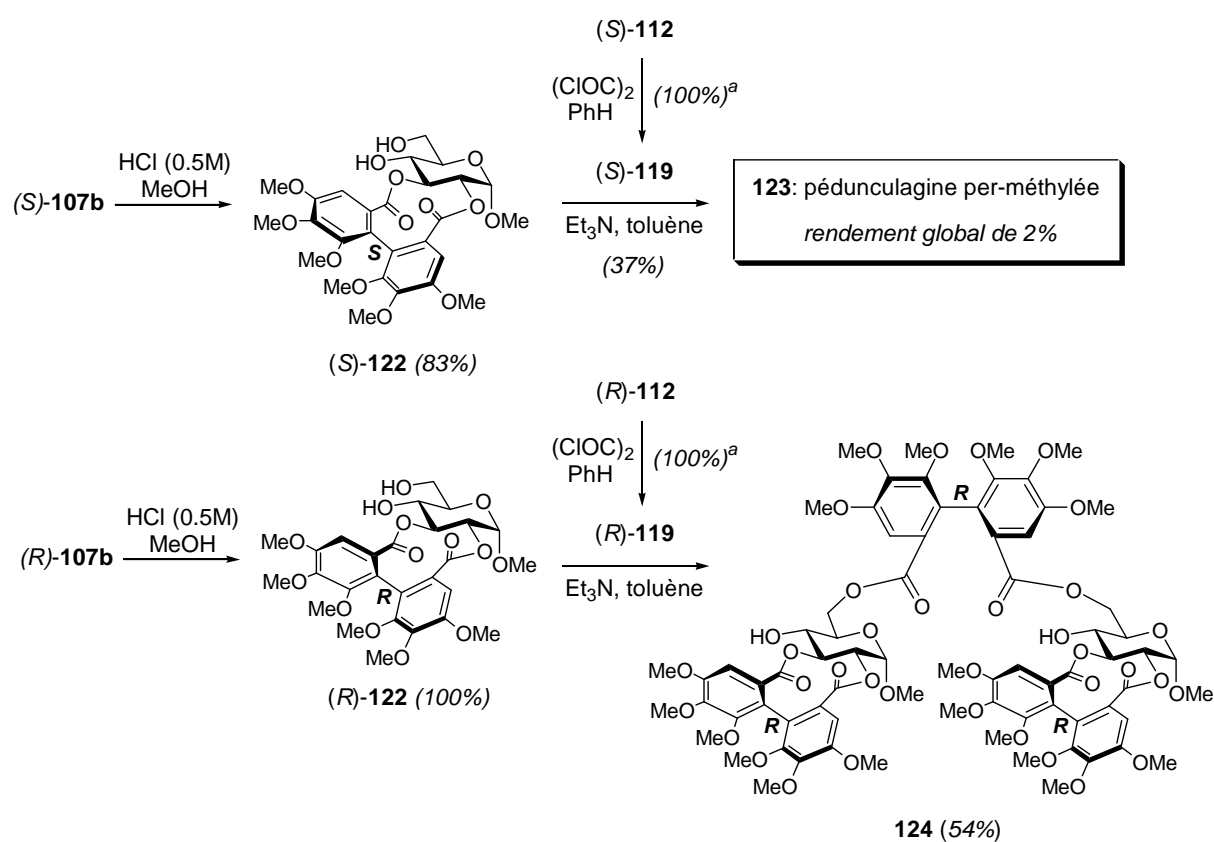


Schéma 18. Résolution cinétique d'un diacide HHBP racémique

La résolution cinétique varie en fonction de la base et du solvant utilisés. Ainsi, la meilleure sélectivité pour l'unité (*R*)-HHBP est observée avec le couple hydrure de sodium/toluène alors que le couple triéthylamine/tétrahydrofurane est plutôt en faveur de l'atropoisomère *S*. Les rendements relativement modestes obtenus sont meilleurs dans le cas de la 4-diméthylaminopyridine et du dichlorométhane mais sans diastéréosélectivité. Le dimère **121** est le produit secondaire majoritaire formé lors de l'estérification.

L'équipe d'Itoh a ensuite appliqué sa stratégie à la synthèse totale de la pédunculagine per-méthylée (**123**). Après hydrolyse du groupement benzylidène de (*S*)-**107b** en conditions acides, une bis-estérification du chlorure d'acide HHBP (*S*)-**119** énantio pur fournit **123** avec un rendement global sur deux étapes de 31%.



^a rendements bruts de réaction.

Schéma 19. Synthèse de la pédunculagine per-méthylée

La même séquence a été appliquée au composé (*R*)-**107b** pour la synthèse du dérivé per-méthylé de la platycaryanine D¹³⁰ (structure du composé **123** mais dont les unités HHBP sont de configuration *R*). Malheureusement, l'introduction de la deuxième unité (*R*)-HHBP en 4,6- n'a conduit qu'à une réaction intermoléculaire formant ainsi le dimère **124**.

C. Synthèses totales d'ellagitannins par Khanbabaee

Le groupe de Khanbabaee fut le premier et le seul à ce jour à décrire des synthèses totales d'ellagitannins naturels selon la méthode B (estérification d'un diacide HHBP sur un dérivé sucré). Il s'est inspiré de la méthodologie développée par Itoh en remplaçant les groupements méthoxyles par des benzyles, facilement clivables par hydrogénation en fin de synthèse, menant ainsi aux composés poly-hydroxylés naturels.

a. Synthèse totale de la strictinine (4,6-HHBP)

La structure de la strictinine (**129**, Schéma 20), isolée en 1982 par le groupe d'Okuda des feuilles de *Casuarina stricta*^{60,66} et *Psidium guajava*,³² contient une unité HHBP liée aux positions 4,6- d'un D-glucopyranose et présente une unité galloyle additionnelle située en position anomérique du sucre.

Le groupe de Khanbabaee en a réalisé la synthèse totale en 1997¹⁰³ et l'étape clé est l'estérification diastéréosélective du diacide HHBP racémique per-benzylé (\pm)-**126** sur le dérivé sucré **125** dans les conditions de Steglich¹³⁹ modifiées par Keck¹⁴⁰ (conditions déjà utilisées avec succès par Feldman lors de ses synthèses) (Schéma 20). Le diacide racémique (\pm)-**126** fut synthétisé en 3 étapes à partir de l'acide ellagique **8** selon la procédure décrite par Schmidt et ses collaborateurs.^{150,151}

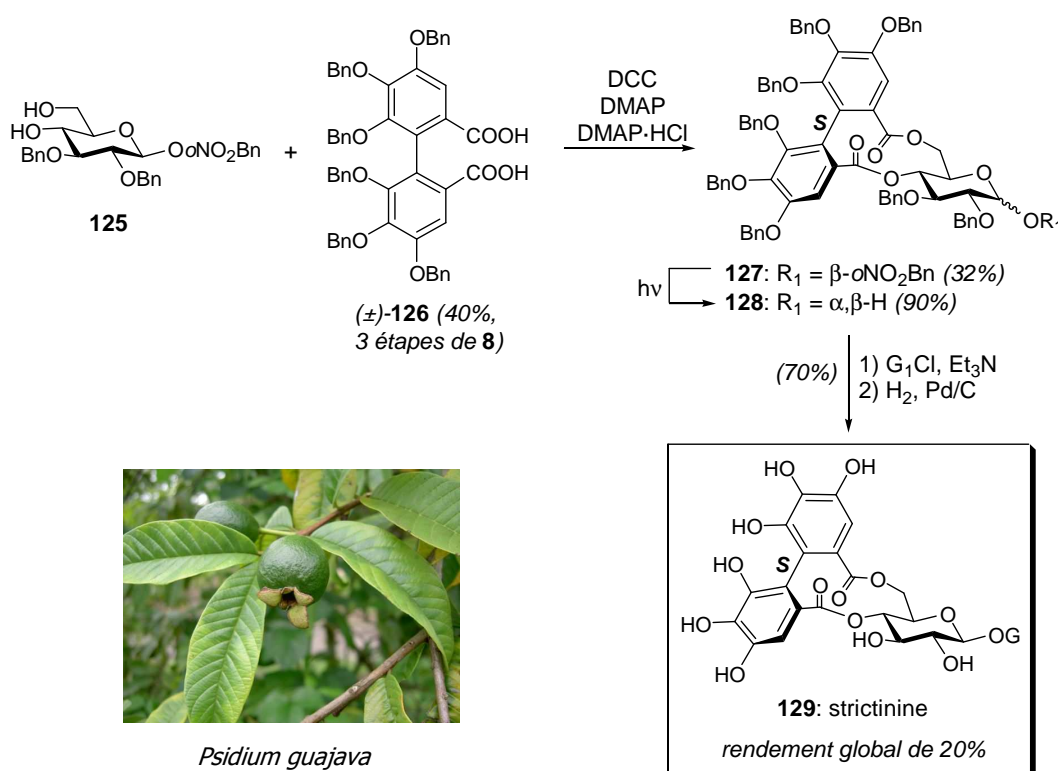


Schéma 20. Synthèse totale de la strictinine

Le composé **127**, de diastéréoisomérisation *S*, est le seul atropoisomère isolé lors de cette bis-estérification avec un rendement de 32%.¹⁰⁶ Après une photolyse ayant pour but de cliver le

groupement anomérique *o*-nitrobenzylique, l'estérification d'une unité galloyle per-benzylée G₁ et une hydrogénation (conditions développées par Feldman¹⁰⁸ pour la synthèse de la tellimagrandine II **14**), la strictinine **129** est obtenue avec un rendement global sur 4 étapes de 20%.

Cette première synthèse totale par Khanbabaee est un bel exemple du nombre restreint d'étapes nécessaires à l'obtention d'un ellagitannin naturel par cette voie (méthode B). En effet, les étapes de protection/déprotection des synthèses de Feldman ne trouvent pas leur utilité dans ce cas puisque seuls des groupements benzyles sont présents.

b. Synthèses totales des gémine D, hippomanine A et 1,3-di-*O*-galloyl-4,6-*O*-(*S*)-hydroxydiphényl-β-D-glucopyranoside (4,6-HHBP)

La gémine D (**142**, *Geum japonicum* et *Camellia japonica*),^{91,152} l'hippomanine A (**143**, *Hippomane mancinella*)^{153,154} ainsi que le composé naturel **144** (1,3-di-*O*-galloyl-4,6-*O*-(*S*)-hydroxydiphényl-β-D-glucopyranoside, isolé de *Reaumuria hirtella* et *Tamarix pakistanica*)^{42,155} possèdent une structure similaire à celle de la strictinine **129**. En effet, ils présentent tous trois une unité HHBP en 4,6- et une ou deux unités galloyles sur les positions restantes du D-glucopyranose (3-*O*-G pour la gémine D **142**, 2-*O*-G pour l'hippomanine A **143** et 1,3-di-*O*-G pour le composé **144**) (Schéma 21).

Khanbabaee et ses collaborateurs ont décrit les synthèses totales de ces trois régiosomères **142-144**^{107,113} avec la même étape de bis-estérification du diacide HHBP (±)-**126** rapportée lors de leurs travaux sur la strictinine **129**. Néanmoins, une nouvelle étape clé doit être réalisée en amont pour obtenir les dérivés sucrés **130**, **131** et **132** mono- ou di-benzylés sélectivement en positions 1-, 2- et/ou 3- du D-glucopyranose. Cette sélectivité, basée sur la différence de réactivité des fonctions hydroxyle du glucose, fut obtenue par action du bromure de benzyle en présence de iodure de tétrabutylammonium dans une solution aqueuse de soude (Schéma 21). Notons que les composés **130** et **131** sont obtenus sous forme de mélange (sans formation de composé dibenzylé) et sont non séparables par chromatographie. Le mélange est ainsi engagé dans l'étape suivante et la séparation s'effectue sur colonne chromatographique au niveau des composés **133** et **134**.

Dans le cas de la bis-estérification menant au composé couplé **141**, le composé *S* a été obtenu par chromatographie sur colonne avec un rendement de 40% et une fraction plus polaire a pu être isolée mais non caractérisée. Cependant, Khanbabaee admet qu'elle contient des produits (*R*)-HHBP.¹¹³

Après une dernière étape d'hydrogénation en présence de palladium sur charbon, la gémine D (**142**) et l'hippomanine A (**143**) sont obtenues avec des rendements globaux sur 5 étapes de 12% et 4% respectivement. Le composé **144** est obtenu en 7 étapes avec un rendement global de 7%.

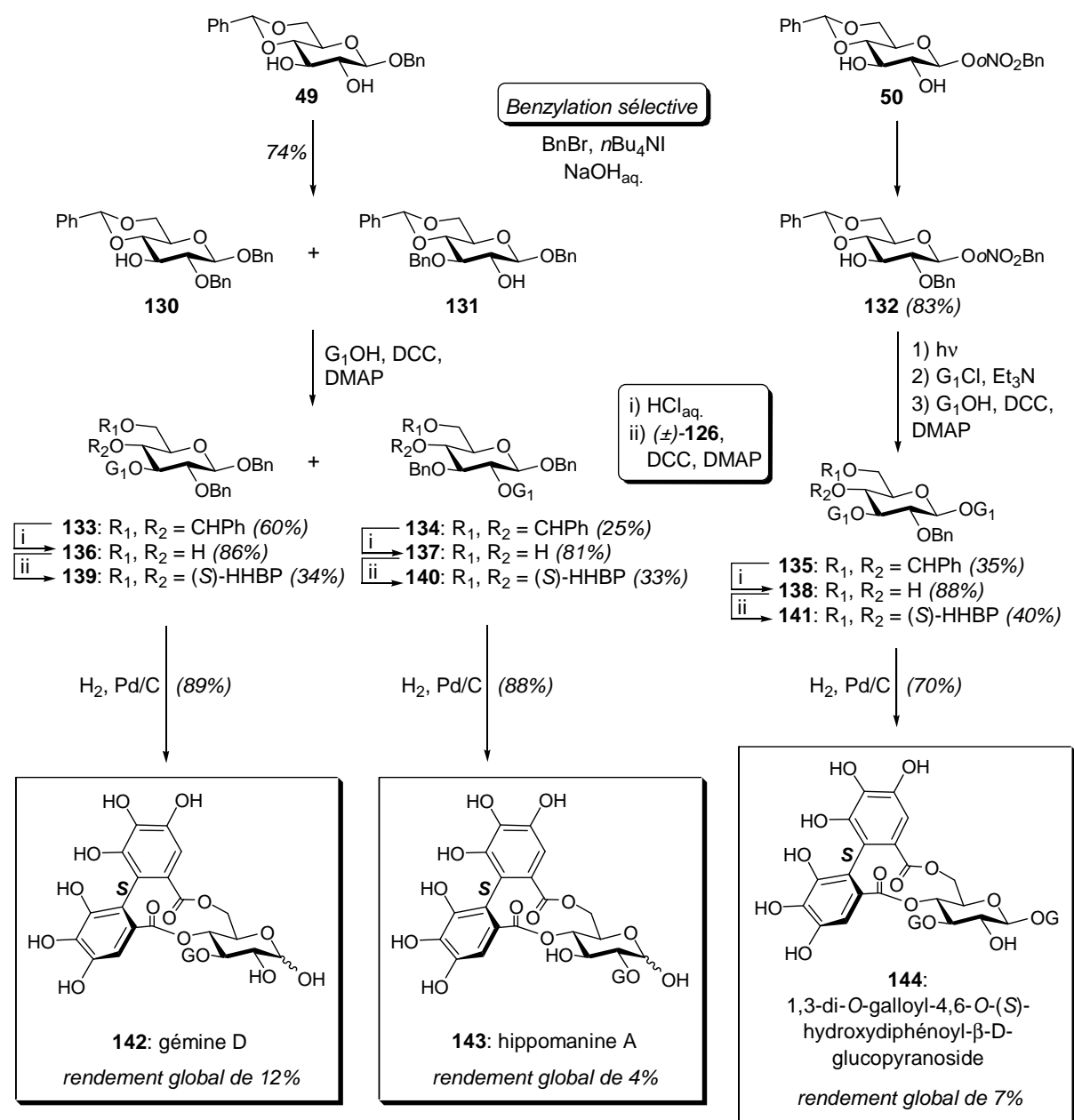


Schéma 21. Synthèses totales des gémine D, hippomanine A et du composé naturel 144

c. Synthèses totales des praécoxine B, ptérocarinine C, pariine M et mahtabine A (2,3-HHBP)

La praécoxine B (**145**) et la ptérocarinine C (ou ptérocaranine C, **15**) possèdent une unité (S)-HHBP aux positions 2,3- d'un D-glucopyranose et deux ou trois unités galloyles en positions 4,6- ou 1,4,6- respectivement (Figure 23). La praécoxine B (**145**) fut isolée de *Stachyurus praecox*^{156,157}, mais aussi de *Tibouchina semidecandra*¹⁵⁸ et enfin de *Mallotus japonicus*³⁸ dont la ptérocarinine C (**15**) fut également extraite.

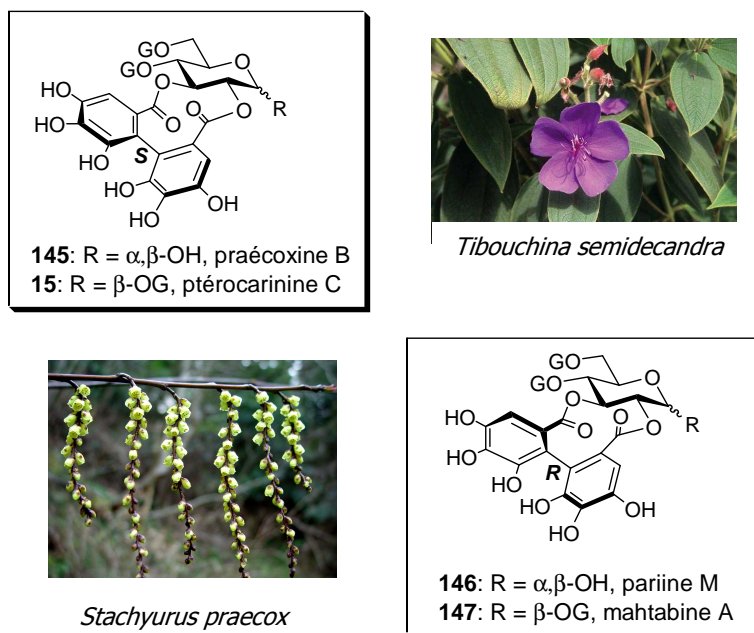


Figure 23. Structures des praecoxine B, ptero-carinine C, pariine M et mahtabine A

Comme précisé précédemment dans le paragraphe *I.3.2.*, les unités HHBP 2,3- contenues dans les ellagitannins naturels sont presque exclusivement de configuration *S* et seules quelques exceptions ont été décrites comme par exemple les cercidinines A et B isolées de *Cercidiphyllum japonicum*.³⁷ Structuralement, les cercidinines A et B ont été décrites comme les atropoisomères *R* de la ptero-carinine C (**15**) et de la praecoxine B (**145**) respectivement. Mais le groupe de Khanbabaee, ayant réalisé la synthèse des quatre diastéréoisomères **15** et **145-147**,^{102,105} a pu comparer avec la littérature les propriétés physico-chimiques de **146** et **147** et en a déduit que les structures initialement attribuées³⁷ aux cercidinines A et B étaient erronées. Ils ont donc nommé les ellagitannins synthétisés mahtabine A (**147**, à la place de cercidinine A) et pariine M (**146**, à la place de cercidinine B) (Figure 23). En 2001, Kouno et ses collaborateurs ont pu, grâce à des analyses RMN à deux dimensions, publier la révision des structures des cercidinines A et B possédant en fait leur unité (*R*)-HHBP aux positions 3,4- du glucopyranose.¹⁵⁹

La synthèse totale des quatre ellagitannins **15**, **145**, **146** et **147** commence avec le dérivé sucré **50** et l'unité HHBP racémique (\pm)-**126** précédemment décrits (Schéma 22). La bis-estérification en conditions classiques permet à Khanbabaee d'obtenir pour la première fois les deux atropoisomères *S* et *R* (**148**), isolés par chromatographie sur silice avec des rendements similaires de 34% et 35%. La configuration absolue de l'unité HHBP fut déterminée après hydrolyse basique dans les conditions de Gassmann¹⁴² et comparaison de leurs pouvoirs rotatoires décrits par Schmidt.¹⁵¹ Ce dernier a d'ailleurs démontré la stabilité élevée de ces systèmes, aucune racémisation ne se produisant même en conditions extrêmes comme au reflux dans l'acide acétique.

Ces résultats montrent qu'une diastéréosélectivité de l'estérification n'est pas observée lors de la bis-estérification effectuée dans les conditions classiques de Steglich,¹³⁹ les deux atropoisomères étant obtenus avec un ratio 1:1.

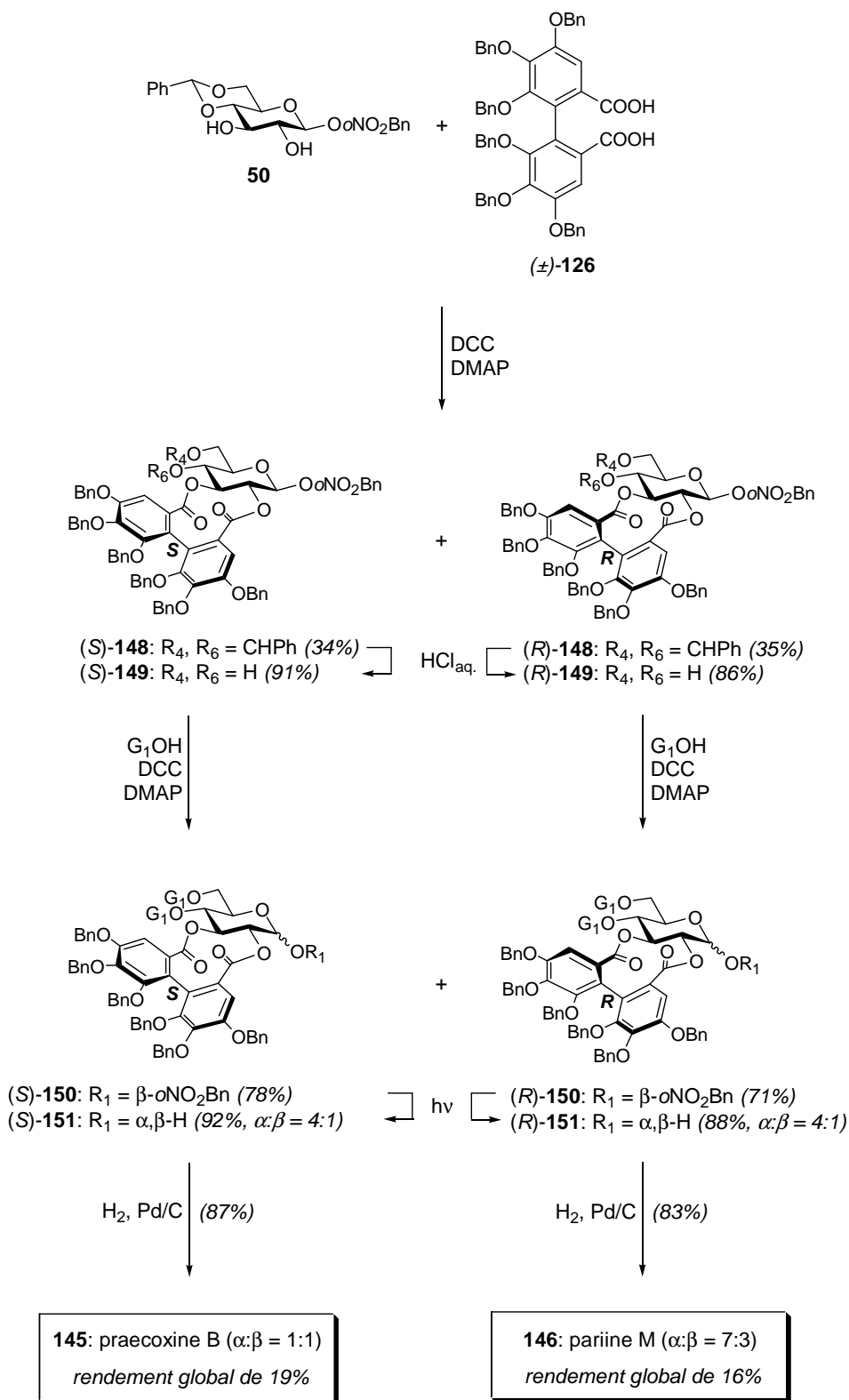


Schéma 22. Synthèses totales des praecoxine B et pariine M

Après hydrolyse du groupement benzylidène en conditions acides, l'estérification de deux nouvelles unités galloyles perbenzylées G_1 fournit les composés (*S*)-**150** et (*R*)-**150** complètement protégés. Deux dernières étapes de déprotection (photolyse et hydrogénation) donnent la praécoxine B **145** et la pariine M **146** sous forme de mélange d'épimères α/β avec des rendements globaux sur 5 étapes de 19% et 16% respectivement.

Les mélanges anomériques des deux atropoisomères de **151** peuvent également être soumis à l'estérification en position anomérique d'une nouvelle unité galloyle per-benzylée G_1Cl pour fournir, après hydrogénation, la ptérocarinine **15** et la mahtabine **147** en 6 étapes (rendements globaux de 13% et 11% respectivement) (Schéma 23).

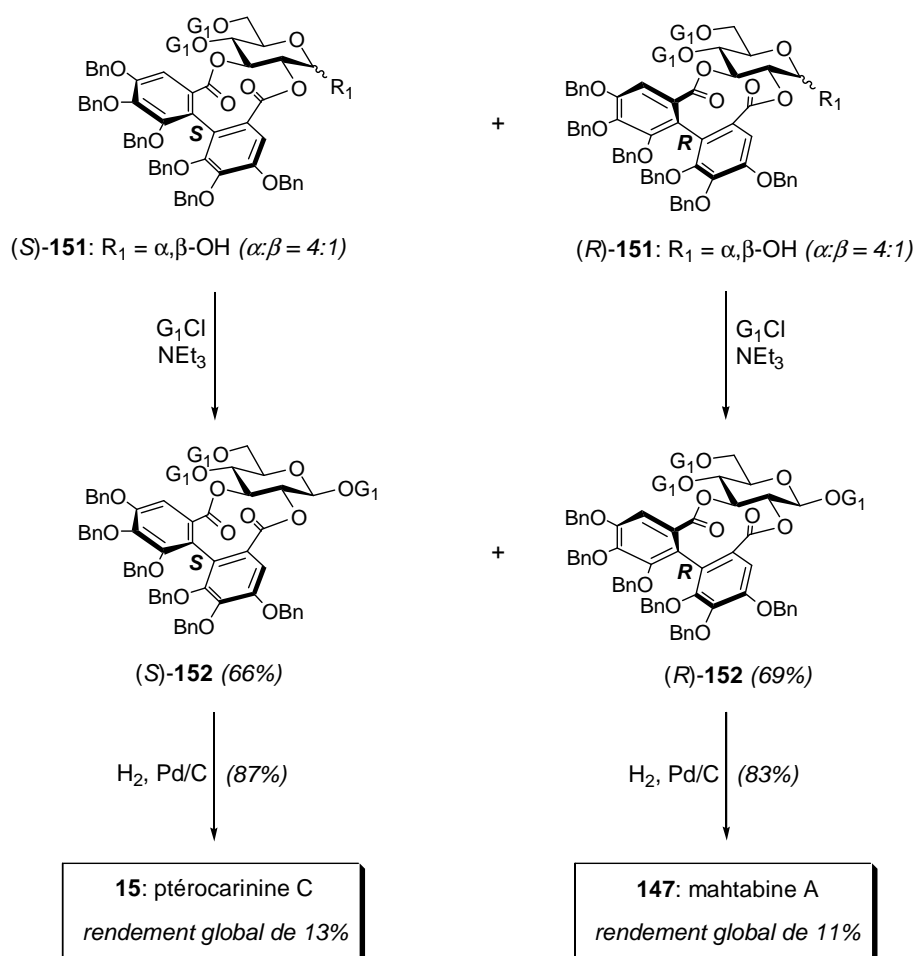


Schéma 23. Synthèses totales des ptérocarinine C et mahtabine A

d. Synthèse totale de la pédunculagine (2,3,4,6-HHBP)

La proposition synthétique de Khanbabaee, qui a rapporté la deuxième synthèse totale de la pédunculagine (**20**) en 2003¹¹⁴ (après le groupe de Feldman en 1994),¹⁰¹ se distingue par la stratégie utilisée (méthode B) mais surtout par l'efficacité de la synthèse : seulement deux étapes et un rendement global de 39% (Schéma 24).

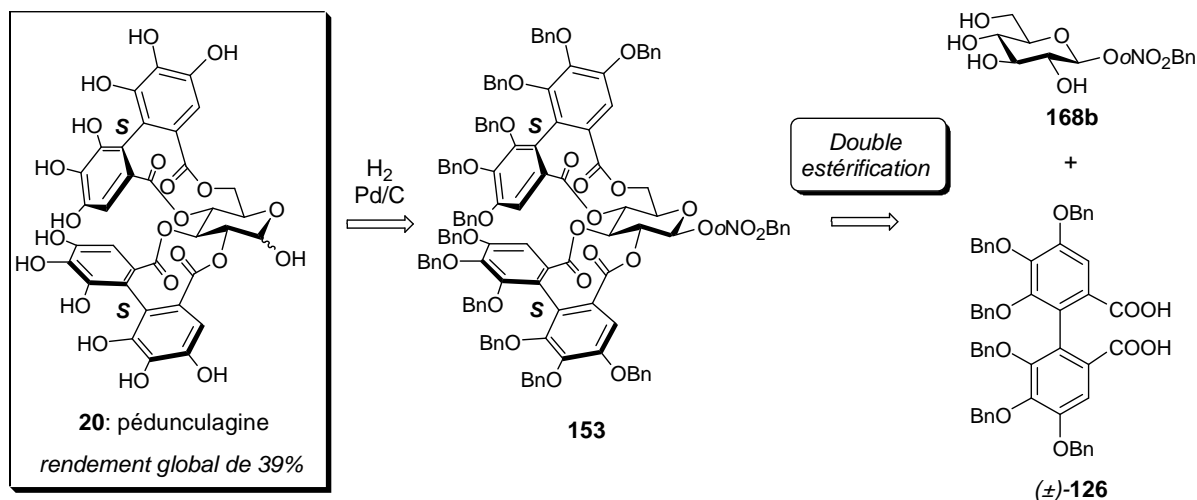


Schéma 24. Synthèse totale de la pédunculagine par Khanbabaee

Ainsi, les composés (±)-**126** et **168b** sont engagés dans une étape de double estérification aux positions 4,6- et 2,3- du sucre. Le composé **153**, de diastéréoisomérisation (*S,S*), a pu être isolé avec un rendement élevé de 60%. Un mélange de composés polaires inséparables fut également obtenu avec 35% de rendement. Il ne reste ensuite qu'une seule étape d'hydrogénation pour obtenir la pédunculagine **20** avec un rendement global de 39%.

e. Synthèse d'un précurseur de la lagerstannine C, ellagitannin formé d'un acide gluconique

La lagerstannine C (**157**) fut isolée de *Lagerstroemia speciosa* par le groupe de Nonaka en 1992.¹⁶⁰ Sa caractéristique structurale est, comme pour ses congénères A et B, un motif acide D-gluconique peu rencontré dans la famille des ellagitannins (Schéma 25). Khanbabaee a décrit la synthèse d'un intermédiaire avancé **156**, pouvant mener après clivage des groupements benzyles à la lagerstannine C (**157**).¹⁰⁶ L'étape clé de la synthèse est la construction de l'acide D-gluconique par ouverture oxydante du D-glucopyranose.

Le substrat **128**, précurseur obtenu lors de la synthèse de la strictinine **129**,¹⁰³ possédant une fonction hydroxyle libre en position anomérique, est oxydé par le dichromate de pyridinium (PDC) en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique et de tamis moléculaire pour donner la D-glucono- δ -lactone **154**. Une simple colonne chromatographique sur gel de silice (phase éluante : dichlorométhane et méthanol) hydrolyse **154** en **155** (isolé avec un rendement de 79% sur deux étapes à partir de **128**).

Les essais de galloylation sélective de l'hydroxyle en position 5- du composé **155** furent infructueux et la protection de l'acide carboxylique en ester méthylique devint la solution au problème. Après estérification de G₁ en conditions classiques et clivage sélectif de l'ester méthylique, le composé galloylé en 5- **156** est obtenu avec un rendement sur 3 étapes de 45%. Une dernière étape d'hydrogénation pourrait mener au composé naturel **157** mais, curieusement, elle n'a pas été encore rapportée à ce jour.

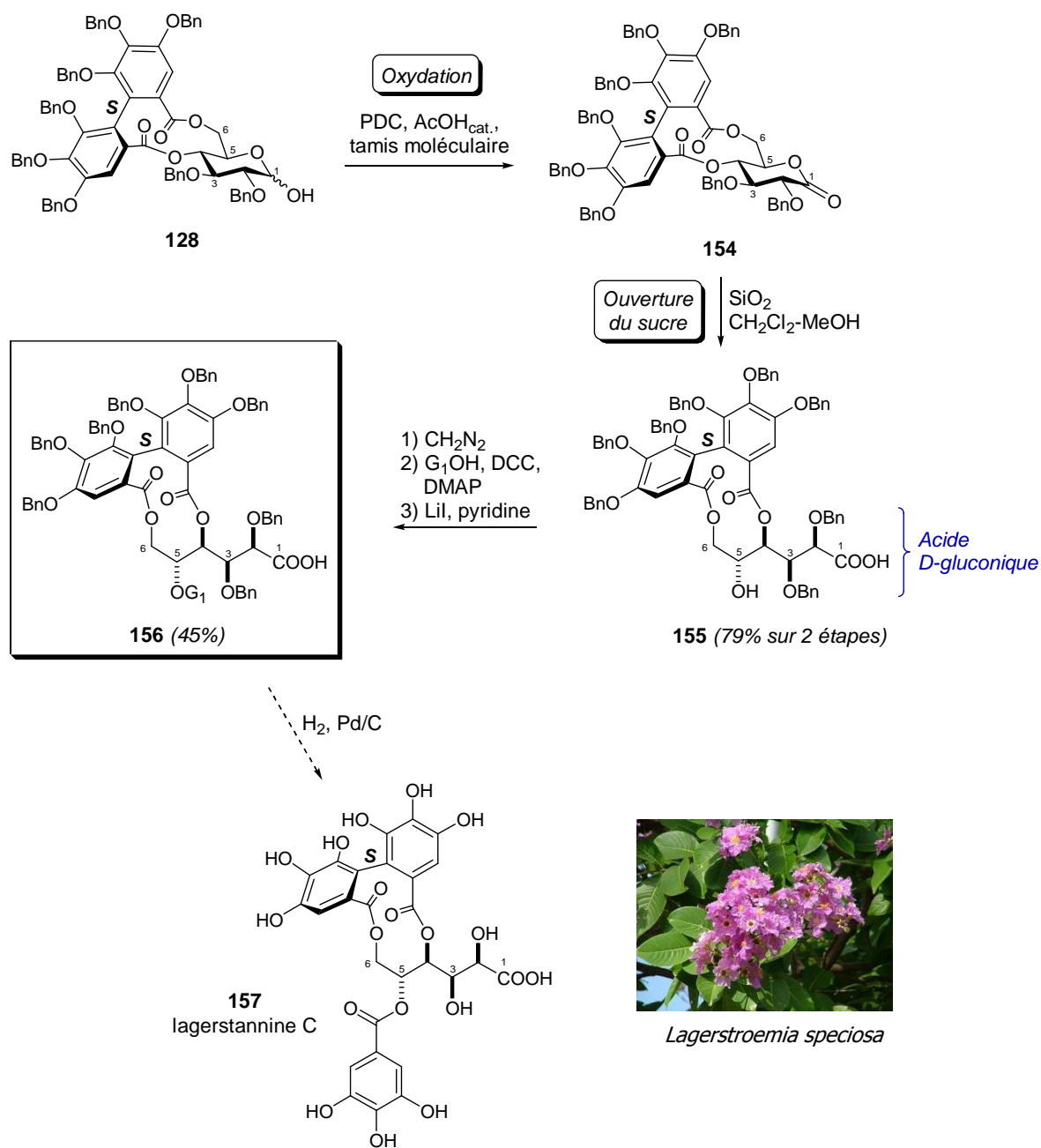


Schéma 25. Synthèse du précurseur per-benzylé de la lagerstannine C

Après avoir détaillé les nombreuses synthèses totales d'ellagitannins (de type II majoritairement), nous allons aborder dans la section suivante les études synthétiques concernant une dernière sous-classe d'ellagitannins, les ellagitannins *C*-arylglicosidiques.

I.3.5. Formation du lien C-arylglicosidique par hémisynthèse

Seul un rapport a été publié à ce jour sur la conversion biomimétique d'ellagitannins formés d'un cœur glucopyranosique en ellagitannins C-arylglicosidiques.¹³⁰ Le groupe de Tanaka a en effet rapporté l'hémisynthèse de la casuariine (**28**) et de son épimère en C₁ à partir de la pédunculagine (**20**) (Schéma 26).

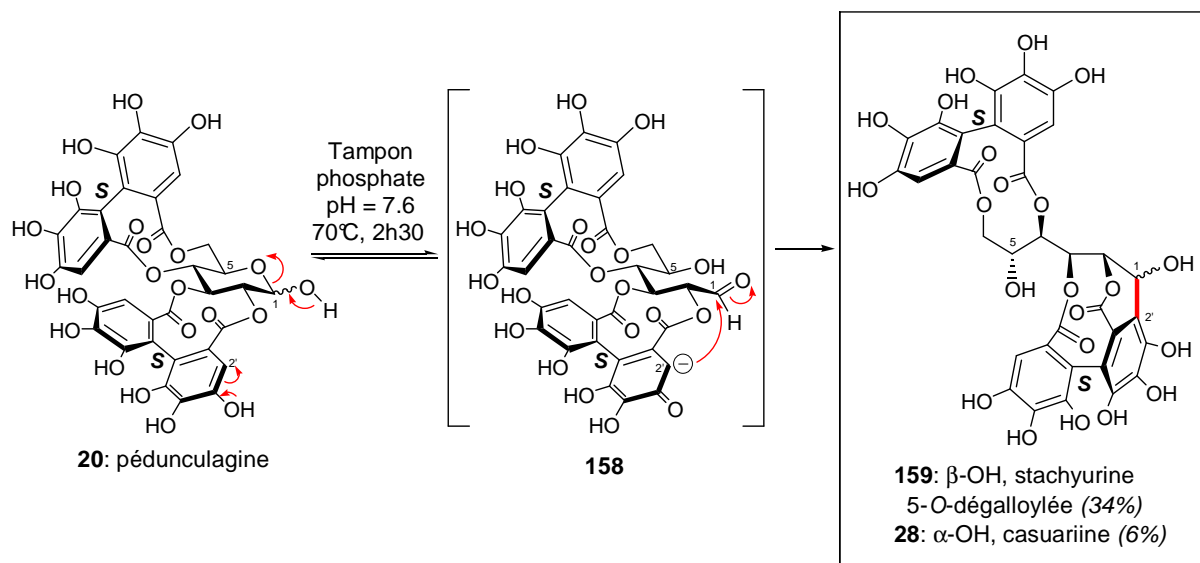


Schéma 26. Mécanisme proposé par Tanaka pour la formation de la liaison C-arylglicosidique

La réaction de C-arylglicosidation impliquée procéderait, lors du traitement avec une solution de tampon phosphate (pH = 7.6), comme dans la voie biosynthétique proposée en Schéma 3, par la formation d'un intermédiaire de type liquidambine (**158**) suivie d'une attaque nucléophile sur l'aldéhyde anomérique, pour fournir la casuariine (**28**) et la stachyurine dégalloylée en position 5- (**159**) avec des rendements respectifs de 6% et 34%.

I.3.6. Bilan des études synthétiques

L'abondance des exemples synthétiques, dont nous venons d'évoquer la diversité et les différences au cours de ce chapitre, nous permet d'avoir une idée assez précise et claire de l'intérêt chimique que la synthèse de ces ellagitannins a pu susciter ces dernières années.

Deux stratégies synthétiques ont été développées pour accéder à l'élément structural clé des ellagitannins, à savoir l'unité biarylique HHBP :

- (i) La méthode A : couplage biarylique intramoléculaire entre deux unités galloyles préalablement installées sur une architecture sucrée

- (ii) La méthode B : double estérification sur une architecture sucrée d'une unité HHBP préalablement synthétisée.

Les travaux des équipes de Feldman (Méthode A, couplage par oxydation au tétraacétate de plomb) et Khanbabaee (Méthode B) sont de loin les plus abondants en la matière. Depuis la première synthèse totale de la tellimagrandine I réalisée par Feldman en 1994, plus de dix ellagitannins naturels (monomériques de type II et dimérique) ont pu être synthétisés par ces deux équipes. Leurs travaux ont également concerné l'élaboration d'unités DHHBP (ellagitannins de type III) et la synthèse d'un ellagitannin sous forme acide gluconique.

On retiendra en particulier les travaux des équipes de Yamada et de Spring qui ont tout récemment développé leur propre méthodologie de couplage (Méthode A) pour mener brillamment à la synthèse totale de deux ellagitannins naturels de type II.

L'équipe de Kita se distingue par l'application d'une méthodologie basée sur l'oxydation d'aryls oxygénés à l'aide d'iodes hypervalents. Les résultats obtenus conduisent à des couplages inter- et non intramoléculaires mais constituent un début prometteur à l'utilisation des iodes hypervalents dans le cadre de la synthèse des ellagitannins.

Cependant, malgré ces avancées tout à fait spectaculaires, la synthèse d'ellagitannins plus complexes, comme les C-arylglicosidiques de type II+, reste très peu étudiée. A ce jour, seul le travail de l'équipe de Tanaka relatif à l'hémisynthèse de la casuariine et de son épimère en C₁ a fait l'objet d'une publication.

Le chapitre suivant présentera l'objectif de cette thèse : la synthèse totale biomimétique de la vescaline (**31**). Nous détaillerons également les premières étapes synthétiques ayant permis l'obtention d'intermédiaires avancés, précurseurs des étapes clés envisagées.

Chapitre II.
Analyse rétrosynthétique
et synthèse des précurseurs

Le groupe de recherche de Stéphane Quideau s'intéresse depuis une dizaine d'années à la réactivité, la synthèse et l'activité biologique des polyphénols, et plus particulièrement à la famille des ellagitannins *C*-arylglicosidiques.

Mon travail de thèse s'inscrit dans le cadre du projet Ellag'Innov, financé depuis 2006 par l'Association Nationale pour la Recherche (ANR). L'objectif principal de ce projet est de développer un accès aux ellagitannins de type *C*-arylglicosidique et à leurs analogues afin d'étudier leur utilisation comme agents anti-cancéreux. L'intérêt pour ces composés repose sur une étude préliminaire, menée en collaboration avec l'équipe du Dr. Pourquier de l'Institut Bergonié à Bordeaux, ayant mis en évidence que certains de ces ellagitannins, obtenus par extraction du bois de chêne et par hémisynthèse, sont de puissants inhibiteurs *in vitro* de la topoisomérase 2 humaine. Cette enzyme est une cible de première importance dans la lutte actuelle contre le cancer.^{72,98} Parmi les molécules les plus actives testées, les épimères vescaline (**31**) et castaline (**32**), ainsi que le vescalène (**33**) ont également montré la capacité de bloquer la prolifération de certaines lignées de cellules tumorales.

Source avantageuse de matière première, la synthèse totale de ces ellagitannins *C*-arylglicosidiques représente également un challenge synthétique excitant car, à ce jour, aucun ellagitannin de ce type, contenant un sucre sous sa forme ouverte, n'a été obtenu par synthèse totale (cf Chapitre I). Ce défi constitue l'objectif de cette thèse.

Comme la castaline (**32**) et le vescalène (**33**) peuvent être obtenus par voie chimique à partir de la vescaline (**31**) (cf § I.2.2.D),⁷² nos efforts se sont concentrés sur cette dernière.

Le squelette polyphénolique de la vescaline (**31**) possède cinq centres asymétriques, deux axes chiraux et fait apparaître trois motifs structuraux clés (Figure 24) :

- une unité teraryle atropoisomérique (NHTP)
- une liaison *C*-arylglicosidique
- un cœur glucose sous forme ouverte

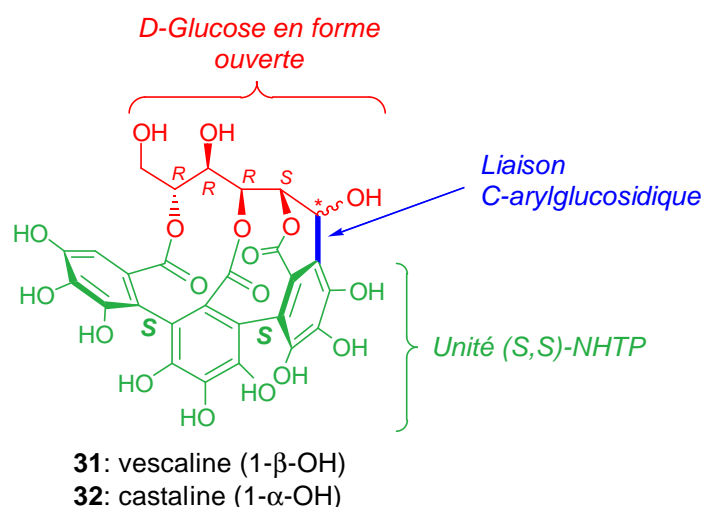


Figure 24. Motifs structuraux clés de la vescaline

La synthèse totale de la vescaline (**31**) permet ainsi d'envisager le développement d'outils synthétiques originaux pour d'une part, la construction stéréocontrôlée du squelette (*S,S*)-NHTP et d'autre part, l'installation du lien *C*-arylglicosidique existant entre l'unité NHTP et la forme acyclique du D-glucose. Le choix d'intermédiaires synthétiques appropriés va permettre:

- (i) la compréhension de la réactivité chimique de ce type de système naturel,
- (ii) la préparation d'analogues synthétiques originaux et potentiellement bio-actifs,
- (iii) l'élaboration particulièrement attrayante d'une séquence biomimétique,
- (iv) la confirmation du schéma biosynthétique des ellagitannins *C*-arylglicosidiques déjà rapporté dans la littérature mais à ce jour partiellement démontré (cf § 1.2.3., Schéma 3).

II.1. Stratégie de synthèse

L'analyse rétrosynthétique envisagée, présentée dans le Schéma 27, repose sur deux approches se distinguant essentiellement par la stratégie de construction de l'unité (*S,S*)-NHTP :

- Voie I : une stratégie séquentielle inspirée du schéma biosynthétique supposé (Schéma 3) *via* un couplage oxydant entre le résidu galloyle et l'unité (*S*)-HHBP de l'intermédiaire **A**
- Voie II : une stratégie "one-pot" *via* deux couplages biaryliques intramoléculaires simultanés impliquant les trois résidus galloyles de l'intermédiaire **G**.

Les intermédiaires avancés **A** et **G** seront formés par l'estérification sélective de l'alcool secondaire situé en position 5- des architectures sucrées respectives **B** et **H**, par une unité galloyle convenablement activée. Si l'alcool secondaire benzylique situé en position 1- est estérifié dans ces conditions, l'unité galloyle fixée pourra être sélectivement clivée à l'aide des mêmes conditions d'hydrolyse acide que celles utilisées pour l'hémisynthèse de la vescaline (**31**) à partir de la vescalagine (**29**) (cf Chapitre I, § 1.2.2.D.).⁷²

Les intermédiaires **B** et **H** seront générés par une réaction de *C*-arylglicosidation à partir des sucres réducteurs **C** et **D**, portant soit une unité (*S*)-HHBP (voie I), soit deux unités galloyles (voie II). Cette étape consiste à réaliser l'ouverture du sucre glucopyranosique (mutarotation), suivie d'une réaction de type aldolisation. Une telle transformation n'a encore jamais été réalisée en synthèse totale. Seuls Tanaka et ses collaborateurs ont utilisé un tel outil synthétique pour l'hémisynthèse de la casuariine (**28**) et de son épimère à partir de la pédunculagine (**20**) (cf Chapitre I, § 1.3.5.).¹³⁰

A ce stade, les deux voies synthétiques (I et II) sont envisagées mais d'après le schéma biosynthétique proposé (Schéma 3), seule la voie I de la rétrosynthèse devrait générer la liaison *C*-arylglicosidique. En effet, l'étude des différents ellagitannins isolés montre que

seuls les composés comportant des unités (S)-HHBP conduisent à la création du lien C-arylglucosidique.

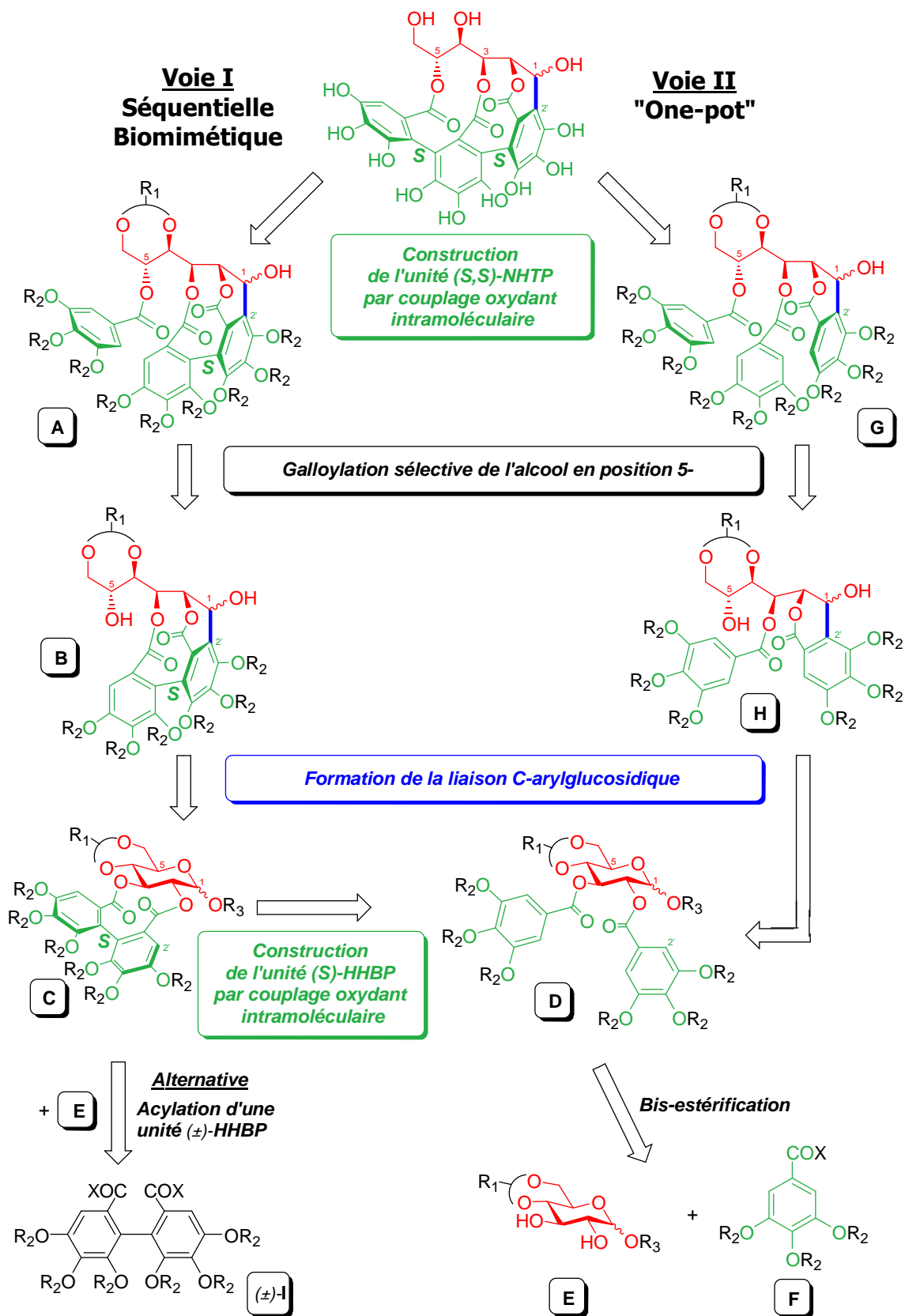


Schéma 27. Analyse rétrosynthétique de la vescaline et de son épimère, la castaline

L'architecture **C** de la voie I, portant une unité (*S*)-HHBP, peut provenir de la synthèse préalable d'une unité HHBP racémique (\pm)-**I** puis de la bis-estérification de cette unité sur un dérivé glucopyranosique 1,4,6-*O*-triprotégé **E**.

Alternativement, le composé **C** peut être obtenu à partir de l'intermédiaire **D**, précurseur commun aux deux voies synthétiques envisagées. L'unité (*S*)-HHBP sera dans ce cas élaborée de manière intramoléculaire par un couplage biarylique entre les deux unités galloyles du précurseur **D**. Cette dernière voie sera privilégiée, la construction tardive de l'unité (*S,S*)-NHTP de la vescaline **31** nécessitant ce type de couplage quelque soit la voie I ou II envisagée.

L'abondance des études synthétiques liées à la création d'unités HHBP réalisées dans le cadre de la synthèse d'ellagitannins de type II, nous permet d'envisager différentes options pour cette première étape clé. Cependant, dans le contexte actuel de chimie verte, et afin de se rapprocher au plus près d'une synthèse biomimétique, notre choix se portera préférentiellement sur des méthodologies compatibles avec l'utilisation de précurseurs **D** sans fonctionnalisation supplémentaire des unités galloyles (par un halogène par exemple) et en limitant si possible les groupements protecteurs.

Différentes méthodologies de couplage d'unités galloyles ont été développées, dont certaines sont décrites dans le chapitre I (§ I.3.3.). D'autres méthodologies, non appliquées à ce jour pour ce type de couplage, peuvent aussi être envisagées. Ces méthodologies impliquent des réactifs plus ou moins compatibles avec nos exigences:

- l'*o*-chloranil (ou tétrachloro-*o*-benzoquinone) développé par l'équipe de Feldman pour le couplage intermoléculaire de deux unités gallate de méthyle sans groupements protecteurs¹⁶¹
- les iodes hypervalents (PIFA, iodane λ^3) expérimentés par Kita pour le couplage d'unités galloyles per-méthylées (cf § I.3.3.E.)¹⁴⁷
- le SIBX (iodane λ^5) utilisé dans le groupe de Quideau pour développer une méthode de déméthoxylation oxydante de phénols porteurs d'un groupement méthoxyle en position *ortho*¹⁶²
- les complexes de cuivre-amine¹⁴⁴ récemment développés sur des squelettes galloylés mono-protégés en *para* des unités galloyles par l'équipe de Yamada lors de la synthèse totale de la corilagine (**88**) (cf § I.3.3.C.)¹¹⁹
- le tétraacétate de plomb Pb(OAc)₄ que l'équipe de Feldman a également appliqué avec succès sur des architectures galloylées portant un seul phénol libre (cf § I.3.3.A.)^{88,137,138}

L'*o*-chloranil et les iodes hypervalents ont été choisis en priorité pour leur caractère non métallique.

L'*o*-chloranil est un oxydant doux et sélectif particulièrement utile pour générer des quinones à partir de dihydroquinones ou de catéchols *via* des processus redox impliquant le transfert de deux protons et de deux électrons. L'équipe de Feldman a étudié les attaques

nucléophiles possibles sur des motifs orthoquinoniques dérivés d'unités galliques.^{163,164} C'est dans ce contexte que l'*o*-chloranil fut employé avec succès pour le couplage oxydant intermoléculaire de deux unités gallate de méthyle **160** (sans groupements protecteurs) afin de fournir une unité HHBP poly-hydroxylée (\pm)-**162** (Schéma 28).¹⁶¹

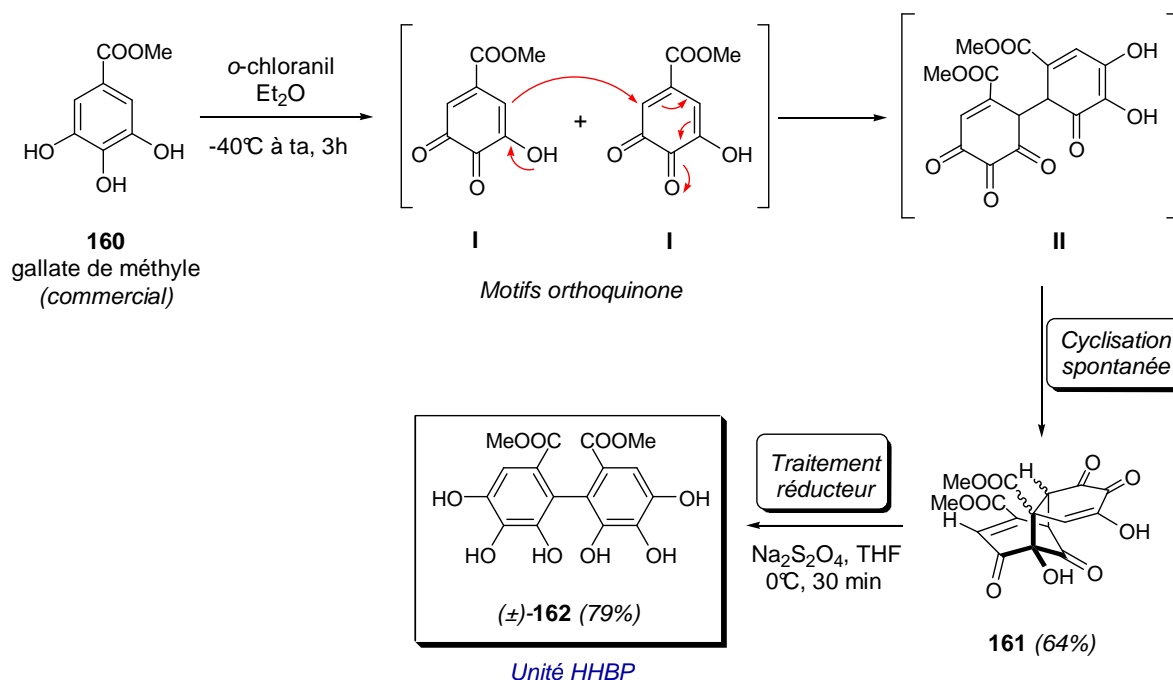


Schéma 28. Synthèse d'une unité HHBP poly-hydroxylée par oxydation à l'*o*-chloranil

Le traitement du gallate de méthyle **160** avec une quantité équimolaire d'*o*-chloranil dans l'éther diéthylique à -40°C puis l'augmentation de la température jusqu'à température ambiante fournit un dimère d'hydroxyorthoquinone **161** sous la forme d'un précipité jaune pâle avec un rendement reproductible de 64%. Un traitement réducteur de ce dimère permet d'obtenir l'hexahydroxydibenzoate de diméthyle (\pm)-**162** racémique avec un bon rendement global de 51% sur deux étapes. Remarquons que, grâce à ces travaux, Feldman fut le premier, et le seul jusqu'à présent, à réaliser un tel couplage oxydant d'unités gallates en version pyrogallol (sans groupements protecteurs R₂).

En théorie, ce même couplage pourrait être obtenu avec du SIBX, un composé iodé hypervalent de la classe des iodanes λ^5 , susceptible de conduire au même intermédiaire de type **I** (Schéma 28) impliqué lors du couplage biarylique à l'*o*-chloranil.

Le SIBX est une formulation stabilisée de l'IBX (acide iodoxybenzoïque, **163**) par ajout d'additifs organiques (l'acide isophtalique **164** et l'acide benzoïque **165**) (Figure 25), brevetée par l'entreprise Simafex.¹⁶⁵

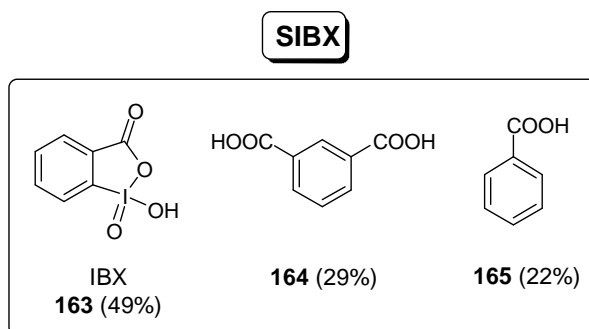


Figure 25. Formulation du SIBX

Lors de ses travaux réalisés en collaboration avec l'entreprise Simafex sur l'oxydation d'alcools porteurs de fonctions 2-méthoxyphénol par le SIBX, le groupe de Quideau a observé la formation de produits secondaires désaromatisés ayant perdu leur groupe méthoxyle. L'équipe a exploité ces résultats en développant une nouvelle méthode de déméthoxylation oxydante au SIBX (Schéma 29). Les orthoquinones ainsi formées sont ensuite généralement soumises à un traitement réducteur pour former les catéchols, isolables et caractérisables.

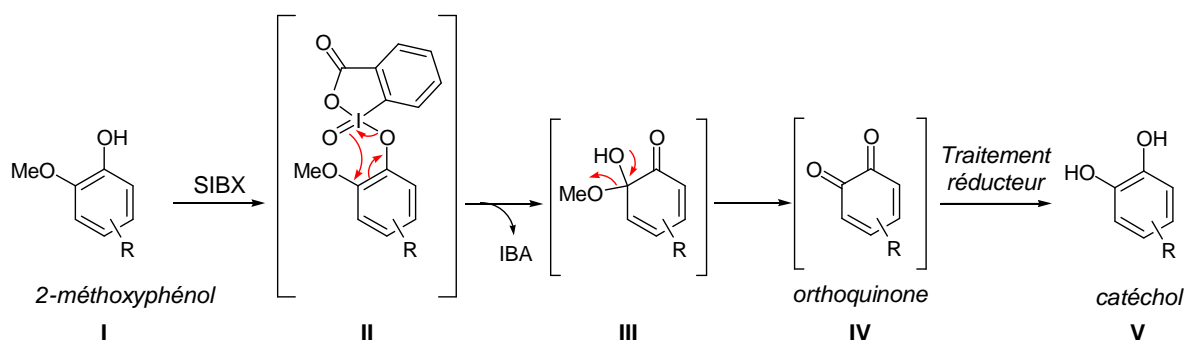


Schéma 29. Déméthoxylation oxydante au SIBX

Ces différents réactifs envisagés pour coupler les deux unités galloyles de l'architecture **D** imposent la synthèse d'un certain nombre de précurseurs faisant apparaître une réactivité de type phénol, catéchol, éther de phénol ou pyrogallol. Selon les cas, l'introduction adéquate de différents groupements protecteurs R_2 sur les unités galloyles permettra une telle différenciation. Le succès de notre approche synthétique reposera donc à la fois sur un choix judicieux des groupes protecteurs R_2 mais aussi R_1 et R_3 pour la partie sucrée, ces différents groupes devant répondre aux critères d'orthogonalité et de déprotection douce exigés par les deux voies synthétiques envisagées.

II.2. Synthèse du précurseur **D**, commun aux deux voies synthétiques envisagées (I et II)

L'essentiel de ce chapitre est consacré à la synthèse de différents précurseurs **D** présentant une fonctionnalisation variée sur les unités galloyles. Plusieurs options ont été considérées (Schéma 30):

- Précurseur **D**₁, n=0 : voie per-protégée, pour des couplages d'éthers de phénols de type « Kita »
- Précurseur **D**₂, n=1 : voie phénol en *mé*ta (composés de type « Feldman »)
- Précurseur **D**₃, n=2 : voie catéchol (pour l'utilisation des iodanes λ^5 par exemple)
- Précurseur **D**₄, n=2 : deux phénols en *mé*ta (composés de type « Yamada »)
- Précurseur **D**₅, n=3 : voie pyrogallol, pour des couplages biomimétiques, sans protection nécessaire, comme pour le couplage à l'*o*-chloranil

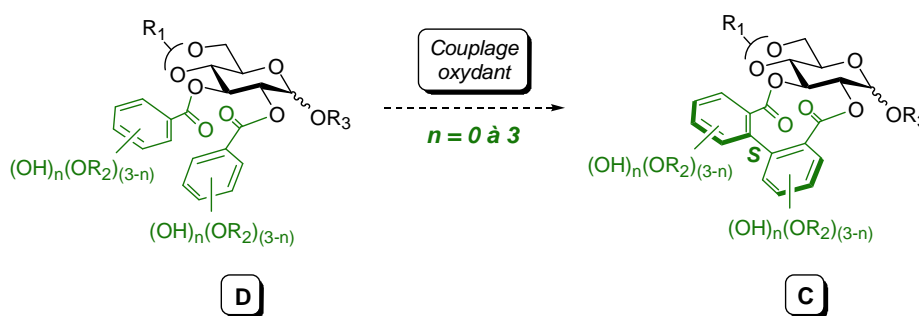


Schéma 30. Précurseurs envisagés pour le couplage intramoléculaire

Les synthèses de ces différents précurseurs **D** seront présentées successivement en fonction du type de voie envisagée. Les précurseurs per-protégés **D**₁ et poly-hydroxylés **D**₅ seront tout d'abord décrits (**D**₅ pouvant être formés à partir de **D**₁ par simple déprotection des groupements R₂). Nous présenterons ensuite la synthèse des précurseurs **D**₂ (voie phénol), **D**₃ (voie catéchol) puis enfin **D**₄ (voie deux phénols en *mé*ta).

II.2.1. Synthèse de précurseurs poly-hydroxylés **D**₅

Deux stratégies peuvent être envisagées pour la synthèse de précurseurs **D**₅ et sont décrites dans le Schéma 31 :

- formation biomimétique sans groupements protecteurs R₂ à partir d'un dérivé glucopyranosique 1,4,6-*O*-triprotégé **E** et de l'acide gallique **7**.
- préparation d'unités galloyles **F**₁ per-protégées puis estérification sur le même sucre **E** pour former les précurseurs **D**₁, qui, après déprotection orthogonale des groupements R₂ vs R₁/R₃, fournissent les précurseurs poly-hydroxylés **D**₅ souhaités.

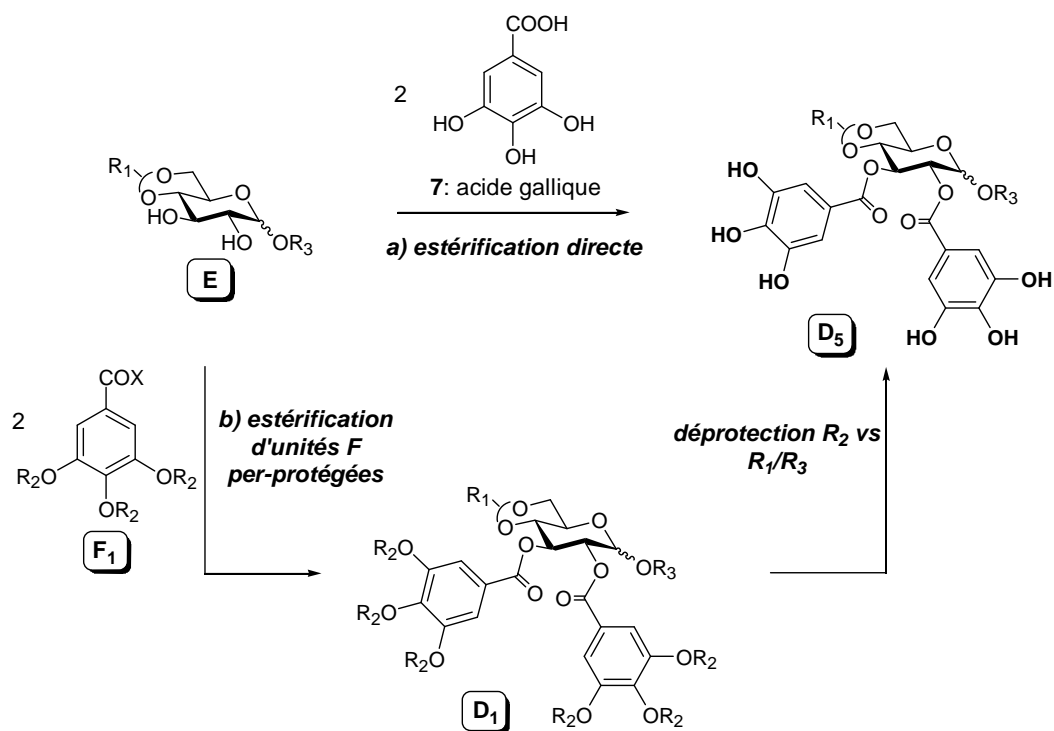


Schéma 31. Deux voies possibles pour générer les précurseurs poly-hydroxylés D_5

Pour ces deux options, la synthèse de dérivés glucopyranosiques 1,4,6-*O*-triprotégés **E** est nécessaire.

A. Synthèse des sucres **E**

Plusieurs précurseurs sucrés **E** ont été préparés (Schéma 32), comportant en position anomérique les groupements R_3 = méthyle (Me), benzyle (Bn) et *o*-nitrobenzyle (*o*NO₂Bn).

Le groupement méthyle, présent dans le composé **120** disponible commercialement, est difficilement déprotégeable en conditions douces. Les composés **D** porteurs de ce groupement R_3 seront donc utilisés comme composés modèles dans le cadre du développement d'une méthodologie de couplage biarylique intramoléculaire.

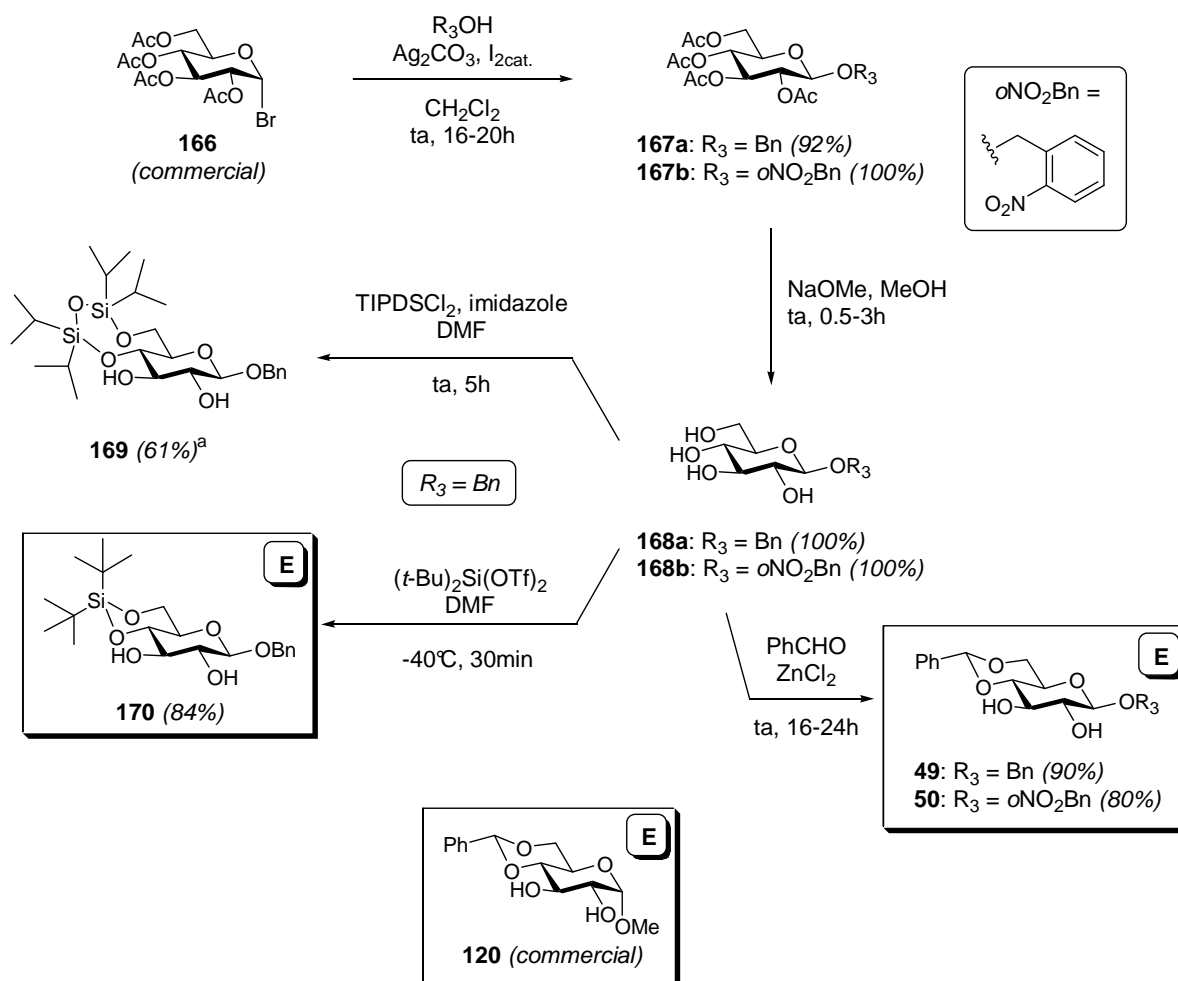
Les groupements benzyle (Bn, hydrogénolysable) et *o*-nitrobenzyle (*o*NO₂Bn, photolabile) ont été sélectionnés pour leurs conditions de déprotection douces et sélectives.

Les groupements photolabiles sont en effet une alternative aux méthodes de protection conventionnelles.^{166,167} Le motif *o*-nitrobenzyle, le plus couramment utilisé,¹⁶⁸ est stable dans de nombreuses conditions et se clive sélectivement par irradiation à 300 nm.^{100,169}

L'installation en position anomérique de ces deux groupements R_3 = Bn et *o*NO₂Bn s'effectue dans des conditions quasi identiques, à partir d'un réactif commun disponible commercialement, l'acétobromo- α -*D*-glucose **166**, ne variant que sur la nature de l'alcool R_3OH engagé. Ainsi, les composés **167a-b** sont obtenus avec de très bons rendements par une réaction de Koenigs-Knorr¹⁷⁰ impliquant l'alcool R_3OH en présence de carbonate d'argent

et de diiode dans le dichlorométhane. Une déacétylation en conditions classiques (méthanolate de sodium dans le méthanol)¹⁷⁰ fournit les sucres *tetra*-hydroxylés **168a-b** quantitativement.

Ces sucres peuvent ensuite être protégés régiosélectivement en positions 4,6- par les groupements 1,1,3,3-tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl (TIPDS, fluorolabile) ou benzylidène (acidolabile), orthogonaux aux groupements anomériques R₃ précédemment installés.



^a Rendement difficilement reproductible.

Schéma 32. Synthèse des sucres E 1,4,6-O-protégés

Le groupement R₁ = TIPDS a été fixé sur le sucre **168a** par action du 1,3-dichloro-1,1,3,3-tétraisopropyldisiloxane (TIPDSCl₂) dans le *N,N*-diméthylformamide (DMF) en présence d'imidazole pour conduire au sucre souhaité **169** avec un rendement de 61%.¹⁷¹ Cette étape de protection s'étant montrée difficilement reproductible, un autre groupement silylé a été envisagé. Notre choix s'est porté sur le groupement R₁ = di-*t*-butylsilylène (DTBS) qui est un groupement silylé cyclique analogue au groupement TIPDS. Le cycle résultant de la protection est un cycle à 6 chaînons plus favorable thermodynamiquement que le cycle à 8 chaînons formé avec TIPDS. De tous les éthers silylés bifonctionnels, ce groupement DTBS est probablement l'un des plus utilisés. Ceci est notamment dû à sa facilité d'installation sur

des diols, associée à une grande stabilité lors de conditions d'hydrolyse acide ou basique. Les conditions de protection décrites par le groupe de Seeberger¹⁷² ont alors été appliquées au dérivé **168a** et l'architecture sucrée bicyclique **170** a été obtenue avec un bon rendement reproductible de 84%.

Le deuxième groupement R₁ envisagé, le benzylidène, est présent sur le sucre commercial **120**. Il peut être installé facilement sur les sucres **168a-b** par action du chlorure de zinc dans le benzaldéhyde pour donner les sucres **49** et **50**, tous deux utilisés dans la plupart des synthèses totales d'ellagitannins décrites précédemment, lors du chapitre I (§ I.3.).

Ainsi, nous disposons de quatre sucres **E** 1,4,6-*O*-triprotégés engageables dans la bis-estérification de deux unités galloyles **F** (Schéma 31).

A ce stade, notre premier objectif était de développer une méthode d'estérification directe de l'acide gallique **7** sans groupements protecteurs R₂ sur les précurseurs sucrés **E**.

B. Estérification directe de l'acide gallique

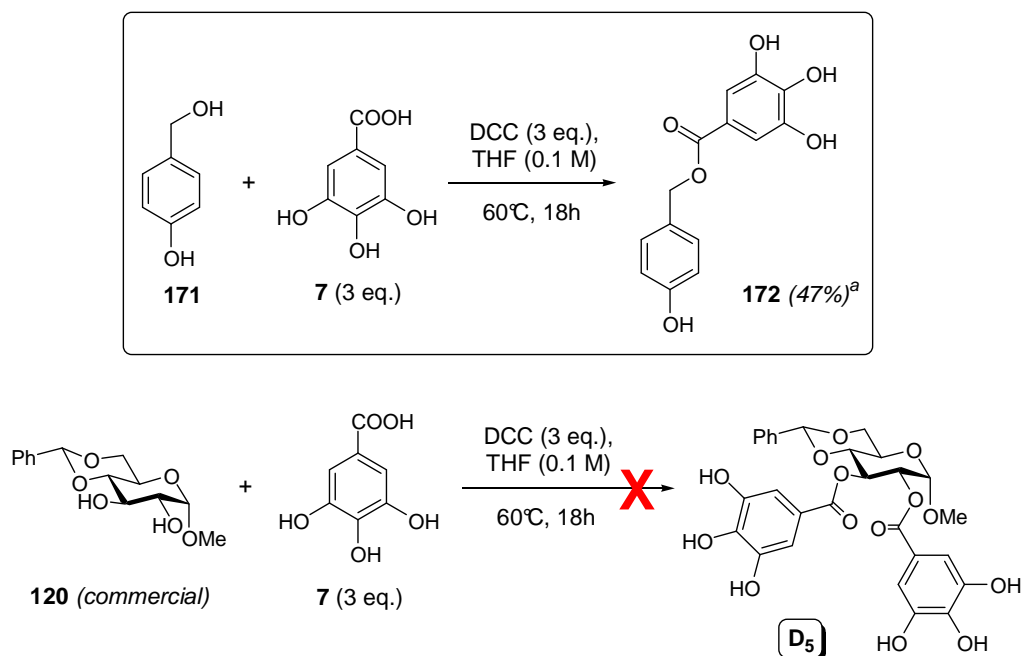
La galloylation bimoléculaire de squelettes sucrés est une étape classique dans la chimie des ellagitannins (cf Chapitre I), mais seules des conditions de type Steglich^{139,140} appliquées à des unités galloyles **F** per-protégées ont jusqu'à ce jour été développées.

La difficulté est ici la présence de phénols sur l'acide gallique **7** pouvant interférer lors de l'estérification des alcools secondaires du sucre **E**. La littérature est très pauvre sur la sélectivité alcool *vs* phénol lors d'une étape d'estérification, mais cependant, deux options peuvent être retenues.

L'estérification de Mitsunobu est une réaction tolérant une grande variété de groupements fonctionnels qui peut respecter la sélectivité attendue.¹⁷³ L'inconvénient majeur de cette approche est qu'elle entraîne une inversion de configuration du groupement hydroxyle, non souhaitée dans notre cas. L'utilisation de réactifs coûteux (DEAD ou DIAD), les traitements difficiles causés par la séparation délicate entre l'ester souhaité et les espèces générées au cours de la réaction (triphénylphosphine en excès et oxyde de triphénylphosphine par exemple) donnent des rendements modestes et s'ajoutent aux inconvénients de cette stratégie.

Les conditions classiques de Steglich, impliquant l'utilisation de carbodiimides en milieu basique, ne sont pas sélectives des alcools vis-à-vis des phénols. En effet, l'emploi d'une base azotée (DMAP, NEt₃, pyridine, ...) conduit à la déprotonation des fonctions phénoliques qui deviennent alors plus nucléophiles que les fonctions alcools aliphatiques. Une alternative est d'utiliser le carbodiimide sans la base azotée afin d'activer l'acide carboxylique en milieu neutre. Les alcools aliphatiques, plus nucléophiles que les phénols, rendent alors possible la sélectivité alcool *vs* phénol. Ceci a d'ailleurs été démontrée dans les travaux de Lee¹⁷⁴ et Melman.¹⁷⁵

Des essais prometteurs réalisés au laboratoire sur un composé modèle, l'alcool *para*-hydroxybenzylique **171** (Schéma 33), nous ont encouragé à tester des conditions similaires sur le sucre **E** commercial (**120**).



^a Réaction incomplète. Estérification sur la fonction phénol non observée.

Schéma 33. Estérification directe sans groupements protecteurs

Malheureusement, même en variant les paramètres de la réaction, comme le nombre d'équivalents de carbodiimide engagé, la température, le temps de réaction ou la concentration, aucune réaction n'a pu être observée. Les alcools secondaires du sucre **120** sont plus encombrés que l'alcool primaire de **171** et ceci peut expliquer la différence de réactivité observée. Ces conditions semblent donc difficilement applicables à la synthèse de l'architecture **D₅** souhaitée.

Même si d'autres stratégies possibles auraient pu être tentées (*via* l'utilisation d'un acide gallique activé sous forme d'anhydride par exemple), nous avons envisagé une autre solution : la per-protection des fonctions phénols de l'acide gallique **7**.

C. Synthèse d'unités galloyles **F₁** per-protégées

Trois groupements protecteurs **R₂** classiques et faciles à installer sur des motifs galloyles ont été sélectionnés pour synthétiser les unités **F₁** per-protégées :

- **R₂** = Bn (benzyle, hydrogénolysable)
- **R₂** = TBS (*tert*-butyldiméthylsilyle, fluorolabile)
- **R₂** = Ac (acétate, clivable en conditions aqueuses très douces)¹⁷⁶

Selon le sucre **E** choisi pour l'estérification, l'une ou l'autre des unités pourra être envisagée selon l'orthogonalité de ces groupements R_2 vis-à-vis des groupements R_1 et/ou R_3 (Tableau 1).

$R_2 \backslash R_1$	Me	Bn	$\alpha\text{NO}_2\text{Bn}$	$R_3 \backslash$	DTBS	PhCH
Bn	✓	✗	✗		✓	~✓
TBS	✓	✓	✓		✗	✓
Ac	✓	✓	✓		✓	✓

Tableau 1. Orthogonalité des groupements R_2 vs R_1 et R_3

Les trois unités F_1 correspondantes ont été synthétisées à partir de l'acide gallique (**7**) ou du gallate de méthyle (**160**), tous deux disponibles commercialement (Schéma 34).

L'unité F_1 per-benzylée (**51**) a été synthétisée dans les conditions de Chen¹⁷⁷ à partir du gallate de méthyle **160**. Après benzylation par action du chlorure de benzyle dans l'acétone en présence d'iodure de potassium et de carbonate de potassium, la fonction ester du composé tribenzylé obtenu (**99**) est hydrolysée en présence d'hydroxyde de sodium dans l'éthanol pour donner le composé **51** attendu avec un rendement global de 82% sur deux étapes. Une autre voie menant au composé **51**, proposée par le groupe de Pucci,¹⁷⁸ consiste à per-benzyle l'acide gallique **7** par action du bromure de benzyle dans l'acétone puis hydrolyser l'ester benzylé (**173**) en présence de potasse dans le méthanol. Le rendement global que nous avons obtenu sur ces deux étapes n'étant que de 16%, la première voie a finalement été retenue.

Deux voies ont également été tentées pour synthétiser l'unité F_1 trisilylée **175**. Dans le premier cas,¹⁷⁹ le gallate de méthyle **160** est mis en réaction avec le chlorure de *tert*-butyl-diméthylsilyle en présence d'imidazole dans le *N,N*-diméthylformamide (DMF) et conduit quantitativement au composé trisilylé **174**. A notre connaissance, aucune méthode d'hydrolyse d'un ester méthylique aromatique en présence d'éthers de phénols silylés n'est décrite dans la littérature. Cependant, plusieurs techniques ont été rapportées sur des éthers silylés aliphatiques.¹⁸⁰⁻¹⁸⁴ Nous nous sommes inspirés de ces travaux pour réaliser la saponification du composé **160** mais cela sans succès. Par action d'hydroxyde de lithium dans différents solvants (THF, MeOH, H₂O), en proportions différentes, le groupement silylé situé en *para* de l'unité galloyle s'hydrolyse avant l'ester méthylique.

Par conséquent, une deuxième voie a été envisagée afin d'aboutir à l'unité **175** souhaitée. Celle-ci s'inspire des conditions développées par les groupes de Feldman¹³⁷ et Domisse.¹⁸⁵ L'acide gallique **7** subit les mêmes conditions de silylation que le gallate de méthyle **160** pour conduire au composé tétrasilylé.¹⁸⁵ Cet ester silylé **176** est ensuite clivé facilement par

traitement acide¹¹⁷ à l'aide d'un mélange d'acide acétique, d'eau et de tétrahydrofurane pour donner le composé **175** avec un rendement de 92%.

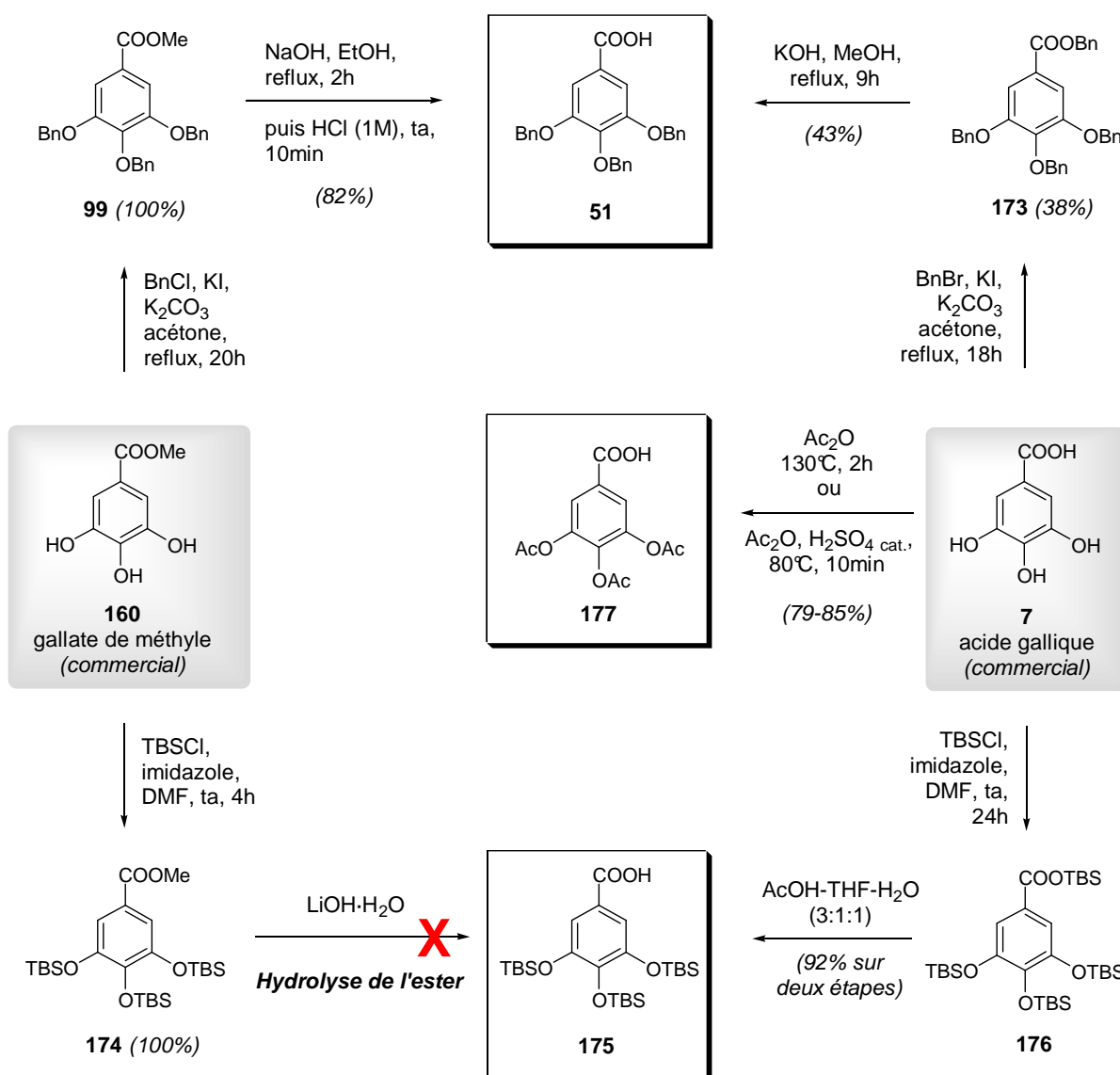


Schéma 34. Synthèse de trois unités galloyles F₁ per-protégées

Enfin, l'unité galloylée F₁ per-acétylée (**177**) a aussi été synthétisée. Les groupements acétates sont une alternative plus économique et sont déprotégeables de façon douce et sélective par action de l'acétate d'ammonium dans l'eau.¹⁷⁶ Ils permettent également de simplifier les spectres RMN dans la région des signaux aromatiques. Deux types de conditions expérimentales^{186,187} ont permis de synthétiser le composé **177**, à partir l'acide gallique commercial (**7**) par action de l'anhydride acétique, avec un rendement maximal de 85%.

L'étape suivante de bis-estérification sur une architecture **E** de ces trois unités galloyles **F₁** a nécessité, pour améliorer les rendements dans certains cas, la préparation de leurs chlorures d'acyle **F₁-Cl**.

Deux méthodes classiques de chloration ont été utilisées pour les unités per-benzylée (**51**) et per-acétylée (**177**) (Schéma 35) :

- (i) action du chlorure d'oxalyle dans le toluène en présence d'une quantité catalytique de DMF pour **51**¹⁷⁷
- (ii) utilisation du chlorure de thionyle au reflux du benzène pour **177**¹⁸⁷ (l'utilisation de chlorure d'oxalyle amenant à la production d'un mélange brut réactionnel complexe dans ce cas)

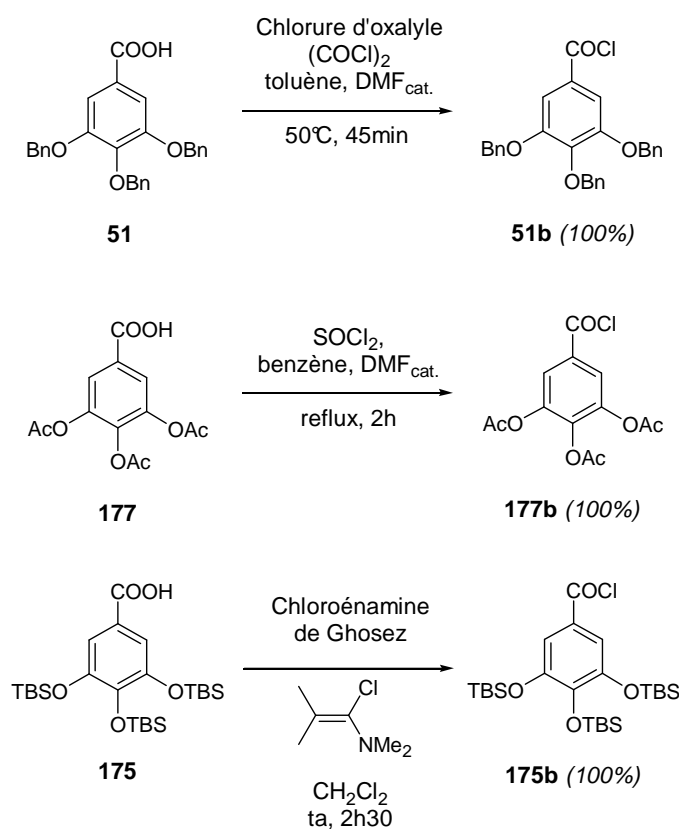


Schéma 35. Synthèses des chlorures d'acyle per-protégés F₁-Cl

Par contre, pour l'unité per-silylée **175**, la présence de groupements silylés rendant le composé beaucoup plus sensible, l'utilisation d'un réactif de chloration plus doux s'est avérée nécessaire. Le réactif de Ghosez¹⁸⁸ est parfaitement adapté à ce cas de figure. En effet, l'utilisation d'une chloroénamine permet de réaliser la chloration en milieu neutre, compatible avec la présence de groupements silylés ou acétaliques. Ces conditions ont d'ailleurs été appliquées avec succès par le groupe de Fürstner lors de la synthèse totale du caloporoside.¹⁸⁹ Le composé **175** est ainsi mis en réaction avec la 1-chloro-*N,N*,2-triméthyl-1-propénylamine dans le dichlorométhane pour donner quantitativement le chlorure d'acyle brut **175b**.

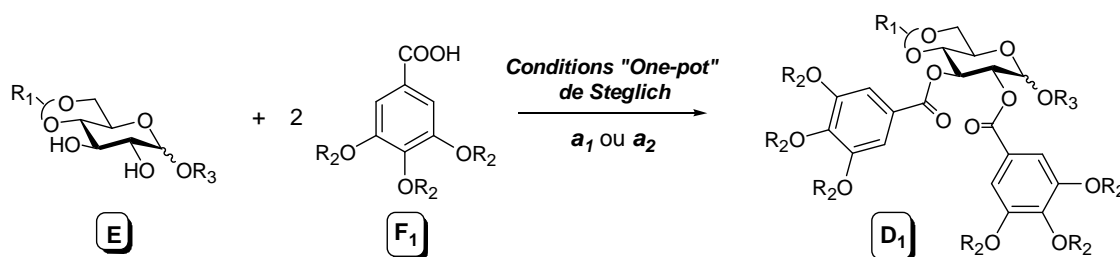
Ces trois chlorures d'acyle bruts (**51b**, **177b** et **175b**) sont obtenus quantitativement et seront engagés sans purification dans la réaction suivante de bis-estérification.

Nous disposons désormais de trois unités galloyles **F₁** per-protégées, en version acide ou chlorure d'acyle, qui peuvent être engagées dans l'étape de bis-estérification sur les dérivés glucopyranosiques **E** synthétisés précédemment.

D. Bis-estérification des unités galloyles **F₁ per-protégées pour mener aux précurseurs **D₁****

Dans le cas d'unités galloyles **F** per-protégées, la galloylation bimoléculaire des squelettes sucrés **E** peut être réalisée dans les conditions optimisées de Steglich,^{139,140} utilisées lors des synthèses totales d'ellagitannins décrites dans le Chapitre I (cf § I.3.3.).

Deux conditions similaires ont ainsi été appliquées sur les différentes combinaisons sucre **E** / unité galloyle **F₁**, choisies avec respect de l'orthogonalité des groupements protecteurs (Schéma 36).

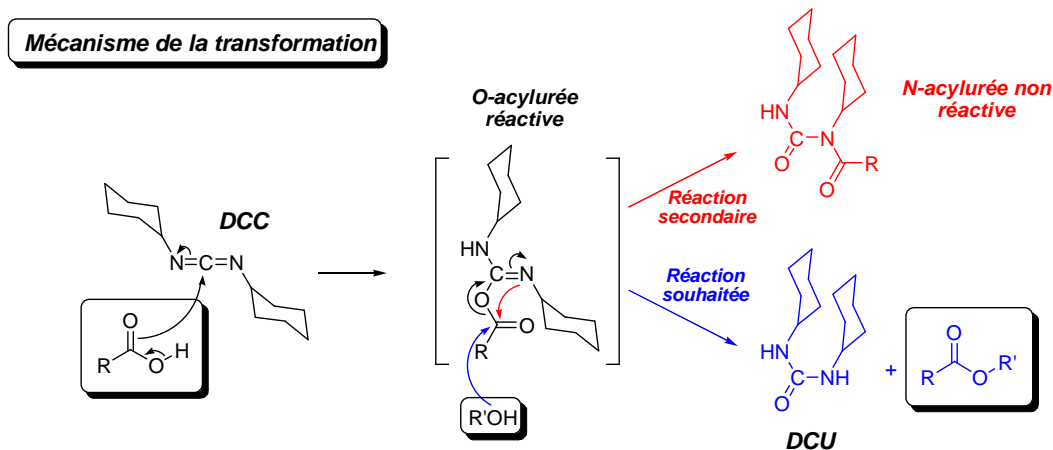


a₁: **E** (1 eq.), **F₁** (2.2 eq.), DCC (4.4 eq.), DMAP (2.2 eq.), CH₂Cl₂ (0.025 M), ta ou Δ, 16-48h

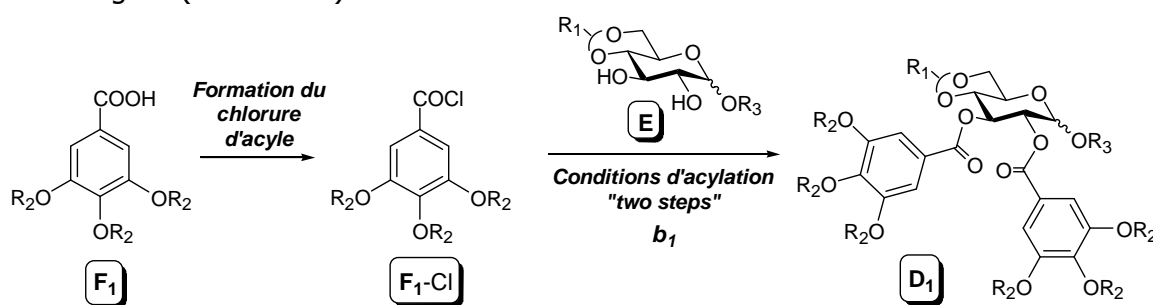
a₂: **E** (1 eq.), **F₁** (2.2 eq.), DCC (2.2 eq.), DMAP (0.5 eq.), DMAP.HCl (0.5 eq.), CH₂Cl₂ (0.025 M), Δ, 15-24h

Schéma 36. Conditions d'estérification « one-pot »

Les premières conditions (**a₁**) correspondent à l'estérification classique de Steglich¹³⁹ et consistent à mettre en réaction le sucre **E** avec l'acide **F₁** dans le dichlorométhane, en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) pour donner le sucre estérifié **D₁** correspondant. Les secondes (**a₂**), correspondent au protocole optimisé de Keck¹⁴⁰ et consistent à ajouter aux conditions de Steglich une amine hydrochlorée, le DMAP.HCl. En effet, ce sel semble encourager le transfert de proton nécessaire à l'estérification entre l'alcool **E** et l'acide **F₁**, et permet d'améliorer dans certains cas le rendement en limitant la formation de *N*-acylurée, produit secondaire non réactif régulièrement formé lors des réactions d'estérification en présence de DCC (Schéma 37).



Ces deux conditions dites « one-pot » ont été appliquées plusieurs fois sur certaines combinaisons **E** / **F₁** et il en résulte un manque de reproductibilité voire une absence de transformation. Suite à cette constatation, des conditions « two-steps » (formation du chlorure d'acyle **F₁-Cl** de l'unité galloyle puis bis-acylation de **E** par un excès de **F₁-Cl**) ont été envisagées (Schéma 38).



b₁: **E** (1 eq.), **F₁-Cl** (2.4 eq.), DMAP (3 eq.), CH₂Cl₂ (0.025 M), ta, 16-22h

Cette alternative d'acylation bimoléculaire, bien que rarement utilisée jusqu'à présent dans l'accès synthétique aux ellagitannins, s'avère facile à mettre en œuvre car, une fois généré, le chlorure d'acyle intermédiaire **F₁-Cl** est directement engagé sans être purifié dans l'étape d'acylation de **E**, par action de trois équivalents de DMAP dans le dichlorométhane pour donner le sucre estérifié **D₁** correspondant.

Grâce à ces deux méthodes de bis-estérification, six précurseurs sucrés bigalloylés **D₁** perprotégés (**178a-d** et **179a-b**) ont pu être synthétisés. Les résultats obtenus sont décrits dans le Tableau 2.

Le passage par un chlorure d'acyle ajoute une étape à la synthèse mais s'avère utile par rapport aux conditions « one-pot » dans le cas des groupements silylés plus sensibles (entrées 5 et 6). La préparation des composés **179a-b** a d'ailleurs été bien plus efficace *via* cette alternative.

Les rendements obtenus lors de la bis-estérification de l'unité per-benzylée (**51** et **51b**) sont quant à eux très satisfaisants *via* les conditions « one-pot ». Le composé **178d**, porteur d'un groupement silylé (DTBS) en positions 4,6- du sucre, représente une exception, les rendements obtenus étant très faibles quelque soit la méthode utilisée. La formation de composés mono-galloylés est essentiellement observée.

Enfin, la bis-acylation de l'unité galloyle per-acétylée **177** (entrée 7) a été tentée dans les conditions « one-pot » et « two-steps », mais seul un mélange de produits difficilement séparables fut obtenu, sans trace apparente du composé **180**. Ces mauvais résultats nous ont amené à penser que les groupements acétates ne sont pas stables en présence d'un excès de DMAP. En s'inspirant des conditions décrites par l'équipe de Feldman pour synthétiser un ester benzylique d'acide gallique per-acétylé,¹⁶³ la bis-acylation a été tentée en présence de 2,4 équivalents de triéthylamine mais avec, cette fois, de la DMAP en quantité catalytique. Un même résultat décevant a malgré tout été obtenu.

D'autres conditions auraient pu également être envisagées pour réussir la bis-acylation de l'unité per-acétylée **177**, en changeant le nombre d'équivalents, la nature de la base (pyridine,^{190,191} TMEDA,¹⁹² NaH¹⁹³) ou du solvant (CH₃CN,¹⁷⁷ toluène^{190,191,193}), mais comme les résultats obtenus étaient satisfaisants en version benzylée et silylée, ces essais ont été abandonnés.

Entrée	Unité galloyle			Sucre			Produit D₁	Conditions ^a	Rendements ^b
	F₁	F₁-Cl	R₂	E	R₁	R₃			
1	51	51b	Bn	120	PhCH	α-Me	178a	a₂	97%
2				49	PhCH	β-Bn		178b	b₁
3				50	PhCH	β- <i>o</i> NO ₂ Bn	178c	a₂	100%
4				170	DTBS	β-Bn	178d^e	a₁	20% ^{c,d}
							b₁	30% ^c	
5	175	175b	TBS	120	PhCH	α-Me	179a	a₂	57%
6				50	PhCH	β- <i>o</i> NO ₂ Bn		179b	b₁
							a₂	35%	
							b₁	59%	
7	177	177b	Ac	120	PhCH	α-Me	180	a₂	- ^f
								b₁	- ^f
								b₂^g	- ^f

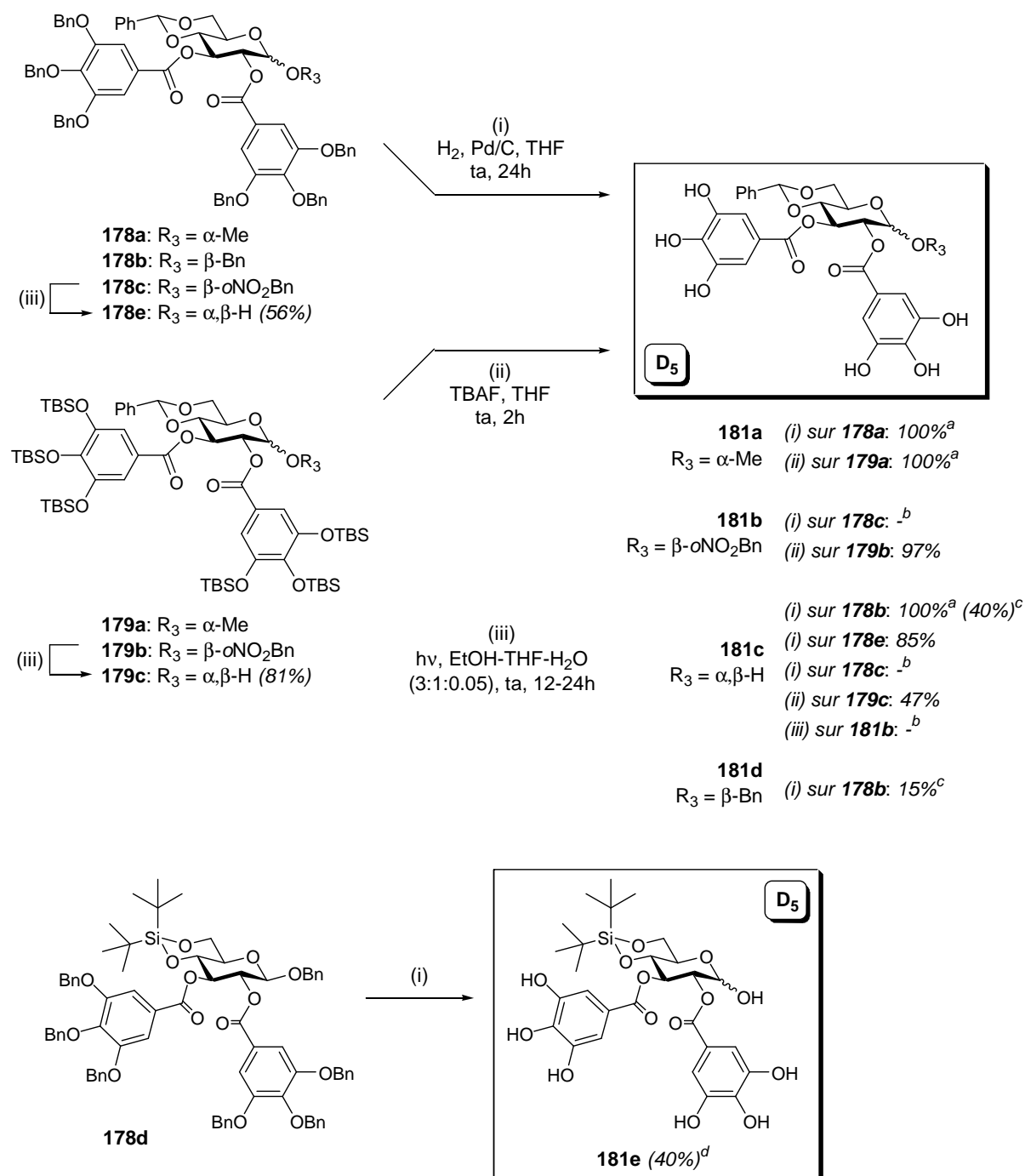
^a Conditions **a** = conditions « one-pot » ; conditions **b** = conditions « two-steps » : formation du chlorure d'acyle puis acylation.
^b Rendements obtenus après purification par chromatographie sur colonne de silice. ^c Rendements non optimisés. ^d Isolation de produits monogalloylés. ^e Composé synthétisé au laboratoire dans le cadre d'un autre travail de thèse, non présent dans la partie expérimentale (chapitre V). ^f Formation de plusieurs produits difficilement séparables ; pas d'identification du produit attendu. ^g Conditions **b₂** = **E** (1 eq.), **F₁** (2 eq.), NEt₃ (2 eq.), DMAP (0.2 eq.), CH₂Cl₂ (0.05M).

Tableau 2. Résultats de la bis-estérification des unités galloyles F₁ per-protégées

E. Synthèse des précurseurs poly-hydroxylés D₅ par déprotection orthogonale des groupements R₂ des composés D₁

Concernant l'étape de déprotection orthogonale nécessaire pour accéder aux intermédiaires **D₅**, trois conditions de clivage ont été appliquées aux structures **178a-d** et **179a-b** obtenues précédemment (Schéma 39). Ces trois conditions classiques sont :

- (i) l'hydrogénolyse de groupements benzyles par action d'hydrogène gazeux en présence de palladium sur charbon dans le tétrahydrofurane (THF)
- (ii) la déprotection des groupements silylés par réaction avec le fluorure de tétrabutylammonium dans le THF
- (iii) la photolyse du groupement R₃ = *o*-nitrobenzyle pour obtenir une fonction hydroxyle libre en position anomérique (nécessaire pour l'étape de C-arylglicosidation, étape clé de la voie II de notre synthèse totale).



^a Rendement brut de réaction basé sur l'analyse de la RMN du proton. ^b Formation de plusieurs produits difficilement séparables ; pas d'identification du produit attendu. ^c Réaction incomplète et après purification par chromatographie sur colonne de silice, isolation de **181c** souhaité ($r = 40\%$) et de **181d** ($r = 15\%$), produit partiellement débenzylé. ^d Rendement après colonne chromatographique sur silice C_{18} en phase inverse ; composé synthétisé au laboratoire dans le cadre du travail de thèse de Anna Natangelo, non présent dans la partie expérimentale (chapitre V).

Schéma 39. Déprotection orthogonale des précurseurs D_1

Remarquons que ces composés poly-hydroxylés D_5 ciblés sont de polarité élevée et sensibles à l'oxydation à l'air. Les étapes de déprotection doivent donc être efficaces et simples lors du traitement, la purification étant inenvisageable par colonne chromatographique classique. Dans certains cas, la purification par colonne de silice C_{18} en phase inverse a été réalisée

mais la perte de rendement est excessive. En effet, le composé **181e** n'est obtenu qu'avec un rendement de 40% après purification en phase inverse alors qu'avant purification la masse de composé brut semblait satisfaisante. Ainsi, la pureté du composé de départ et le suivi méticuleux de la réaction sont des facteurs essentiels à l'obtention des composés **181a-e**.

Les conditions les plus faciles à mettre en œuvre pour l'obtention des précurseurs **181a** et **181c** sont l'hydrogénolyse (le motif benzylidène s'est montré stable dans ces conditions) car une simple filtration sur Célite® en fin de réaction permet d'obtenir le produit sous forme pure.

L'hydrogénolyse de **178b** nécessite un suivi particulièrement méticuleux de la réaction. En effet, les groupements benzyles des fonctions phénols se clivent facilement mais le groupe benzyle de l'alcool anomérique est difficile à retirer, conduisant ainsi au composé **181d**. Il faut donc mener la réaction à terme sans entraîner la déprotection du groupe benzylidène par un excès de catalyseur.

Par contre, des conditions d'hydrogénolyse similaires appliquées aux composés **178c** et **181b**, per-benzylés porteur d'un groupement $R_3 = o$ -nitrobenzyle en position anomérique du sucre, ont entraîné la formation de plusieurs produits difficilement séparables sans identification du produit totalement déprotégé attendu. L'alternative est la déprotection préalable du groupe o -nitrobenzyle de **178c** par photolyse à 365 nm (testée à 312 nm, elle s'est avérée trop lente), menant à **178e** avec un rendement de 56%, puis hydrogénation de **178e** pour conduire au composé **181c** (rendement de 48% sur deux étapes, inférieur au rendement quantitatif obtenu lors de l'hydrogénolyse de **178b**).

La synthèse de **181a** et **181c** par désilylation des composés **179a** et **179c** respectivement conduit à des produits plus difficiles à isoler et légèrement moins purs que par hydrogénolyse. En effet, dans le cas des conditions de désilylation au fluorure de tétrabutylammonium (TBAF), la formation de composés secondaires (dérivés silylés hydrolysés) est inévitable et un traitement aqueux ou une purification sur colonne sont nécessaires dans la plupart des cas pour obtenir un produit désilylé pur. Dans notre cas, afin d'éviter ces étapes de traitement ou purification non applicables à nos composés polaires, une trituration du brut de réaction avec des solvants apolaires (comme le pentane ou l'hexane) fut satisfaisante. Les composés **181a-b** sont obtenus avec des rendements quasi quantitatifs *via* cette méthode.

Dans le cas de **181c**, la trituration n'a pas permis d'obtenir le composé pur et une deuxième alternative, proposée par l'équipe de Kishi en 2007,¹⁹⁴ fut envisagée : un traitement en phase solide *via* l'utilisation d'une résine échangeuse d'ions. Ce traitement est efficace mais le rendement de 47% est malheureusement très inférieur à celui de l'hydrogénolyse.

Nous disposons ainsi de 5 architectures **D₅** (**181a-e**) possédant une fonctionnalité de pyrogallol qui sont directement exploitables soit pour la formation d'intermédiaires **C** *via* un

couplage C-C biarylique biomimétique intramolécule et atroposélectif (à l'*o*-chloranil par exemple), soit pour l'étape-clé de *C*-arylglicosidation de la voie II menant au composé **H** (sans construction préalable d'une unité (*S*)-HHBP, Schéma 27).

II.2.2. Synthèse de précurseurs **D₂**, porteurs d'une seule fonction phénol libre

Le premier type de précurseur partiellement protégé envisagé (**D₂**) possède une fonction phénol libre en position *mé*ta des unités galloyles et sa synthèse est inspirée des travaux de Feldman (cf § I.3.3.A.).⁸⁸

Les précurseurs **D₂** seront ainsi obtenus à partir des sucres **E** précédemment décrits par bis-estérification de deux unités galloyles **F₂** protégées non symétriquement par deux groupements R_2 et un groupement R_2' (Schéma 40). Le groupement R_2' devra être orthogonal aux groupements R_2 afin d'être clivé sélectivement après l'étape de bis-estérification.

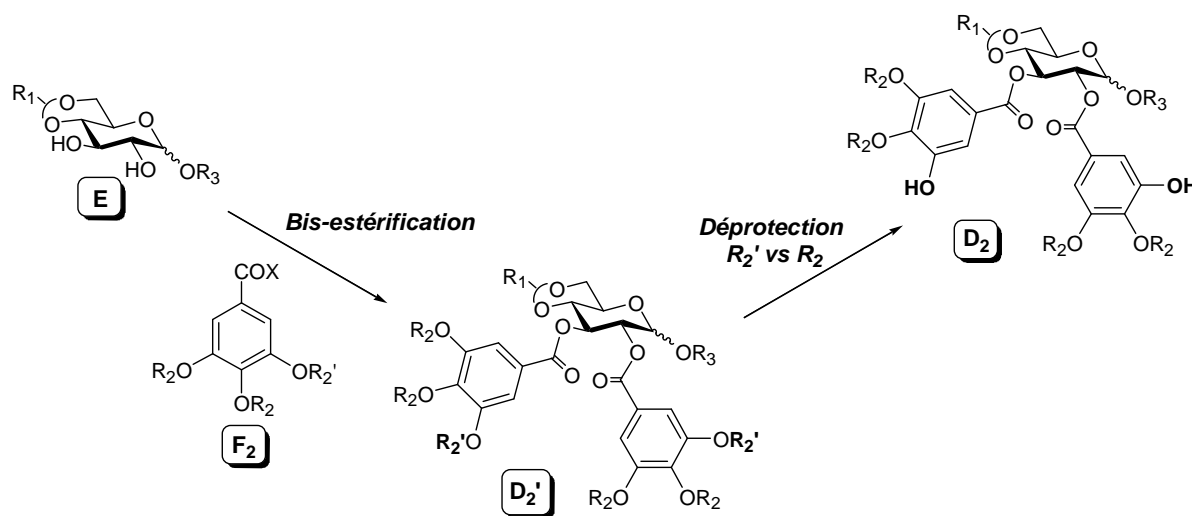


Schéma 40. Synthèse des précurseurs **D₂**

Le choix le plus simple pour la protection R_2 est l'utilisation d'un groupement protecteur cyclique de fonctions catéchols. Les deux groupements envisagés sont un cétal de diphenylméthylène (CPh₂, groupement protecteur utilisé par Feldman) ou un orthoformate d'éthyle (CHOEt), tous deux orthogonaux aux groupements R_1 et R_3 des sucres **E** précédemment synthétisés. L'orthoformate d'éthyle présente l'avantage, tout comme les groupements acétates (cf § II.2.1.C.), de simplifier les spectres RMN dans la région des protons aromatiques ce qui permettra de faciliter l'analyse lors de la mise au point d'une méthodologie de couplage biarylique.

A. Synthèse d'unités galloyles F₂ protégées de manière non symétrique

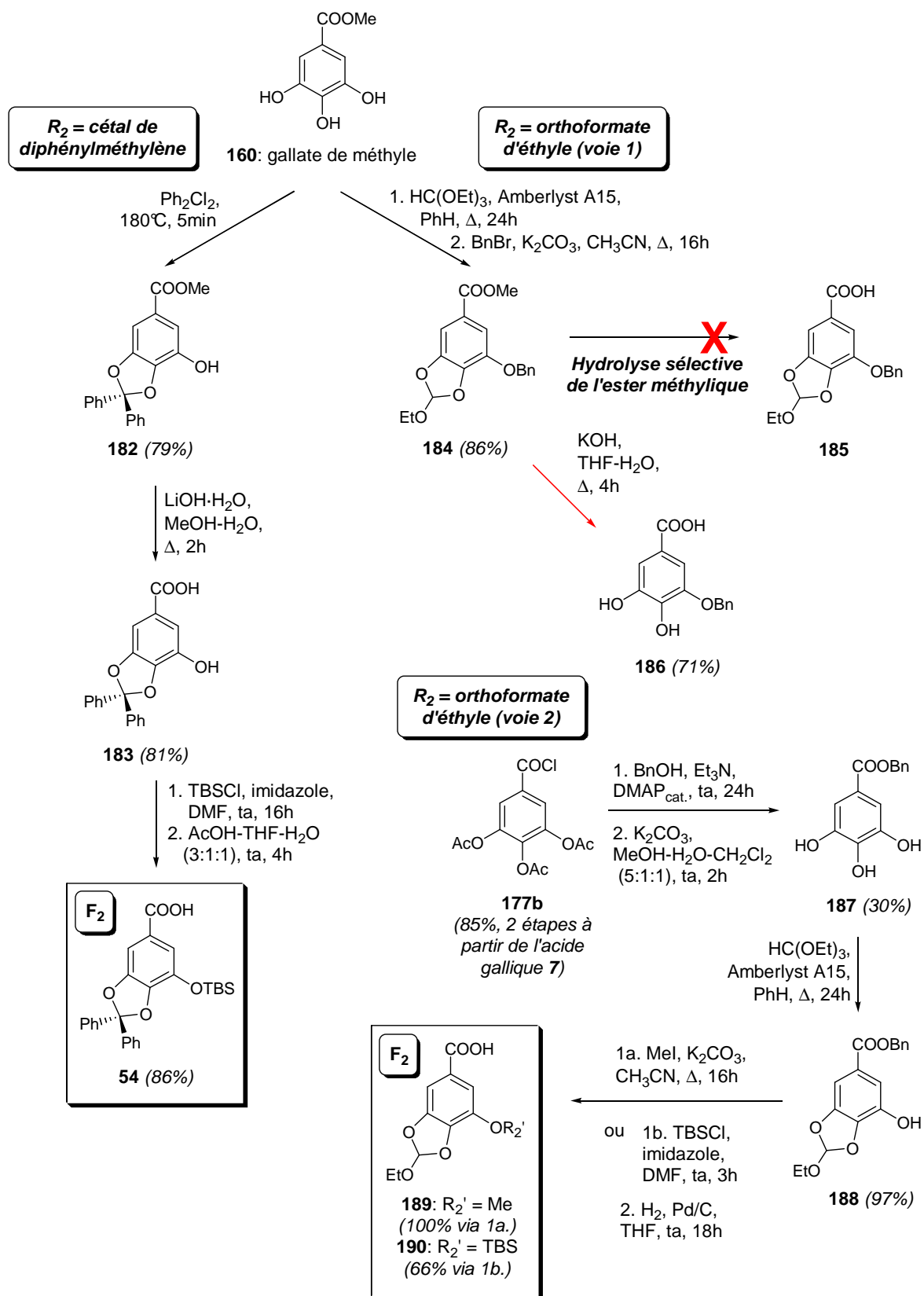
La protection par le cétal de diphénylméthylène (CPh₂) a été réalisée selon la méthode décrite par Feldman^{137,138} (Schéma 41).

Le gallate de méthyle **160** réagit avec l' α,α -dichlorodiphénylméthane dans les conditions de Jurd¹⁹⁵ pour donner le composé **182** avec un rendement de 79%. Cet ester est hydrolysé en milieu basique, en présence d'hydroxyde de lithium, puis sa fonction phénol est protégée par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle dans les conditions de Feldman.¹³⁷ Le composé disilylé obtenu (non isolé) est ensuite traité par un mélange d'acide acétique, d'eau et de THF pour fournir le composé recherché **54** avec un rendement de 86%. Notons que les rendements annoncés sont obtenus après purification à chaque étape. Si les 2 premières étapes sont réalisées sans purification, un rendement global meilleur de 88% peut être obtenu.

L'insertion du groupe orthoformate d'éthyle (CHOEt) a tout d'abord été tentée sur le gallate de méthyle commercial **160**. Le composé **184** est synthétisé avec un rendement de 86% en deux étapes *via* les conditions décrites par le groupe de Tsuboi¹⁹⁶ (action de l'orthoformate de triéthyle dans le benzène, catalysé par une résine H⁺, avec un appareillage de Dean-Stark afin d'éliminer l'eau formée au cours de la réaction) suivie d'une protection de la fonction phénol restante par un groupement benzyle en conditions classiques. Par contre, l'hydrolyse de l'ester méthylique dans le but de former l'acide **185**, entraîne également le clivage du groupe orthoformate d'éthyle pour donner le composé **186** avec un rendement de 71%.

Afin de pouvoir garder cette protection orthoformate jusqu'à la bis-acylation sur l'unité sucrée **E**, une autre voie de synthèse a été envisagée utilisant cette fois un ester benzylique (hydrogénolysable) à la place de l'ester méthylique (non hydrolysable orthogonalement au groupe orthoformate). L'ester benzylique **187** est synthétisé en deux étapes à partir du chlorure d'acyle de l'unité **F₁** per-acétylée **177b** (cf § II.2.1.C) : acylation par action de l'alcool benzylique en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) et hydrolyse des groupements acétates en milieu basique.¹⁶³ Le groupe orthoformate d'éthyle est ensuite introduit dans les conditions de Tsuboi décrites précédemment¹⁹⁶ pour donner le composé **188** avec un rendement de 97%.

Deux groupes protecteurs R₂' ont été envisagés dans ce cas pour protéger la fonction phénol restante : les groupements *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS, fluorolabile) et méthyle (Me, déprotégeable par la réaction de déméthoxylation oxydante aux iodes hypervalents, décrite lors de notre analyse rétrosynthétique, § II.1.).¹⁶² La méthylation puis l'hydrogénation de l'ester benzylique fournit le composé **189** attendu avec un rendement quantitatif sur 2 étapes. La silylation conduit au composé **190** avec un rendement sur 2 étapes de 66%.



Les chlorures d'acyle des trois unités **F₂** ont été synthétisés soit par action du chlorure d'oxalyle pour l'unité **54**, soit par la chloroénamine de Ghosez pour les unités **189** et **190** (le groupement orthoformate d'éthyle étant plus sensible) (Schéma 42).

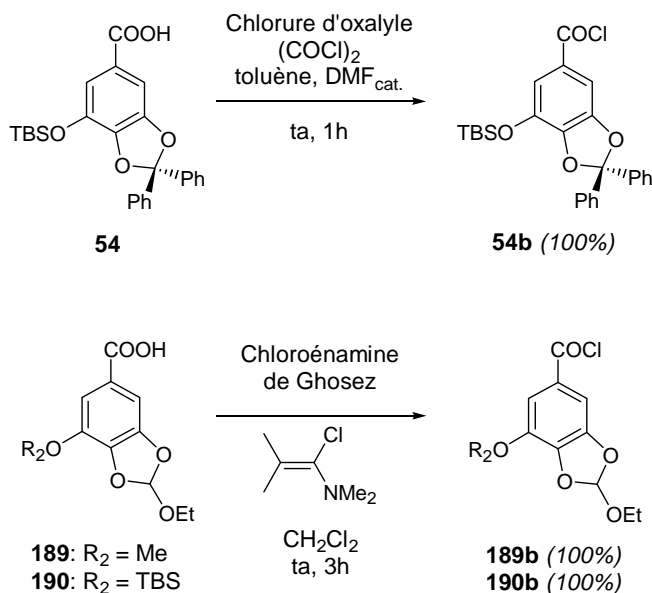


Schéma 42. Synthèse des chlorures d'acyle F₂-Cl

Ces trois chlorures d'acyles bruts (**54b**, **189b** et **190b**), obtenus quantitativement, seront engagés sans purification dans la réaction suivante de bis-estérification.

B. Bis-estérification des unités galloyles F₂ pour mener aux précurseurs D₂'

Les deux méthodes de bis-estérification (**a** et **b**), décrites précédemment dans le cadre de la synthèse des précurseurs **D₁** poly-hydroxylés (cf § II.2.1.D.), ont été appliquées sur différents sucres **E** avec les unités galloyles **F₂** synthétisées. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 3.

Les architectures **D₂'** portant un groupement cétal de diphenylméthylène sont obtenues avec de bons rendements par les deux méthodes. Notons que les conditions **a₂** de Steglich ont été appliquées trois fois sur la combinaison sucre commercial **120** / unité galloyle **54** et ont conduit à une variation des rendements (entrée 1). Les conditions **b₁** permettent d'obtenir un bon rendement reproductible de 83%.

Remarquons que les rendements obtenus pour la structure **191b**, porteur d'un groupement $\text{R}_3 = o\text{-nitrobenzyle}$ sont plus faibles que pour son analogue méthylé **191a** (entrées 1 et 2). Cette observation est en accord avec la proposition de Feldman (cf synthèses totales des tellimagrandines I et II, § I.3.3.A.a.), le caractère électroniquement plus déficient du groupement $o\text{-nitrobenzyle}$ vis-à-vis du groupe méthyle influant sûrement sur cette différence de rendement.

Entrée	Unité galloyle				Sucre			Produit D₂'	Conditions ^a	Rendements ^b
	F₂	F₂-Cl	R ₂	R ₂ '	E	R ₁	R ₃			
1	54	54b	CPh ₂	TBS	120	PhCH	α-Me	191a	a₂	93% ^c
									b₁	83%
2					50	PhCH	β- <i>o</i> NO ₂ Bn	191b	a₂	57%
									b₁	51%
3	189	189b	CHOEt	OMe	120	PhCH	α-Me	192a	b₁	- ^d
4	190	190b	CHOEt	TBS	120	PhCH	α-Me	192b	b₃^e	10% ^f

^a Conditions **a** = conditions « one-pot » ; conditions **b** = conditions « two-steps » : formation du chlorure d'acyle puis acylation.
^b Rendements obtenus après purification par chromatographie sur colonne de silice. ^c Trois essais ont été effectués et les rendements obtenus ont été respectivement de 45, 77 et 93%. ^d Formation de plusieurs produits difficilement séparables ; pas d'identification du produit attendu. ^e Conditions **b₃** = **E** (1 eq.), **F₂** (2.4 eq.), pyridine (0.3M), toluène (0.1M), ta, 16h. ^f Isolation d'un produit monogalloylé.

Tableau 3. Résultats de la bis-estérification des unités galloyles F₂

Dans le cas de l'unité **F₂** portant un groupement orthoformate d'éthyle, la bis-estérification s'est avérée délicate. En effet, quelle que soit la méthode d'acylation appliquée, la réaction a malheureusement conduit à un mélange de produits dont la séparation s'est avérée complexe voire impossible. Une autre condition d'acylation « two-steps » tentée (**b₃** : action de la pyridine dans le toluène) a permis d'obtenir le composé **D₂'** souhaité (**192b**) mais avec un rendement insuffisant de 10%. Ainsi, la version orthoformate d'éthyle a été abandonnée et seuls les composés **191a-b** seront considérés dans la suite de la synthèse.

C. Synthèse des précurseurs **D₂** par déprotection orthogonale des groupements **R₂'**

Une désilylation des composés **191a-b** en conditions classiques permet d'obtenir les précurseurs **D₂** ciblés (**193a-b**), porteurs d'une seule fonction phénol libre (Schéma 43). Le clivage du groupement photolabile *o*-nitrobenzyle a également été réalisé avec succès sur **191b** et **193b** conduisant respectivement aux composés **191c** et **193c**.

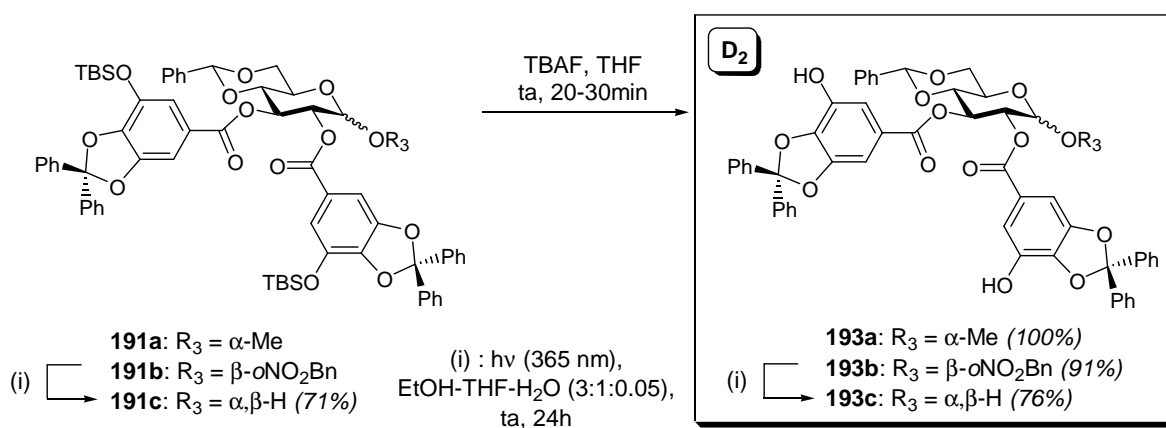


Schéma 43. Désilylation menant aux précurseurs **D₂**

II.2.3. Synthèse de précurseurs D_3 , porteurs d'une fonction catéchol libre

Les précurseurs D_2' précédemment synthétisés, protégés de manière non symétrique (**191a-b**), pourraient être utilisés pour générer des précurseurs D_3 , porteurs de fonction catéchol (Schéma 30). Malheureusement, la déprotection du groupe diphénylméthane en conditions acides forts ou d'hydrogénolyse entraînerait la déprotection des groupes R_1 = benzylidène ou DTBS et/ou R_3 = Bn ou αNO_2Bn de l'architecture sucrée. Une alternative a donc été envisagée afin de disposer d'une fonction catéchol sur les composés D_3 .

La mono-méthylation en position *méta* du gallate de méthyle **160** fut décrite par R. R. Scheline en 1966.¹⁹⁷ L'ajout d'une solution aqueuse de borax ($Na_2B_4O_7$) permet de créer un complexe bidentate avec la fonction catéchol du gallate de méthyle **160** et permet ainsi la méthylation de la fonction phénol restante en conditions classiques (sulfate de diméthyle et hydroxyde de sodium) (Schéma 44). Le composé **194** est obtenu avec un bon rendement de 84% après traitement acide. La fonctionnalisation ultérieure de la fonction catéchol par deux groupements $R_2' = Bn$ et l'hydrolyse de l'ester méthylique permet d'obtenir l'unité F_3 (**196**) avec un rendement global de 78% sur 3 étapes.

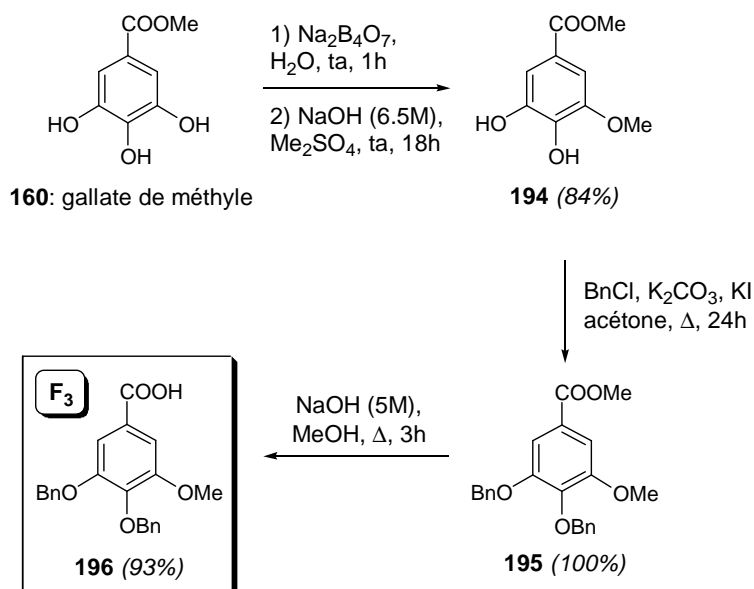
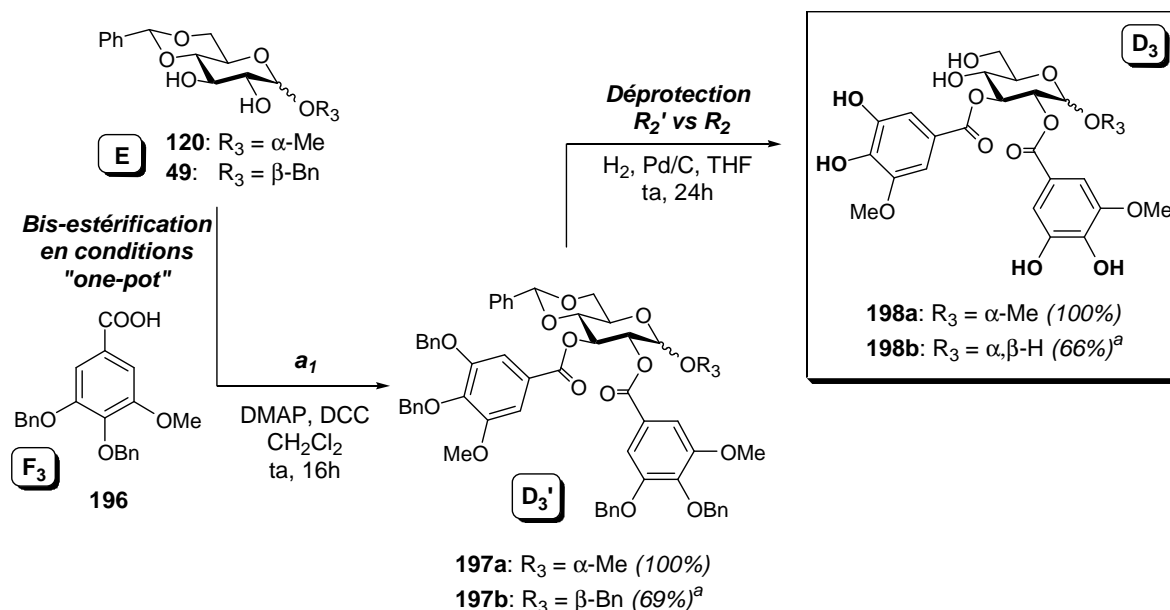


Schéma 44. Protection sélective de la position *méta* d'une unité galloyle

Cette unité F_3 a ensuite été engagée dans l'étape de bis-estérification sur deux sucres **E** (**120** et **49**) pour fournir les intermédiaires D_3' **197a-b** (Schéma 45). Les conditions « one-pot » utilisées suivies de la déprotection des groupements $R_2 = Bn$ par hydrogénolyse ont fourni les composés **198a-b** avec des rendements satisfaisants. Malheureusement, dans ce cas, le groupement benzylidène s'est avéré moins stable que dans les essais précédents (cf précurseurs poly-hydroxylés D_5 , § II.2.1.E., Schéma 39). Ces différences de réactivité ont été attribuées à la qualité du catalyseur commercial, qui n'est pas toujours constante.



^a Rendements non optimisés.

Schéma 45. Synthèse des précurseurs **D₃** par bis-estérification puis déprotection orthogonale des groupements R_2'

Les deux précurseurs **198a-b** pourront tout de même être engagés dans des essais de couplage biarylique intramoléculaire.

II.2.4. Synthèse de précurseurs **D₄**, porteurs de deux fonctions phénols en *méta* des galloyles

Le dernier type de protection envisagé (*para*-protection et deux phénols libres en *méta*) fut particulièrement utile à l'équipe de Yamada lors de la synthèse totale de la Corilagine (**88**) (cf. § I.3.3.C).¹¹⁹ En effet, cette fonctionnalisation est symétrique et permet d'éviter la formation de régioisomères après couplage biarylique observés dans les travaux de Feldman avec des précurseurs de type **D₂** (cf. § I.3.3.A).

Pour ces unités galloyles **F₄**, le choix s'est porté sur les groupements $R_2 = \text{Bn}$ (hydrogénéolysable) ou Me (déprotégeable par déméthoxylation oxydante aux iodes hypervalents).¹⁶²

A. Synthèse d'unités galloyles **F₄** *para*-protégées

Les précurseurs acétylés **200a** ($R_2 = \text{Bn}$) et **200b** ($R_2 = \text{Me}$) sont synthétisés en deux étapes selon les conditions décrites par Pearson¹⁹⁸ et Zhu¹⁹⁹ à partir du gallate de méthyle **160** avec des rendements globaux de 65% et 75% respectivement (Schéma 46). Après une per-acétylation en conditions classiques (anhydride acétique et pyridine), l'alkylation sélective de la position *para* de l'unité galloyle s'effectue par action du carbonate de potassium en présence d'un agent alkylant, le chlorure de benzyle ($R_2 = \text{Bn}$) ou l'iodure de méthyle ($R_2 =$

Me). La régiosélectivité observée peut être expliquée par l'effet conjugué de la fonction ester menant à la formation de l'intermédiaire **I**, qui, par réaction avec l'agent alkylant, ne fournit que les composés protégés en position *para* **200a** et **200b**.¹⁹⁹

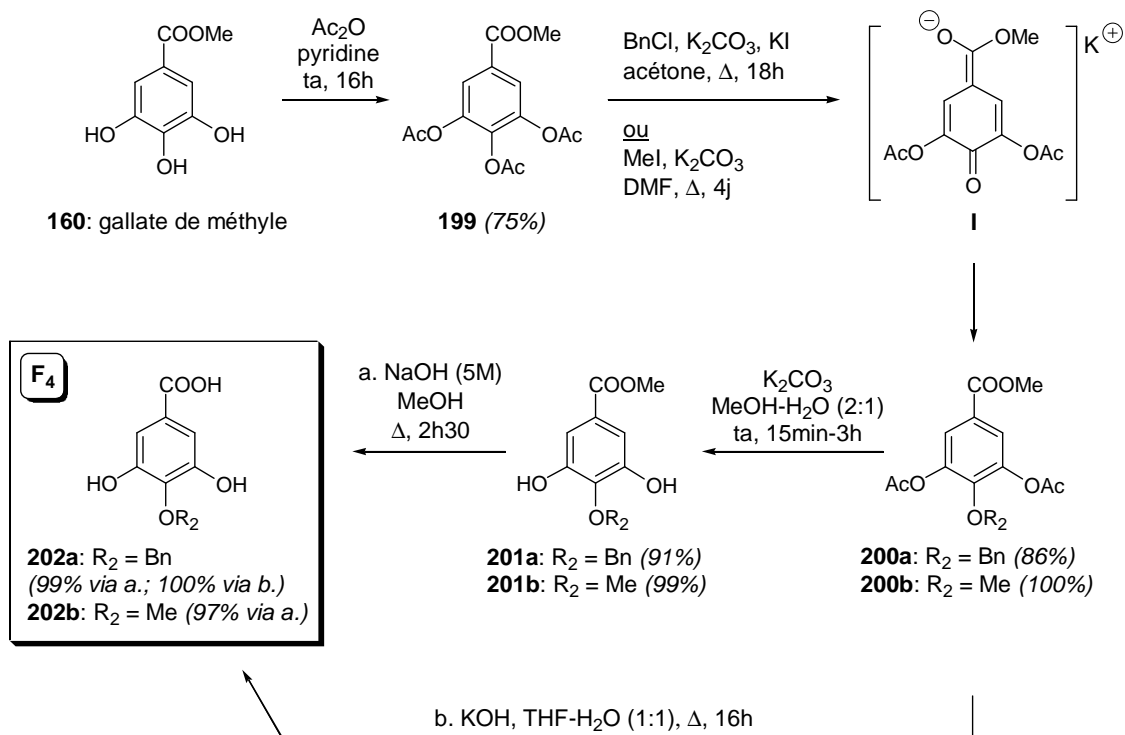


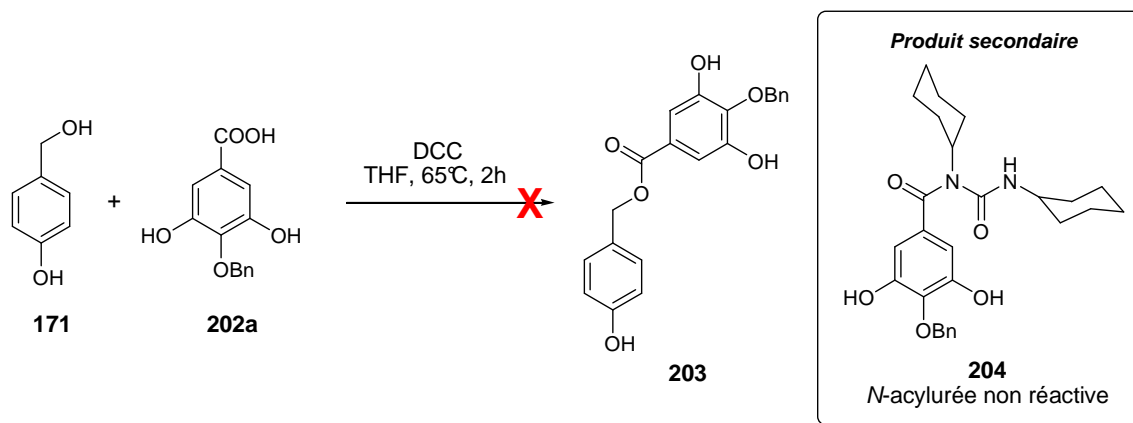
Schéma 46. Protection sélective en *para* d'une unité galloyle

L'hydrolyse sélective des groupements acétates des composés **200a-b** en milieu légèrement basique fournit les esters méthyliques **201a-b** avec de très bons rendements. La fonction acide de l'unité galloyle **F₄** peut être générée à partir des composés **201a-b** par hydrolyse basique des esters méthyliques ou des composés **200a-b** par hydrolyse simultanée des trois fonctions esters.

B. Estérification directe des acides **F₄** *para*-protégés

Dans la même optique que les travaux réalisés sur l'estérification biomimétique d'un sucre **E** par l'acide gallique **7** pour mener aux composés poly-hydroxylés **D₅** (Schéma 33), des essais similaires d'estérification directe ont été réalisés sur les unités galloyles **F₄**, porteuses de deux fonctions phénols en position *mé*ta.

Quelques essais ont été réalisés sur le même composé modèle : l'alcool *para*-hydroxybenzylique **171**. Les mêmes conditions que celles utilisées avec l'acide gallique **7** ont été reproduites avec l'acide *para*-benzylé **202a**. Malheureusement, la *N*-acylurée non réactive de l'acide **202a**, issue du réarrangement de l'intermédiaire réactif *O*-acylurée, se forme exclusivement (Schéma 47, Schéma 37).

Schéma 47. Essais de galloylation directe de l'unité **202a**

Plusieurs variantes de ces conditions ont été testées (changement du solvant, de la nature du carbodiimide et de la concentration) mais ont abouti au même résultat. Ces différents essais sont détaillés plus amplement dans la partie expérimentale (Chapitre V).

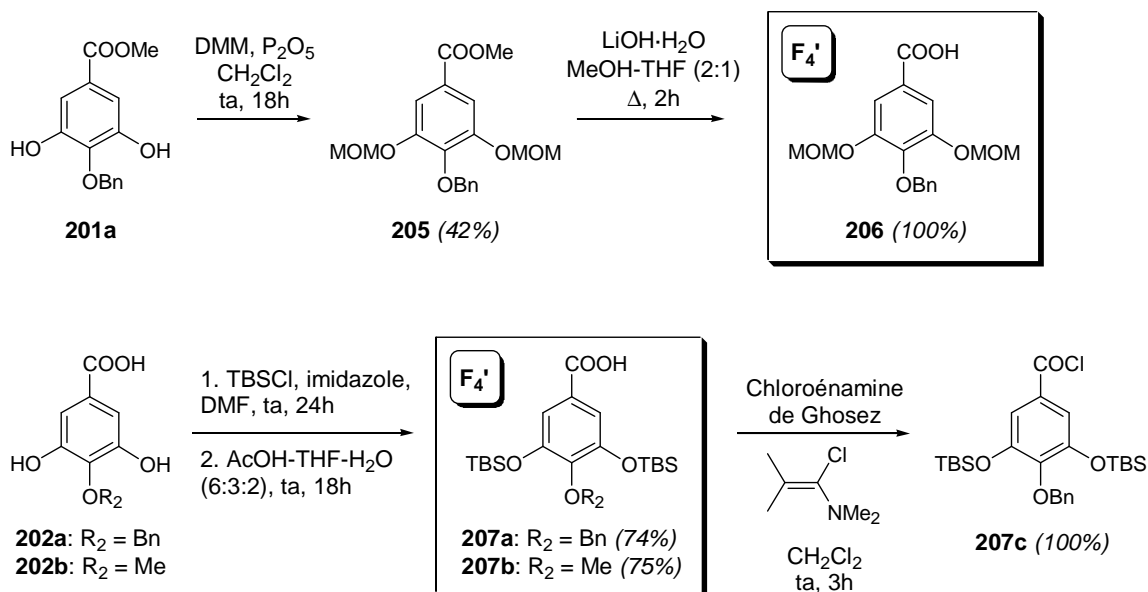
La synthèse de l'anhydride d'acide de **202a** a également été réalisée mais, faute de temps, ne fut pas exploitée lors des essais d'estérification. Sa préparation est également décrite dans la partie expérimentale (Chapitre V).

Nous avons donc finalement choisi de protéger les fonctions phénols en *méta* par des groupements R_2' , orthogonaux aux groupements $R_2 = \text{Bn}$ ou Me.

C. Protection en position *méta* des unités galloyles **F₄**

Les groupements R_2' choisis pour protéger les unités **F₄** sont $R_2' = \text{MOM}$ (méthoxyméthyle, acidolabile) ou TBS (fluorolabile). Trois unités galloyles, **206** et **207a-b**, ont ainsi été synthétisées (Schéma 48).

L'étape de méthoxyméthylation n'a pas été réalisée dans les conditions classiques (MOMCl , NaH , DMF)¹¹⁹ car le chlorure de méthoxyméthyle est un produit commercial très coûteux et difficile à obtenir en grande quantité. Des conditions plus douces ont donc été utilisées sur l'ester méthylique **201a** uniquement. Ce dernier est mis en solution dans un excès de diméthoxyméthane (DMM) avec un excès de P_2O_5 pour donner le composé **205** avec un rendement de 42% non optimisé.^{200,201} Une hydrolyse basique mène à l'unité galloyle **F₄'** **206** avec un rendement global de 25% sur 5 étapes à partir du gallate de méthyle **160**.



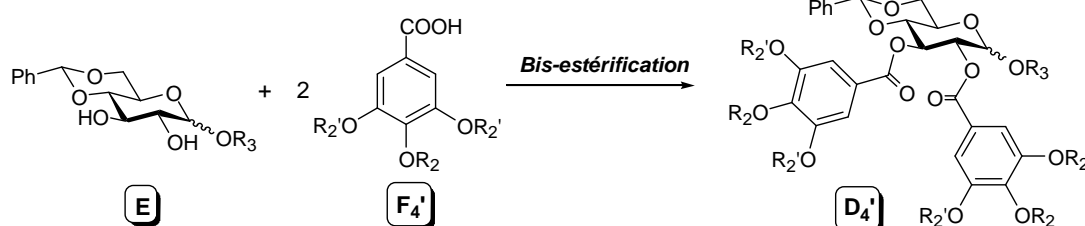
Les acides F_4 **202a-b** peuvent être protégés par *tri*-silylation en conditions classiques et déprotection sélective du groupement TBS de la fonction acide.^{137,185} Les unités galloyles F_4' **207a-b** sont obtenues avec des rendements globaux sur cinq et six étapes (à partir du gallate de méthyle **160**) de 48% et 54% respectivement.

Le chlorure d'acyle de **207a** a été synthétisé par action de la chloroénamine de Ghosez pour donner quantitativement le composé brut **207c**, qui sera engagé sans purification dans la réaction suivante de bis-estérification.

D. Bis-estérification des unités galloyles F_4' pour mener aux précurseurs D_4'

Un premier essai de bis-estérification a tout d'abord été réalisé par l'utilisation seule de la dicyclohexylurée (DCC) dans le THF. Ces essais ont montré que la *N*-acylurée de l'acide F_4' se forme exclusivement, comme dans le cas de l'estérification directe de F_4 . Ces essais préliminaires sont détaillés plus amplement dans la partie expérimentale (Chapitre V).

Les conditions classiques « one-pot » et « two-steps » ont alors été exploitées et les résultats sont présentés dans le Tableau 4.



Entrée	Unité galloyle				Sucre			Produit	Conditions ^a	Rendements ^b
	F ₄ '	F ₄ '-Cl	R ₂	R ₂ '	E	R ₁	R ₃	D ₄ '		
1	206	-	Bn	MOM	120	PhCH	α-Me	208a	a₃ ^c	90%
2	207a	207c	Bn	TBS	50	PhCH	β- <i>o</i> -NO ₂ Bn	208b	a₁	24%
									a₃ ^c	80%
									b₁	45% ^d
3	207b	-	Me	TBS	49	PhCH	β-Bn	208c	a₃ ^c	25% ^e

^a Conditions **a** = conditions « one-pot » ; conditions **b** = conditions « two-steps » : formation du chlorure d'acyle puis acylation.

^b Rendements obtenus après purification par chromatographie sur colonne de silice. ^c Conditions **a₃** = **E** (1 eq.), **F₄'** (2.5 eq.), EDCI (5 eq.), DMAP (7 eq.), CH₂Cl₂ (0.025M), ta, 8-18h. ^d Réaction non complète, formation d'un produit monogalloylé. ^e Rendement non optimisé.

Tableau 4. Résultats de la bis-estérification des unités galloyles F₄'

Les conditions classiques **a₁** ou **b₁**, appliquées à la combinaison sucre **50** / unité galloyle **207a** ou **207c** (entrée 2), n'ont permis d'obtenir le composé **D₄'** souhaité qu'avec des rendements modestes de 24 et 45% respectivement.

L'utilisation d'un autre carbodiimide, le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI, conditions **a₃**), a permis d'obtenir le composé **208b** avec un bon rendement. Ce carbodiimide présente l'avantage de simplifier le traitement de la réaction. La dicyclohexylurée (DCU), produit secondaire formé lors de l'utilisation de la DCC, est un composé difficile à retirer lors du traitement et rend les purifications souvent problématiques. Le produit secondaire formé à partir de l'EDCI lors de la réaction s'élimine par un simple lavage aqueux acide.

Ces conditions, appliquées aux deux autres unités galloyles **F₄'** (**206** et **207b**), ont donné des résultats satisfaisants. Le rendement de 25% obtenu sur une seule réaction n'a pas été optimisé (entrée 3).

E. Synthèse des précurseurs D_4 par déprotection orthogonale des groupements R_2'

Les groupements méthoxyméthyle (MOM) de **208a** se clivent en milieu acide et ne sont donc pas orthogonaux au groupement R_1 = benzylidène. Le composé **209** est ainsi obtenu avec un rendement de 78% par action d'acide chlorhydrique dans l'isopropanol (Schéma 49).

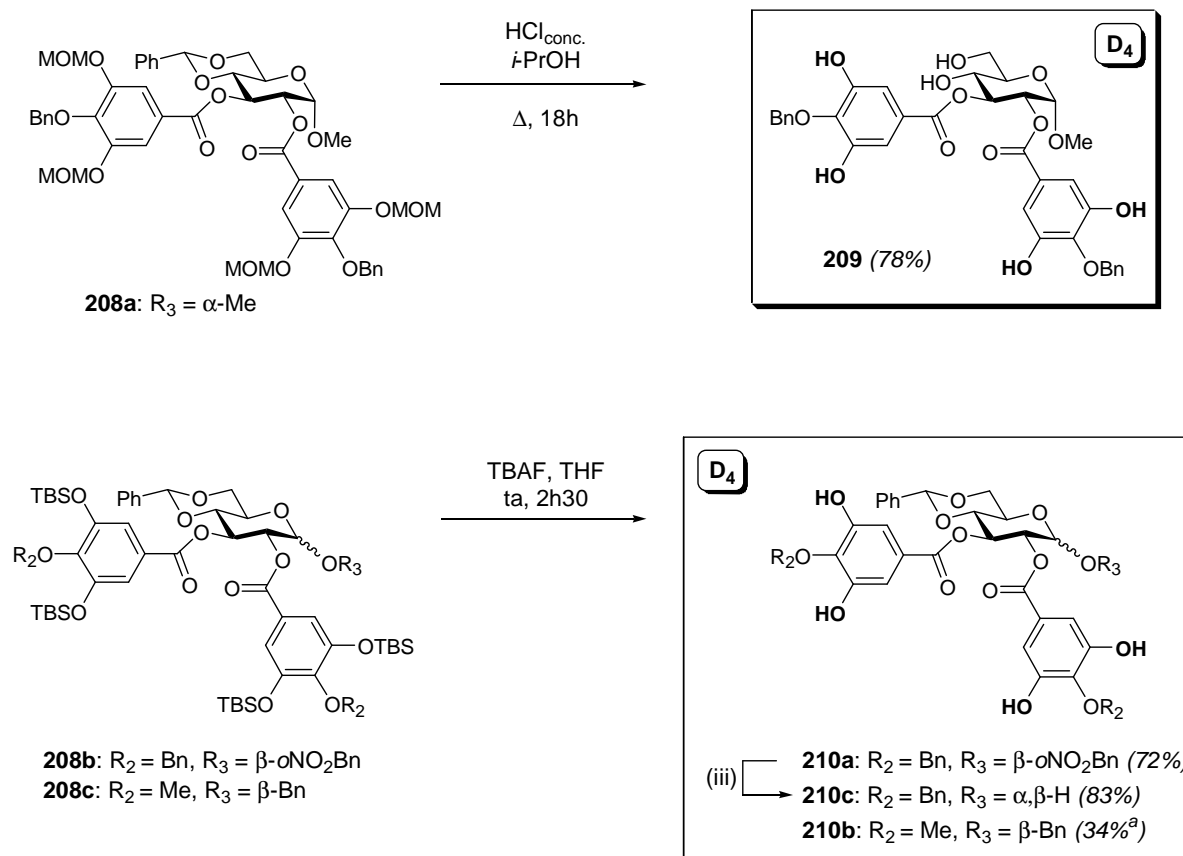


Schéma 49. Déprotection des groupements R_2' pour mener aux précurseurs D_4

Le choix des groupements silylés se justifie ici car il respecte l'orthogonalité désirée avec le groupement R_1 = benzylidène. La désilylation en conditions classiques de **208b-c** fournit les composés **210a-b** avec des rendements de 72% et 34% respectivement. Notons que la synthèse du composé **210b**, portant un méthyle en position *para* du galloyle, ne fut synthétisé qu'une seule fois au laboratoire (le rendement de 34% doit pouvoir être optimisé).

Le clivage du groupement photolabile *o*-nitrobenzyle de **210a** a également été réalisé pour conduire avec succès au composé **210c**.

A ce stade, la synthèse de tous les précurseurs **D** qui seront utilisés par la suite pour réaliser l'étape de couplage biarylique intramoléculaire menant aux architectures **C** de la voie I ont été présentées. Certaines structures D_4 et D_5 seront également employées pour l'étape de

C-arylglicosidation de la voie II (étape clé présentée dans le chapitre IV de ce mémoire). Pour disposer d'intermédiaires couplés **C** (voie I), une alternative possible, présentée dans le schéma rétrosynthétique (Schéma 27), va maintenant être détaillée.

II.3. Voie synthétique alternative pour mener à des précurseurs couplés **C**

Une voie alternative au couplage biarylique intramoléculaire des deux unités galloyles des précurseurs **D** a été mentionnée lors de notre analyse rétrosynthétique (Schéma 27). En effet, la préparation de **C** peut également être envisagée par la synthèse préalable d'une unité HHBP racémique (\pm)-**I** suivie de sa bis-estérification sur un de nos dérivés glucopyranosiques 1,4,6-*O*-triprotégé **E**. Cette séquence alternative a été réalisée en parallèle du développement d'une méthodologie de couplage biarylique sur **D** (discuté dans le chapitre III de ce mémoire) afin de générer plus rapidement le précurseur **C** de la voie I et envisager la réalisation de la *C*-arylglicosidation, seconde étape clé de la synthèse. Cependant, il est important de noter qu'à l'issue de cette séquence alternative, un couplage biarylique intramoléculaire applicable à la construction de l'unité NHTP sera nécessaire.

Cette stratégie synthétique est présentée dans le Schéma 50. Nous nous sommes inspirés des travaux de Khanbabaee basés sur la résolution d'une unité HHBP racémique (\pm)-**I** (cf § 1.3.4., méthode B). Après bis-estérification de cette unité HHBP sur un sucre **E**, deux atropoisomères (*R*)-**C'** et (*S*)-**C'** sont générés. Après séparation sur colonne chromatographique, l'atropoisomère *S* peut être engagé dans la déprotection orthogonale des groupements R_2 et R_3 vis-à-vis de R_1 pour mener à l'intermédiaire avancé (*S*)-**C** de notre voie I. Ce dernier est en effet un précurseur direct de l'étape clé de *C*-arylglicosidation.

Pour cette stratégie alternative, nous débuterons par la synthèse de l'unité HHBP racémique (\pm)-**I**. La bis-estérification de cette unité sur un sucre **E**, suivie de la déprotection sélective des groupements R_2 et R_3 sera détaillée par la suite. Notons qu'afin d'éviter des étapes supplémentaires de déprotection, il est judicieux de choisir des groupements R_2 et R_3 identiques, à savoir des groupements benzyles déprotégeables facilement par hydrogénolyse.

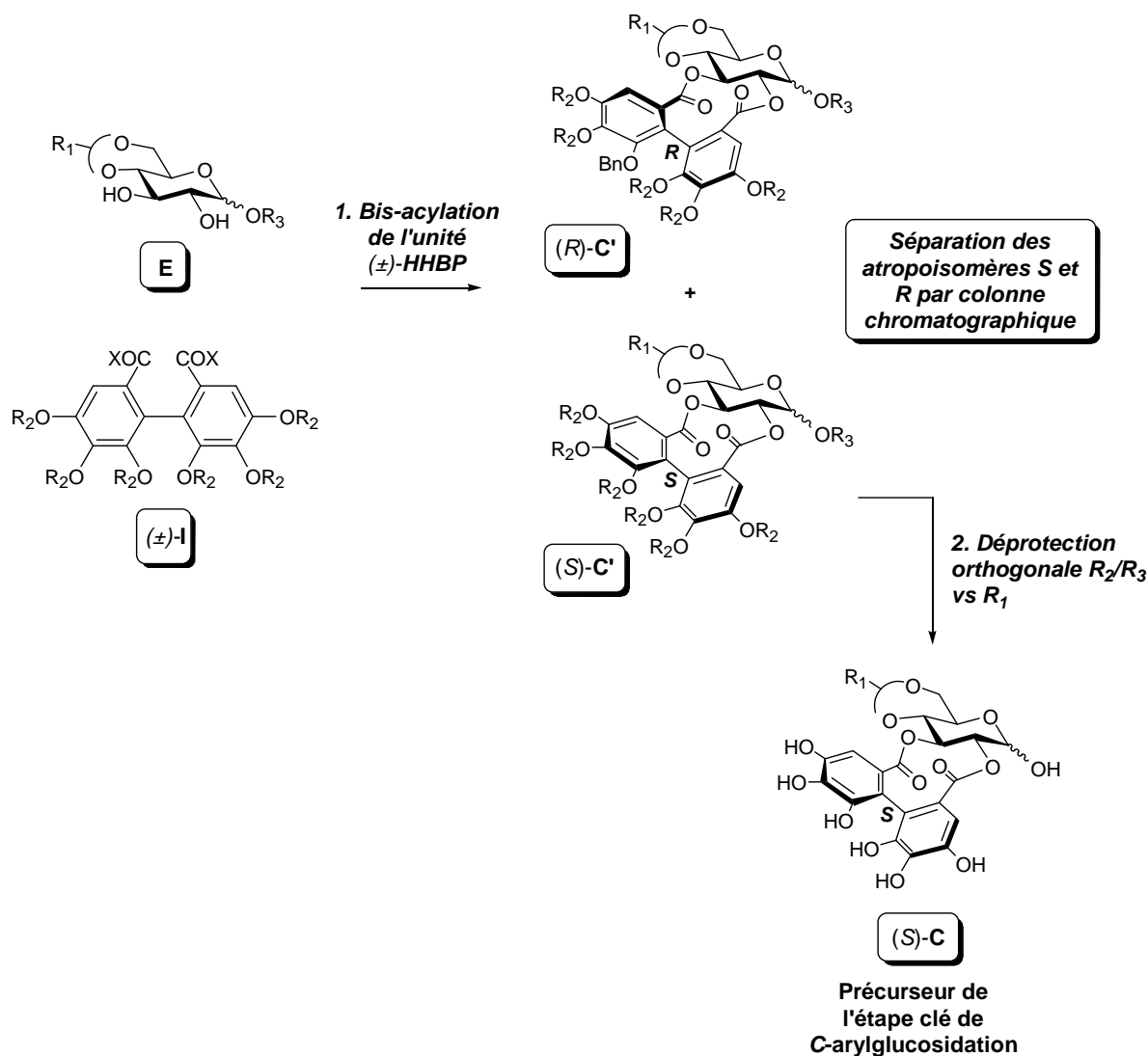


Schéma 50. Stratégie synthétique alternative menant aux précurseurs couplés C

II.3.1. Synthèse de l'unité HHBP racémique (±)-I

L'unité (±)-I souhaitée peut être synthétisée à partir de l'acide ellagique (**8**), naturel et commercial, selon la méthode développée par Schmidt¹⁴⁹⁻¹⁵¹ et révisée ensuite par Kashiwada.²⁰² Seule cette méthode a d'ailleurs été utilisée dans le cadre des synthèses d'ellagitannins réalisées selon la méthode B par les équipes de Khanbabee et d'Itoh (travaux de synthèse décrits lors du Chapitre I, § I.3.4.).

Une séquence de 3 étapes permet de générer l'unité racémique per-benzylée (±)-**126** attendue avec un rendement global de 44% (Schéma 51).

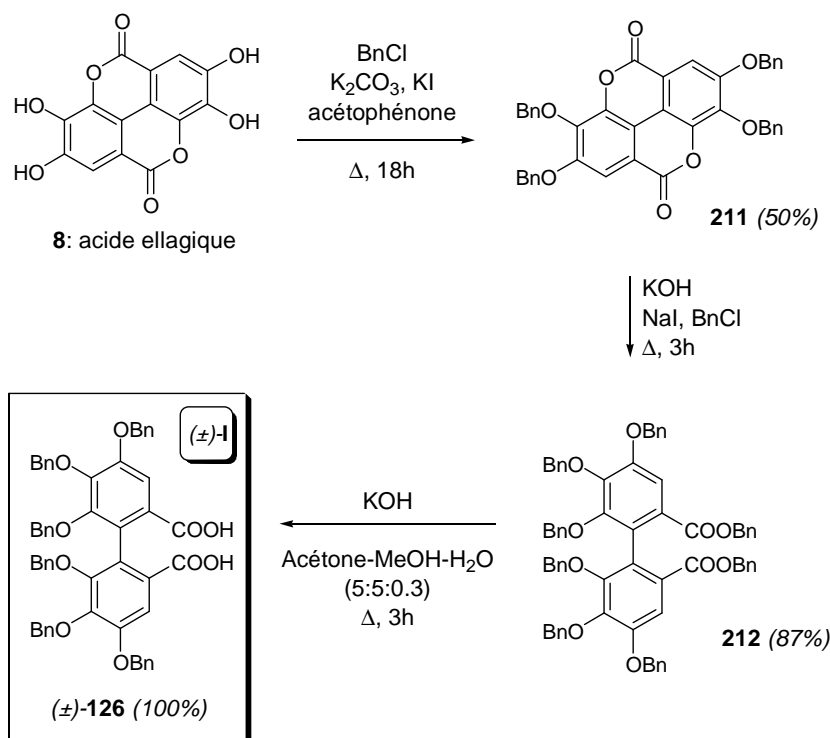


Schéma 51. Synthèse de l'unité HHBP racémique per-benzylée

La benzylation de l'acide ellagique par action du chlorure de benzyle dans l'acétophénone en présence de carbonate et d'iodure de potassium fournit le composé **211** avec un rendement de 50%, difficilement reproductible pour des problèmes de solubilité de l'acide ellagique **8**. Un milieu rigoureusement anhydre est d'ailleurs indispensable à l'obtention de ce rendement modeste car la présence d'eau peut encourager l'introduction de motifs benzyles en *ortho* des liens esters.²⁰³ Le composé tétrabenzylé est ensuite engagé dans une séquence « one pot » hydrolyse basique / benzylation des deux fonctions esters et des deux phénols libérés par action de potasse et du chlorure de benzyle en présence d'iodure de sodium pour donner le composé **212** avec un bon rendement de 86%. Le suivi de la réaction par CCM est primordial pour s'assurer de la benzylation complète des fonctions libérées. La dernière étape consiste à hydrolyser les deux esters benzylés par action de la potasse dans un mélange d'acétone, de méthanol et d'eau pour conduire au composé racémique (±)-**126**, avec un rendement global sur trois étapes de 44%.

La méthode de Feldman,¹⁶¹ par couplage oxydant à l'*o*-chloranil du gallate de méthyle commercial (**160**) pour former l'unité HHBP per-hydroxylée (±)-**162** (méthode décrite au début de ce chapitre dans le Schéma 28), peut également être envisagée pour l'obtention de l'unité HHBP (±)-**I**. Cette seconde voie est plus simple à mettre en oeuvre que la première et les rendements obtenus sont meilleurs. Mais pour obtenir une unité (±)-**I** prête à être estérifiée sur un sucre **E**, elle nécessite au moins deux étapes supplémentaires : l'installation de groupements R₂ et l'hydrolyse de l'ester méthylique. Nous avons donc préféré la méthode de Schmidt, donnant accès en 3 étapes à l'unité HHBP per-benzylée (±)-**126**.

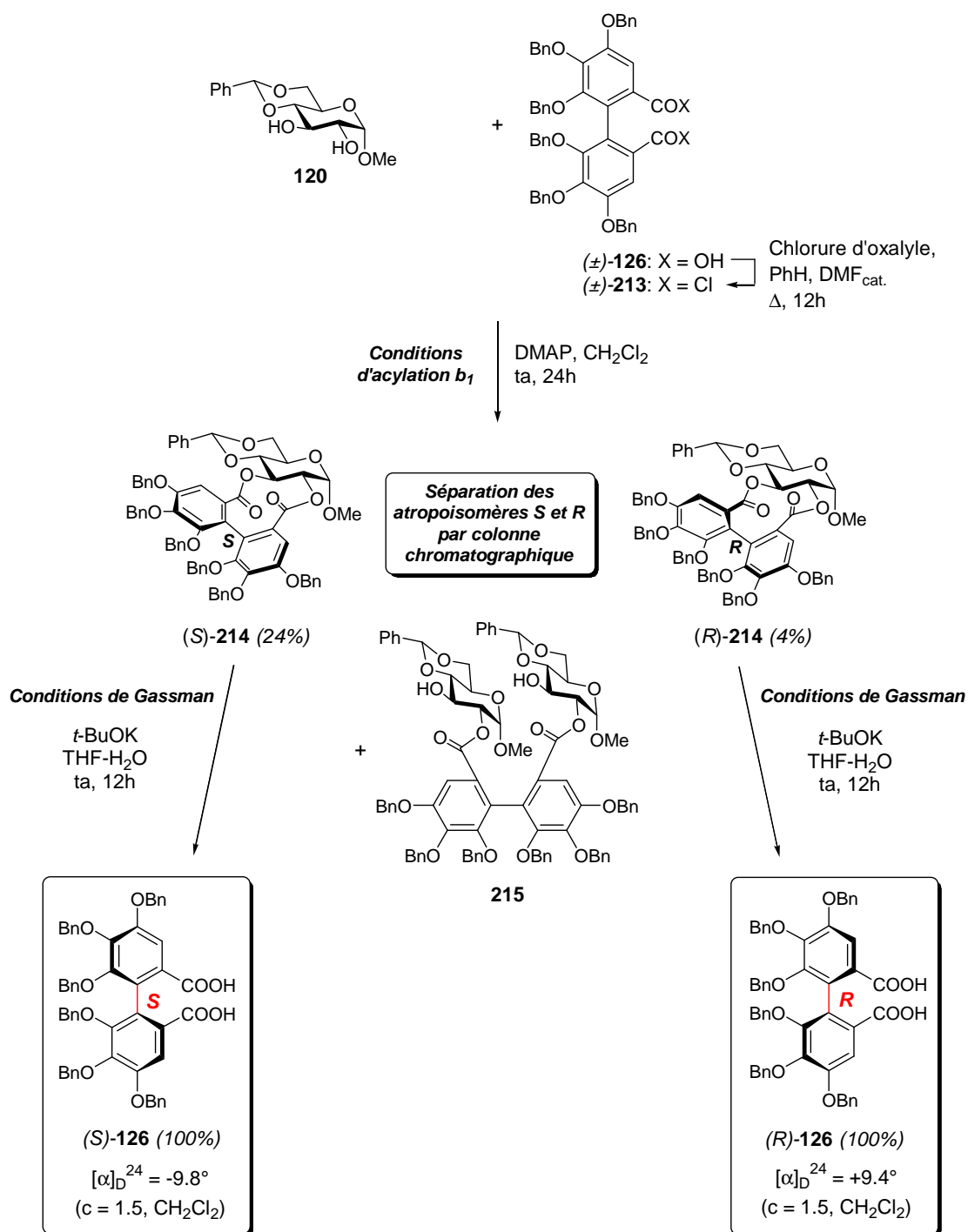
II.3.2. Installation de l'unité HHBP sur un sucre E

Dans les études synthétiques décrites lors du chapitre I (cf § I.3.4.), l'installation de l'unité HHBP racémique (\pm)-**I** s'effectue majoritairement *via* les conditions classiques d'estérification (Steglich ou « two-steps » *via* le chlorure d'acyle).

En nous inspirant de l'approche d'Itoh basée sur la résolution cinétique d'une unité HHBP racémique per-méthylée sur le sucre commercial **120** (cf § I.3.4.B., Schéma 18),^{122,148} nous avons effectué la résolution du racémique per-benzylé (\pm)-**126** préparé précédemment. Après activation électrophile de (\pm)-**126** sous forme de dichlorure d'acyle (Schéma 52),¹²² l'unité activée (\pm)-**213** est engagée dans l'étape de bis-estérification avec le sucre commercial **120** (conditions d'acylation **b**₁). La résolution ciblée a été réalisée avec succès, le composé (*S*)-**214** ayant été isolé par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement satisfaisant de 24 %. Comme dans les travaux d'Itoh, les composés (*R*)-**214** (rendement de 4%) et le dimère **215** ont également été synthétisés. Le dimère **215** n'a été isolé qu'en présence d'impuretés et n'a donc pas été caractérisé entièrement. Seule une analyse de spectrométrie de masse a pu confirmer sa présence dans le mélange.

D'autres essais ont été réalisés afin de limiter l'obtention du sous-produit **215** par augmentation de la dilution mais les résultats furent décevants. En effet, ces essais ont entraîné la diminution de la quantité obtenue du composé (*S*)-**214** vis-à-vis du composé (*R*)-**214** et la formation du dimère **215** n'a pu être contrôlée.

Les unités HHBP énantiomériquement pures (*S*) et (*R*)-**126** peuvent être générées séparément par hydrolyse dans les conditions de Gassman¹⁴² des composés (*S*) et (*R*)-**214** respectivement, afin de démontrer l'atropoisomérisation de ces derniers. Les pouvoirs rotatoires mesurés pour (*S*)-**126** et (*R*)-**126**, respectivement $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -9.8^\circ$ et $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +9.4^\circ$, sont de signes opposés et en parfait accord avec les pouvoirs rotatoires décrits par Schmidt.¹⁵⁰

Schéma 52. Résolution du racémique $(\pm)\text{-126}$

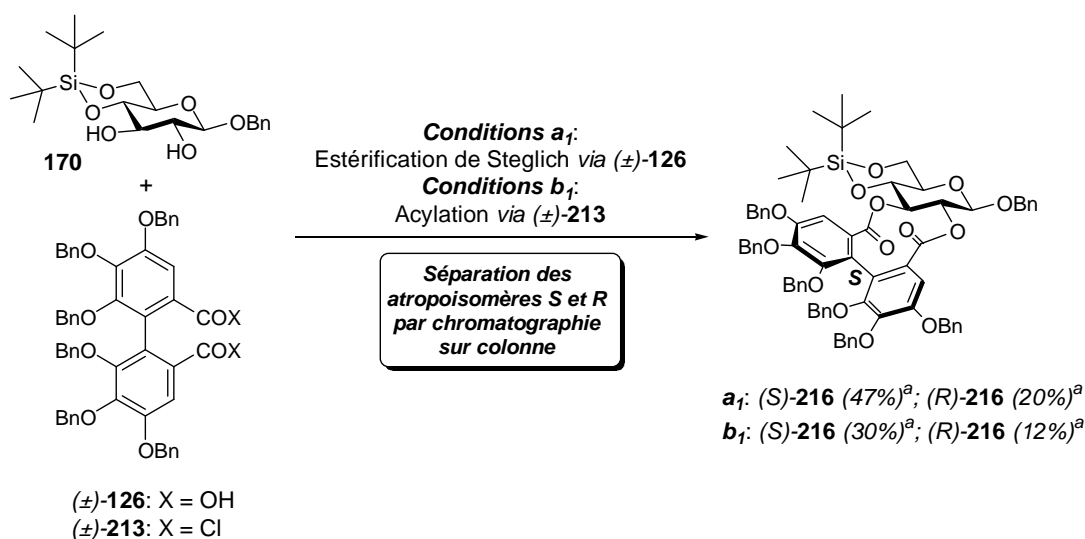
Au vu de ce résultat prometteur obtenu lors de la résolution cinétique de l'unité HHBP racémique $(\pm)\text{-126}$ sur le sucre commercial modèle **120** (Schéma 52), deux alternatives sont envisageables pour accéder aux intermédiaires avancés **C** de la voie I de notre rétrosynthèse :

- (i) l'estérification d'un sucre **E** déprotégeable en position anomérique (condition nécessaire pour réaliser l'étape suivante de C-arylglicosidation) avec l'unité énantiomériquement pure $(S)\text{-126}$ précédemment synthétisée

- (ii) l'acylation d'un sucre **E** déprotégeable en position anomérique par le diacide racémique (\pm)-**126** avec l'espoir que le squelette sucré choisi ait un potentiel de résolution comparable au sucre commercial **120**. Cette deuxième approche a été privilégiée car elle permet d'économiser deux étapes de synthèse.

Les sucres **E** choisis possèdent un groupement benzyle en position anomérique (**170** et **49**). En effet, une fois l'unité HHBP per-benzylée **126** installée sur le sucre **E**, une seule étape d'hydrogénolyse sera nécessaire pour cliver les groupements protecteurs R_2 et R_3 et obtenir l'intermédiaire **C** poly-hydroxylé souhaité.

La résolution optique du racémique (\pm)-**126** a donc été réalisée directement sur le sucre **170** en utilisant les conditions « two steps » appliquées précédemment (formation du dichlorure d'acyle de l'unité HHBP et acylation selon les conditions b_1). Dans le but d'économiser une étape supplémentaire, la bis-acylation a également été réalisée dans les conditions classiques de Steglich (a_1), sans passage par le chlorure d'acyle (\pm)-**213** (Schéma 53).



^a Composé synthétisé dans le cadre du travail de thèse de Anna Natangelo, non présent dans la partie expérimentale (chapitre V).

Schéma 53. Bis-estérification de l'unité HHBP sur le sucre silylé **170**

Le produit souhaité (*S*)-**216** a été isolé avec un rendement de 30% (sur deux étapes) dans les conditions b_1 et de 47% dans les conditions a_1 , qui se sont donc révélées plus efficaces. Le contrôle de la diastéréosélectivité induite lors de la bis-acylation est satisfaisant car le composé de stéréoisomérie *R* n'a été isolé qu'avec des rendements inférieurs à 20%. Cette deuxième approche (résolution sur le sucre **170** directement) est donc très satisfaisante et fournit des résultats meilleurs qu'avec le sucre commercial **120**.

Pour comparaison, l'acylation a également été conduite selon la première approche. L'estérification du sucre **170** par l'unité per-benzylée énantiopure (*S*)-**126** préalablement activée sous forme de dichlorure d'acyle (*S*)-**213**, conduit à la formation de (*S*)-**216** avec un rendement très modeste de 13%, le produit majoritairement formé dans ce cas étant le

dimère avec un rendement de 29%. L'atropoisomère *R* n'est pas formé dans ce cas, ce qui prouve qu'aucune atropoisomérisation ne se produit lors des conditions de bis-estérification. L'architecture sucrée **170** a donc un pouvoir de résolution largement exploitable pour la préparation directe de l'intermédiaire (*S*)-**216**.

La bis-acylation a ensuite été conduite sur le sucre **49** en utilisant les conditions d'estérification plus efficaces **a₁** (Schéma 54). Les résultats sont très satisfaisants car le composé (*S*)-**217** attendu est formé avec un bon rendement de 35%. Par contre, le contrôle de la diastéréosélectivité est ici quasi nul puisque le composé de stéréoisomérisation *R* est obtenu avec un rendement similaire de 39%.

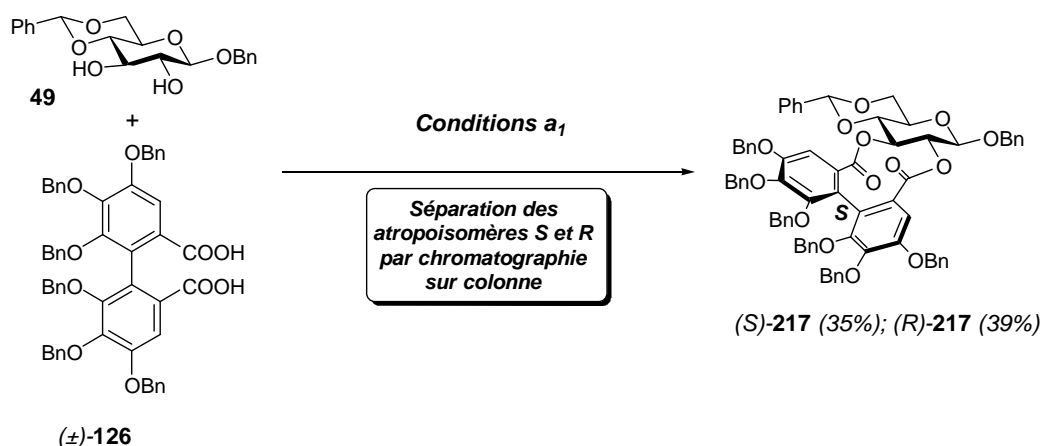
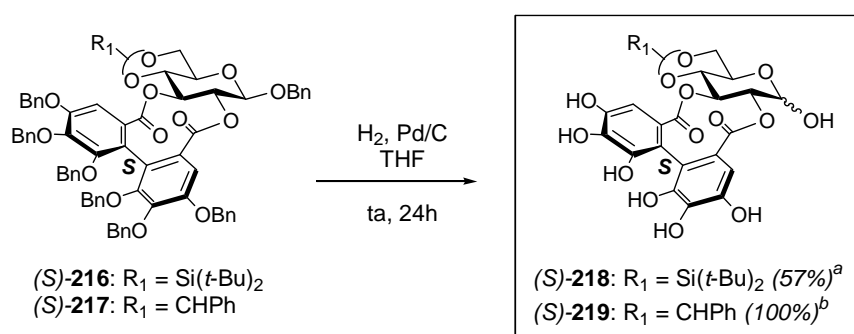


Schéma 54. Bis-estérification de l'unité HHBP sur le sucre 49

Les composés (*S*)-**216** et (*S*)-**217** ont finalement été soumis à des conditions classiques d'hydrogénolyse pour donner les précurseurs **C** (*S*)-**218** et (*S*)-**219**, intermédiaires clés de la voie I de notre rétrosynthèse (Schéma 55).



^a Rendement obtenu après colonne chromatographique sur silice C₁₈ en phase inverse. Composé synthétisé dans le cadre du travail de thèse de Anna Natangelo, non présent dans la partie expérimentale (chapitre V). ^b Rendement brut de réaction basé sur l'analyse de la RMN du proton.

Schéma 55. Formation des composés poly-hydroxylés C par déprotection

Notons toutefois que ces hydrogénolyses doivent être suivies méticuleusement (par CCM ou HPLC analytique), comme lors de la formation de **181c** (cf § II.2.1.E., Schéma 39), afin d'obtenir uniquement les produits désirés (*S*)-**218** ou (*S*)-**219**. En effet, dans certains essais,

les composés partiellement déprotégés (*S*)-**218b** ou (*S*)-**219b** (*i.e.* temps de réaction insuffisant) ou totalement déprotégés (*S*)-**219c** dans le cas du groupe R_1 = benzylidène (*i.e.* temps de réaction trop long et quantité de catalyseur trop élevée) ont été isolés (Schéma 56).

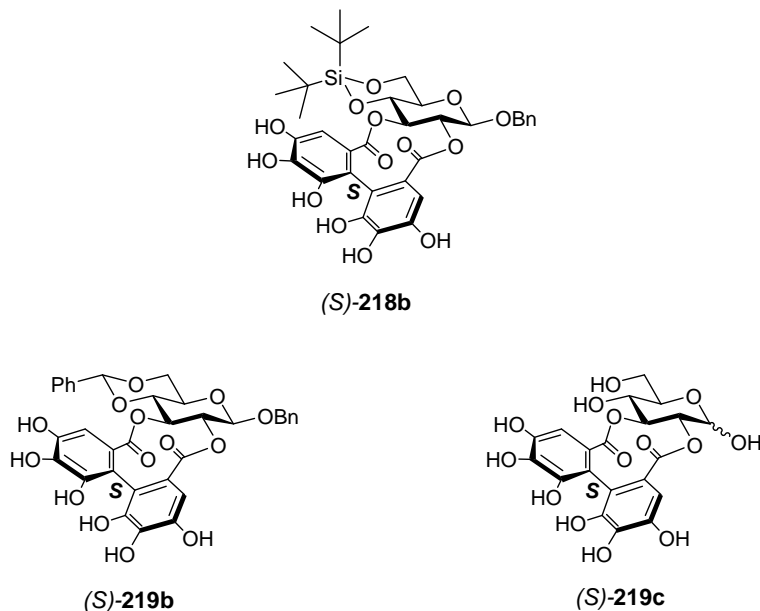
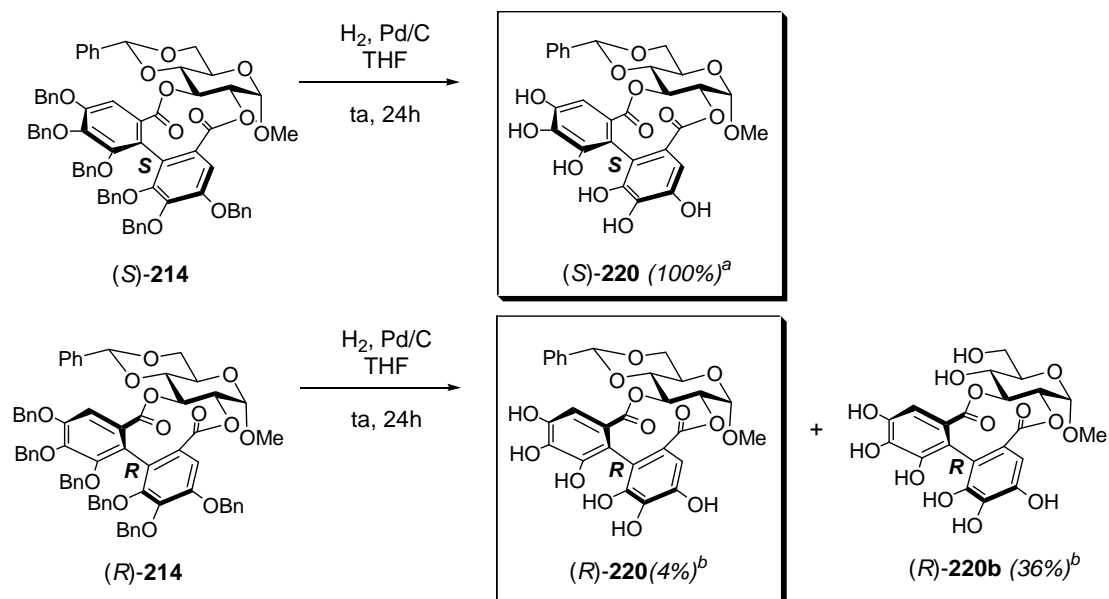


Schéma 56. Produits secondaires formés lors des hydrogénations

Afin de disposer de composés de référence, lors des premiers essais de couplage biarylique intramoléculaire qui seront réalisés en version poly-hydroxylée sur le composé modèle **181a** (cf Chapitre III), les composés (*S*)-**220** et (*R*)-**220** ont été synthétisés par hydrogénolyse (Schéma 57). Pour l'atropoisomère *S*, le produit brut de la réaction est assez pur selon l'analyse RMN et le rendement obtenu est quantitatif. Quant à l'atropoisomère *R*, il n'a pu être isolé qu'après purification par HPLC semi-préparative en phase inverse (C_{18}) avec une quantité non négligeable de composé (*R*)-**220b** totalement déprotégé (groupement benzylidène clivé).



^a Rendement brut de réaction basé sur l'analyse de la RMN du proton. ^b Rendement après colonne chromatographique sur silice C_{18} en phase inverse.

Schéma 57. Formation des composés modèles poly-hydroxylés C

Nous avons décrit jusqu'à présent la synthèse de nombreux précurseurs **D** nécessaires au développement du couplage biarylique oxydant intramoléculaire. Cette étape nécessaire à la construction des intermédiaires **C** de la voie I et inévitablement de l'unité (S,S)-NHTP de la vescaline est discutée dans le chapitre suivant.

Chapitre III.
Couplage biarylique oxydant
intramoléculaire

Ce troisième chapitre est consacré à la réaction de couplage oxydant intramoléculaire de deux résidus galloyles liées à un glucose (architectures **D** de la rétrosynthèse) pour mener aux intermédiaires **C** avancés de la voie I de la rétrosynthèse (Schéma 58). Les méthodologies développées et optimisées seront ensuite appliquées à la formation de l'unité (*S,S*)-NHTP de la vescaline **31** pour les voies I et II.

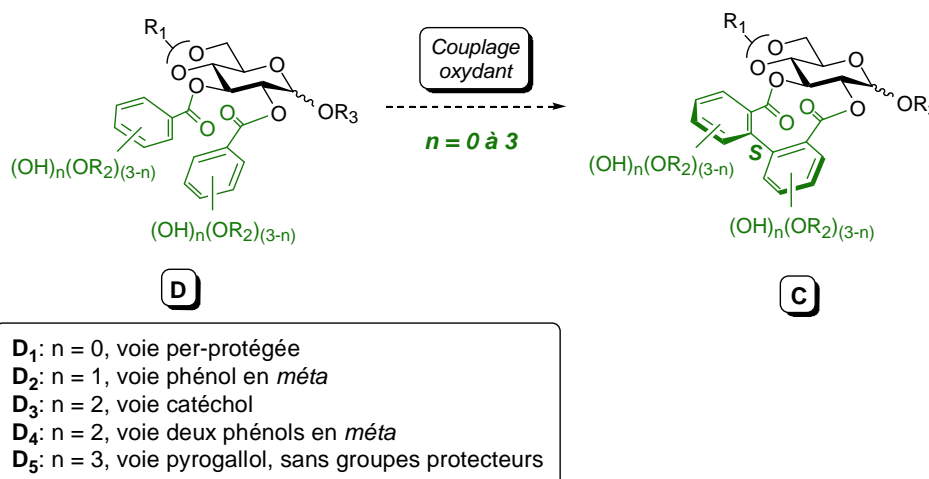


Schéma 58. Précurseurs disponibles pour le couplage oxydant intramoléculaire

Pour rappel, les systèmes oxydants, associés aux différents précurseurs **D** synthétisés, que nous pouvons envisager pour ce couplage sont :

- l'*o*-chloranil,¹⁶¹ à développer sur des précurseurs **D**₅ pour le couplage d'unités galloyles sans protection (**181a-c**)
- les iodes hypervalents λ^3 pour le couplage de substrats per-protégés **D**₁¹⁴⁷ (précurseur per-benzylé **178a**)
- les iodes hypervalents λ^5 pour le couplage et la déméthoxylation oxydante¹⁶² de substrats mono-méthylés en *mé*ta (**D**₃) ou en *para* (**D**₄) (**198a-b** et/ou **210b**)
- les complexes de cuivre-amine^{119,144} applicables à des squelettes galloylés **D**₄ mono-protégés en *para* des unités galloyles (**209** et **210a-c**)
- le tétraacétate de plomb $Pb(OAc)_4$,^{88,137,138} utilisable sur des précurseurs de type **D**₂ (**193a-c**)

Dans le contexte actuel de chimie verte, les systèmes oxydants non métalliques seront utilisés préférentiellement, à savoir l'*o*-chloranil et les iodes hypervalents.

Dans tous les cas, la construction de l'unité HHBP à partir des précurseurs **D** devra respecter deux conditions :⁸⁸

- (i) le couplage des unités galloyles tout en préservant le lien ester avec l'unité sucrée
- (ii) le contrôle rigoureux de la stéréochimie lors de la formation de la liaison (atroposélectivité)

Comme nous l'avons déjà abordé lors du premier chapitre (§ I.3.2), Schmidt^{25,84} et Haslam^{30,31,129,132} ont postulé que la régiochimie et la stéréochimie induites lors du couplage oxydant de deux unités galloyles liées à un glucose sont dictées par les contraintes géométriques imposées par l'unité glucose. Ce postulat a d'ailleurs été démontré lors des synthèses totales d'ellagitannins réalisées par les groupes de Feldman, Spring et Yamada (cf Chapitre I, § I.3.3.)

Le système oxydant utilisé sera le fil conducteur de ce chapitre. Les résultats prometteurs en version biomimétique (précurseurs **D**₅ sans groupes protecteurs) du couplage à l'*o*-chloranil seront tout d'abord abordés. Ils seront suivis par les essais aux iodes hypervalents sur plusieurs versions partiellement protégées (précurseurs **D**₁-**D**₄). Enfin, nous exposerons la voie finalement choisie pour la synthèse totale de la vescaline **31** : le couplage oxydant par un complexe cuivre (II)·amine.

III.1. Couplage biomimétique à l'*o*-chloranil

Par analogie à la dimérisation du gallate de méthyle **160** réalisée par l'équipe de Feldman (cf § II.1., Schéma 28),¹⁶¹ l'*o*-chloranil a été envisagé pour réaliser ce couplage de manière intramoléculaire (*i.e.* selon la voie pyrogallol biomimétique sur les précurseurs **D**₅).

III.1.1. Couplage du composé modèle **181a** (**R**₁ = α -Me)

Le couplage à l'*o*-chloranil a tout d'abord été effectué sur le précurseur poly-hydroxylé **D**₅ modèle **181a**, facilement synthétisable en trois étapes à partir du sucre **120** commercial. Des tests de solubilité de **181a** et de l'*o*-chloranil ont au préalable été réalisés (Tableau 5).

Entrée	Solvant	<i>o</i> -chloranil	Composé 181a
1	Acétonitrile	✓	✓
2	Chloroforme	✓	✗
3	Dichlorométhane	✓	✗
4	Dioxane	✓	✓
5	Ether diéthylique	~✓	✗
6	Tétrahydrofurane	✓	✓

Tableau 5. Tests de solubilité de l'*o*-chloranil et du composé **181a**

L'acétonitrile, le THF ou la dioxane semblent convenir à l'application des conditions de Feldman.¹⁶¹ Le suivi par CCM (en phase normale) des réactions n'est pas adapté car les composés sont de polarité élevée. Les réactions ont donc été suivies par HPLC analytique en phase inverse avec comme système d'éluants H₂O:MeOH (gradient de 1:0 à 0:1 en 20 minutes, débit 1 mL/min, sur une colonne Varian Pursuit C18 250 x 4,6 mm)

Le premier essai a été réalisé dans l'acétonitrile à 0°C avec retour à température ambiante après l'addition du composé **181a** dans la solution d'*o*-chloranil (Schéma 59).

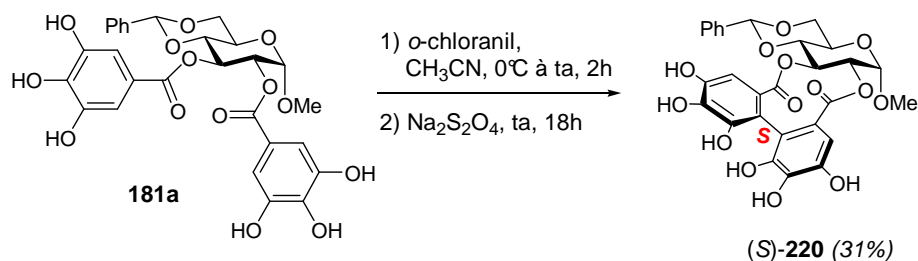
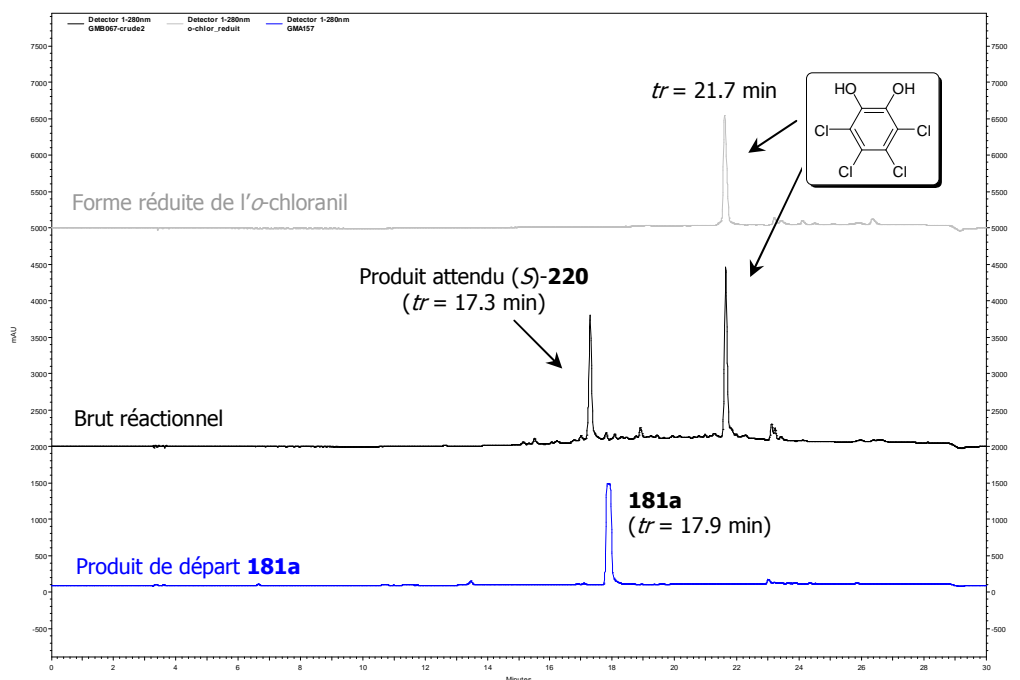


Schéma 59. Couplage biarylique du composé 181a à l'*o*-chloranil

Après 2h d'agitation à température ambiante, 8 équivalents de dithionite de sodium et une quantité catalytique d'eau ont été ajoutés à la réaction. Après 18h, les solvants ont été évaporés pour donner le produit brut de la réaction. Le composé **181a** a bien été consommé au profit de deux produits qui ont pu être identifiés (profil HPLC présenté en Figure 26) :

- (i) le produit le moins polaire ($t_r = 21.7$ min) a été identifié comme étant la forme réduite de l'*o*-chloranil (tétrachlorocatéchol)
- (ii) le produit le plus polaire ($t_r = 17.3$ min) est le produit souhaité (*S*)-**220**, sa masse ayant été confirmée par LC-MS et sa stéréochimie par comparaison (HPLC et RMN) avec le produit (*S*)-**220** préparé par hydrogénéolyse du substrat (*S*)-**214** (cf Schéma 57).

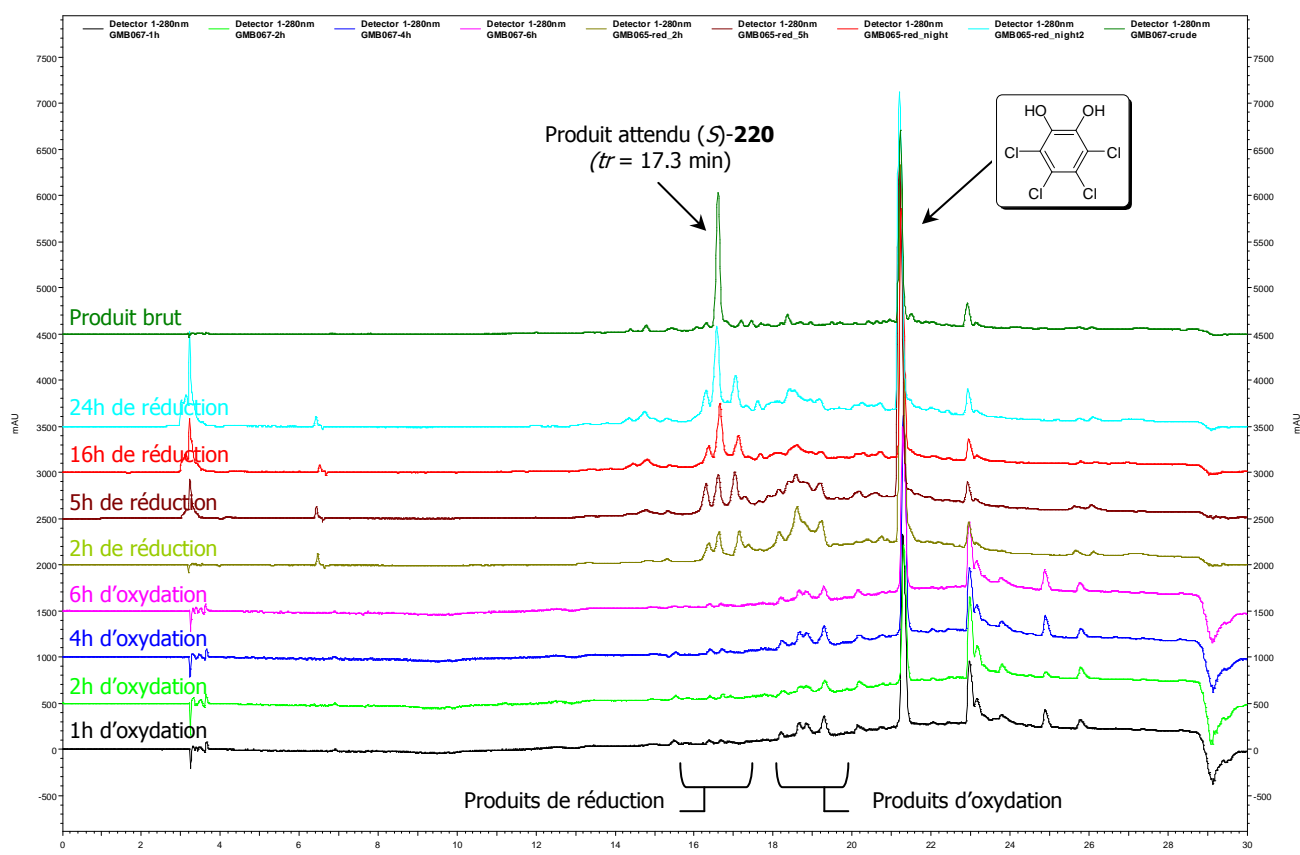


Colonne : Pursuit 5 C18 (250 x 4,6 mm), Solvants : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeOH + 0.1% HCOOH, Méthode : gradient de 0 à 100% de B en 20 min, Débit : 1mL/min, Détection UV : 280nm.

Figure 26. Profil HPLC analytique en phase inverse

Cette transformation constitue ainsi la première méthode de couplage biarylique intramoléculaire atroposélectif se déroulant sur des motifs galloyles non protégés (**D₅**) ! Elle confirme également le postulat annoncé par Schmidt et Haslam quant à la diastéréosélectivité observée lors du couplage.

Afin d'optimiser les conditions, et notamment le temps de la réaction, le couplage fut reproduit et suivi par HPLC analytique tout au long de l'oxydation et de la réduction au dithionite de sodium (Figure 27).



Colonne : Pursuit 5 C18 (250 x 4,6 mm), Solvants : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeOH + 0.1% HCOOH, Méthode : gradient de 0 à 100% de B en 20 min, Débit : 1mL/min, Détection UV : 280nm.

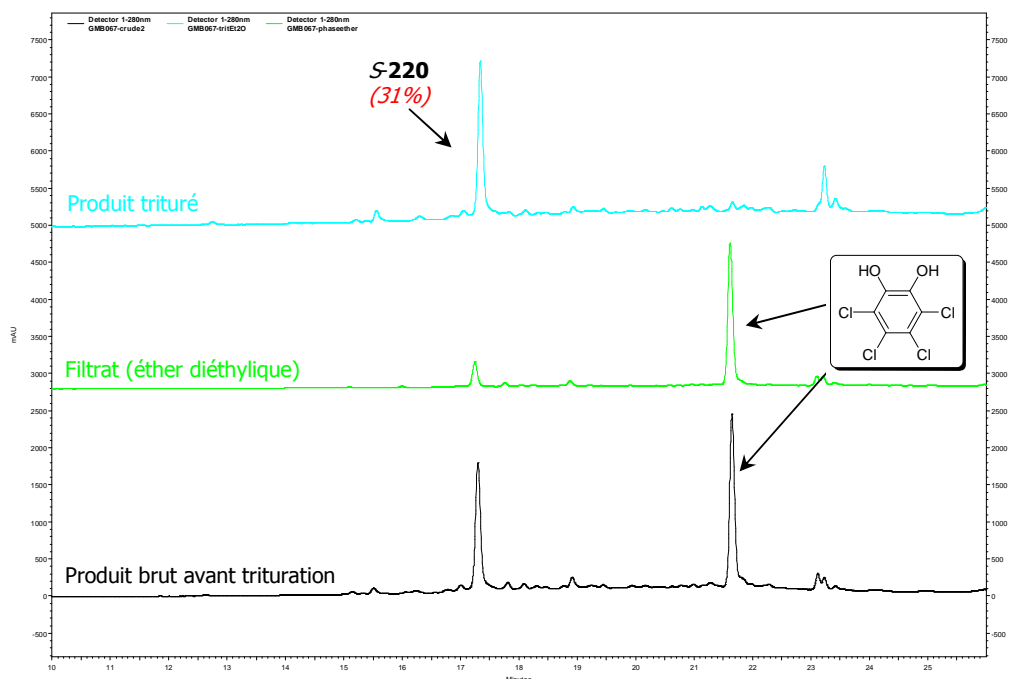
Figure 27. Profil HPLC analytique du suivi de la réaction de couplage à l'*o*-chloranil

Nous observons que l'oxydation du composé **181a** s'effectue rapidement puisque après 1h, le produit de départ disparaît complètement au profit de 4 nouveaux produits qui n'évoluent pas, même après 6h d'oxydation. Le dithionite de sodium est ensuite ajouté puis après 2h de réduction, 4 nouveaux produits de réduction apparaissent, les produits d'oxydation n'ayant pas encore été complètement réduits. Ce n'est qu'après 24h de réduction que l'on observe le composé (*S*)-**220** majoritaire et la disparition des composés oxydés.

L'étape suivante consistait à purifier le composé brut obtenu en le séparant de la forme réduite de l'*o*-chloranil. L'impossibilité d'effectuer une purification sur colonne de silice classique, en raison de la polarité élevée des composés, nous a conduit à envisager des traitements aqueux. Malheureusement, les lavages avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (NH₄Cl) ou d'acide phosphorique (H₃PO₄) de concentration 1M n'ont pas permis de séparer le composé (*S*)-**220** du tétrachlorocatéchol. De plus, des analyses RMN ¹H confirment que ces lavages acides semblent dégrader le produit.

Par contre, des tests de solubilité réalisés sur ces deux composés [(*S*)-**220** et tétrachlorocatéchol] ont montré que la forme réduite de l'*o*-chloranil était soluble dans l'éther diéthylique contrairement au composé (*S*)-**220**. Ainsi, après trituration du brut de réaction dans l'éther diéthylique, le composé pur (*S*)-**220** est obtenu par filtration sous forme de

cristaux noirs. Le profil HPLC présenté en Figure 28 démontre que la totalité du tétrachlorocatéchol s'est solubilisée dans l'éther diéthylique (entraînant une petite quantité de composé (*S*)-**220**) et que les cristaux récupérés par filtration correspondent au composé (*S*)-**220** pur. Le rendement final obtenu est de 31%.



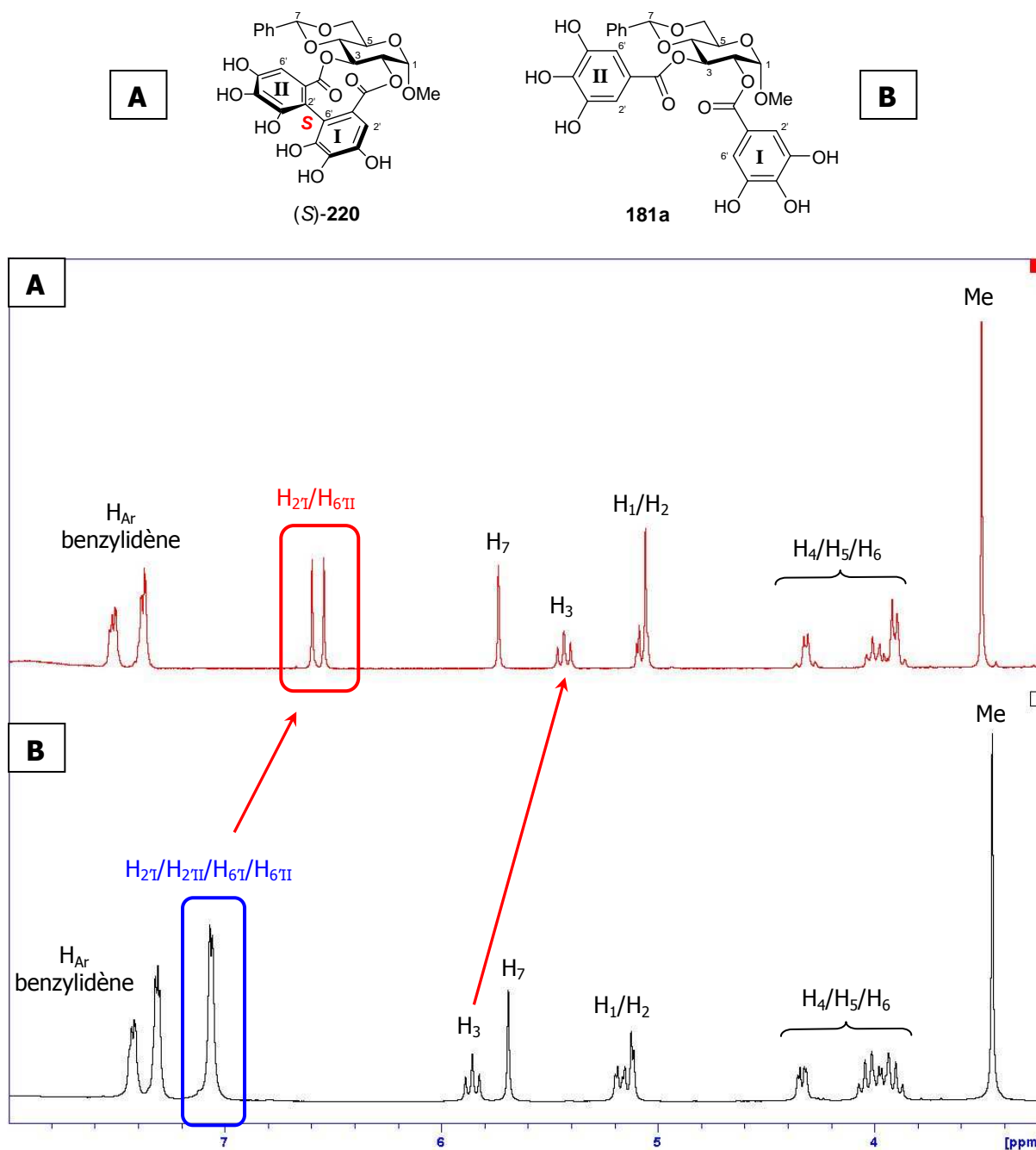
Colonne : Pursuit 5 C18 (250 x 4,6 mm), Solvants : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeOH + 0.1% HCOOH, Méthode : gradient de 0 à 100% de B en 20 min, Débit : 1mL/min, Détection UV : 280nm.

Figure 28. Profil HPLC analytique de la purification par trituration dans l'éther diéthylique

Une analyse RMN ¹H a ensuite été réalisée afin de caractériser le produit pur obtenu. Le manque de résolution du spectre RMN ¹H du composé (*S*)-**220** obtenu après trituration à l'éther diéthylique nous a conduit à le purifier par HPLC préparative.

Dans la Figure 29 ci-dessous sont représentés les spectres ¹H du composé (*S*)-**220** et du composé **181a** (produit de départ de la réaction). Deux informations majeures distinguent les spectres du produit de départ et du produit couplé :

- (i) le signal du proton situé à la position 3 du sucre (triplet) est blindé de 0.4 ppm
- (ii) l'intégration des protons aromatiques des galloyles I et II (positions 2'_I et 6'_{II}) est divisée de moitié et les signaux sont également blindés de 0.4 ppm.



Spectre A : RMN ^1H (acétone- d_6) du composé (*S*)-**220**

Spectre B : RMN ^1H (acétone- d_6) du composé de départ **181a**

Figure 29. Comparaison des spectres RMN ^1H des composés **181a et (*S*)-**220****

Le couplage biarylique à l'*o*-chloranil a ainsi été réalisé sur le composé **181a** facilement synthétisable en trois étapes à partir du sucre **120** commercial mais le composé (*S*)-**220** obtenu possède un groupement méthoxyle en position anomérique difficilement déprotégeable. Une méthode de déprotection sélective de groupements méthoxyles anomériques par action du tétrafluoroborate de trityle (Ph_3CBF_4), décrite par Vankar en 2008,²⁰⁴ a tout de même été tentée mais ne s'est pas avérée efficace sur la structure complexe du composé (*S*)-**220**. Il n'a donc pas été possible d'envisager la suite de la synthèse (*C*-arylglicosidation) à partir de ce composé.

III.1.2. Couplage du composé **181b** ($R_1 = \beta\text{-}o\text{NO}_2\text{Bn}$)

Dans l'optique de la synthèse totale envisagée, ces conditions de couplage oxydant « non-métallique » ont alors été appliquées au substrat **181b**, possédant un groupement *o*-nitrobenzyle en position anomérique du sucre (Schéma 60). Comme pour le modèle **181a**, ces conditions ont conduit à la formation d'un produit largement majoritaire, mais cette fois moins polaire ($tr = 23.2$ min) que la forme réduite de l'*o*-chloranil (Figure 30).

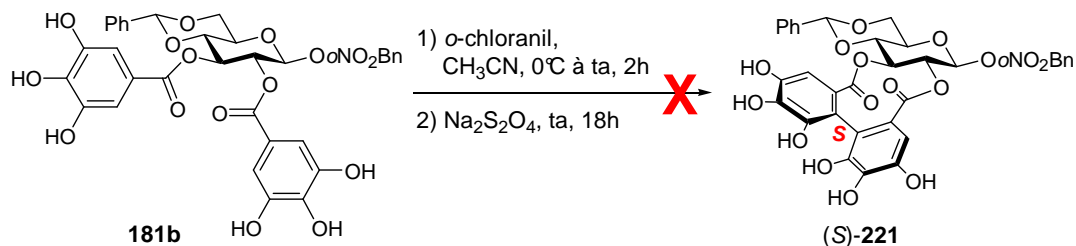
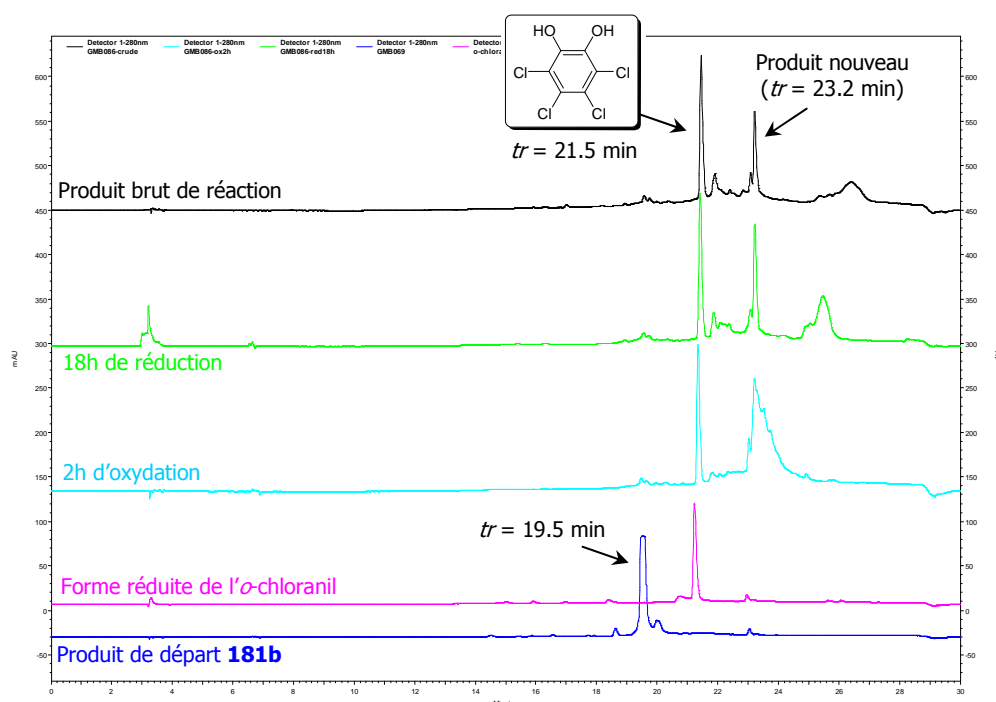


Schéma 60. Conditions de couplage biarylique appliquées au composé **181b**

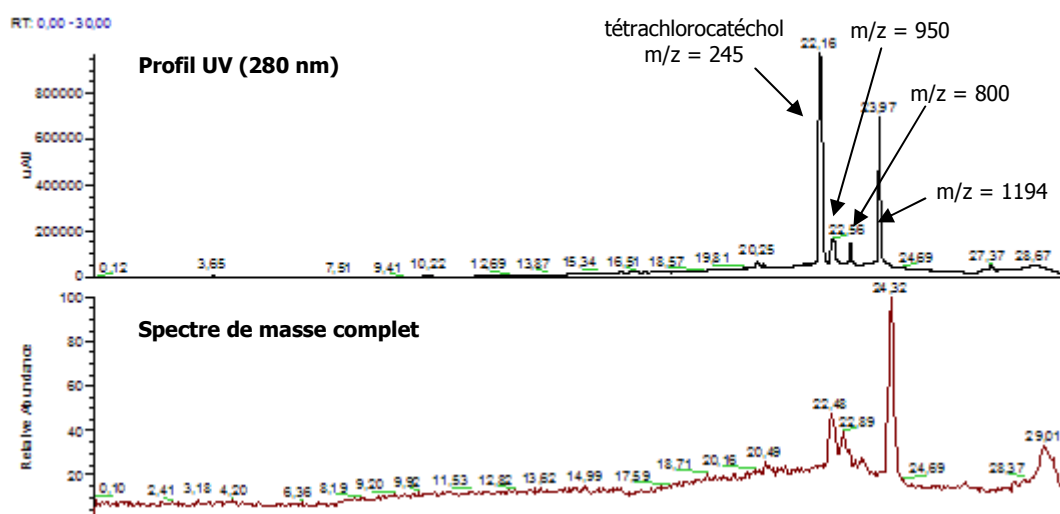


Colonne : Pursuit 5 C18 (250 x 4,6 mm), Solvants : A : $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ HCOOH, B : MeOH + 0.1% HCOOH, Méthode : gradient de 0 à 100% de B en 20 min, Débit : 1mL/min, Détection UV : 280nm.

Figure 30. Profil HPLC du couplage biarylique de **181b**

Des expériences LC-MS (Figure 31) du brut réactionnel ont dévoilé, après mise au point de la méthode HPLC, la présence de trois produits (dont un majoritaire) portant des atomes de chlore. En effet, la masse du produit majoritaire est de 1194 Da (avec un amas isotopique correspondant à la présence de 8 atomes de chlore). Cette masse semble correspondre au produit de départ **181b** lié à deux molécules d'*o*-chloranil. La masse à 800 Da n'a pas pu être attribuée mais le composé à 950 Da (avec un amas isotopique correspondant à la

présence de 4 atomes de chlore) correspondrait au produit de départ **181b** lié à une seule molécule d'*o*-chloranil.



Colonne : Pursuit 5 C18 (250 x 4,6 mm), Solvants : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeOH + 0.1% HCOOH, Méthode : gradient de 0 à 100% de B en 20 min, Débit : 1mL/min, Détection UV : 280nm, MS : ionisation électrospray.

Figure 31. Profil LC-MS du brut de réaction

Une purification sur colonne en phase inverse (sur silice modifiée C₁₈) a été réalisée afin d'isoler le composé majoritaire à m/z = 1194 Da mais la masse obtenue après purification était trop faible pour réaliser un spectre RMN ¹³C de bonne qualité. Nous n'avons pas pu élucider la structure de ce nouveau composé mais une affirmation s'impose : ce n'est pas le produit (*S*)-**221** attendu. Cette différence de réactivité, *i.e.* **181a** vs **181b**, est très probablement due à la présence du groupement *o*-nitrobenzyle qui doit être réactif dans les conditions oxydantes appliquées.

III.1.3. Couplage du composé **181c** (R₁ = α,β-OH)

Les essais n'ayant pas été concluants sur le sucre **181b** (possédant un groupement *o*-nitrobenzyle), nous avons choisi de simplifier le système et de tenter le couplage biarylique oxydant directement sur le sucre réducteur **181c** (ne possédant aucun groupement protecteur en position anomérique) (Schéma 61).

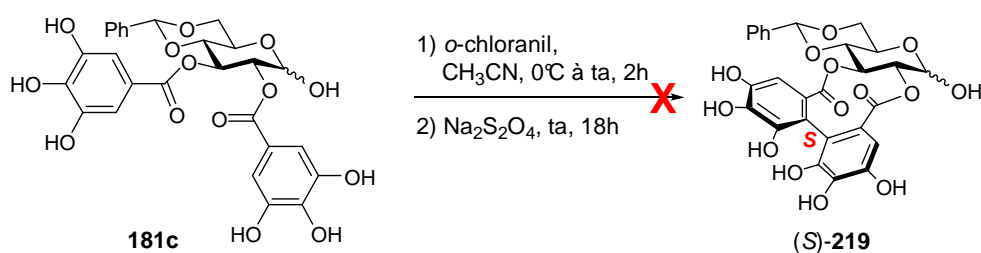
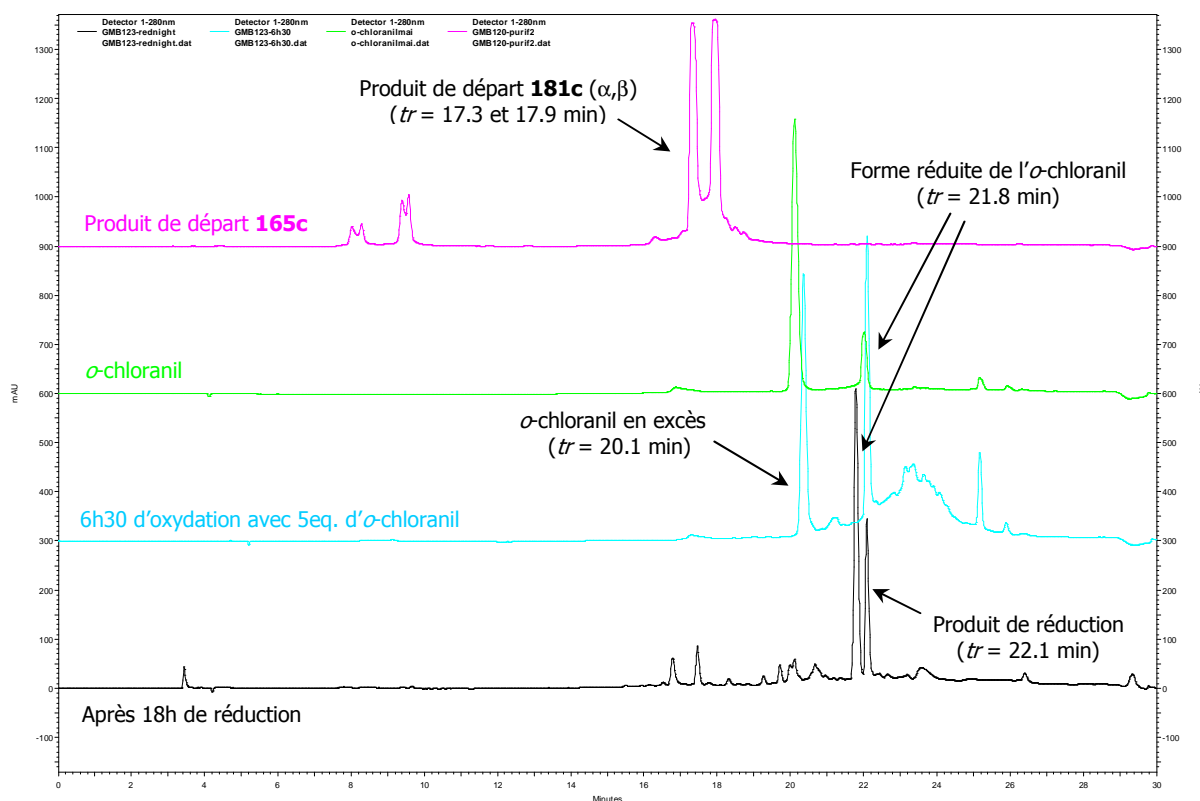


Schéma 61. Conditions de couplage biarylique appliquées au composé 181c

Après 3h d'oxydation par l'*o*-chloranil, le produit de départ n'est pas entièrement consommé. Trois équivalents supplémentaires d'*o*-chloranil ont donc été additionnés au mélange réactionnel. Après 6h30 d'oxydation, il y a disparition complète du produit de départ et plusieurs produits apparaissent à des temps de rétention proches de 22 min (comme dans le cas de l'oxydation de **181b**). Après 18h de réduction, un nouveau produit de réduction se distingue à $tr = 22.1$ min (Figure 32).

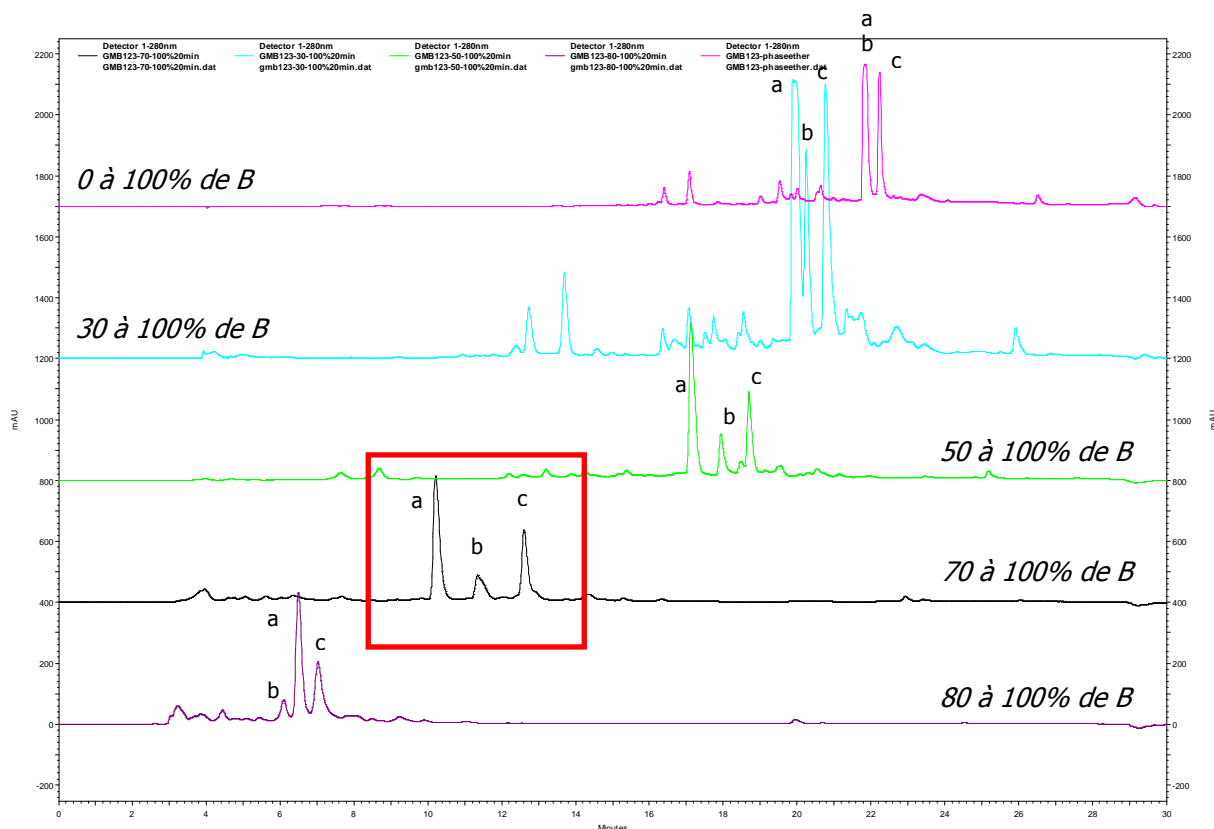


Colonne : Pursuit 5 C18 (250 x 4,6 mm), Solvants : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeOH + 0.1% HCOOH, Méthode : gradient de 0 à 100% de B en 20 min, Débit : 1mL/min, Détection UV : 280nm.

Figure 32. Profil HPLC analytique du couplage biarylique de 181c

Le substrat **181c** conduit donc au même résultat que **181b**, c'est à dire à la formation d'un produit majoritaire qui n'est pas le produit attendu.

Plusieurs acquisitions HPLC ont tout de même été réalisées en changeant le gradient appliqué afin d'optimiser la séparation de la forme réduite de l'*o*-chloranil avec le nouveau produit (Figure 33).



Colonne : Pursuit 5 C18 (250 x 4,6 mm), Solvants : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeOH + 0.1% HCOOH, Méthode : gradient indiqué en 20 min, Débit : 1mL/min, Détection UV : 280nm.

Figure 33. Optimisation de la séparation des trois composés a (tétrachlorocatéchol), b et c (formes α et β du produit de réduction)

Trois produits distincts **a**, **b** et **c** ont pu être séparés grâce au gradient d'éluant 3:7 \rightarrow 0:10 (H₂O:MeOH). Le produit brut a ainsi été purifié par HPLC préparative en utilisant cette dernière méthode.

Le composé **a** majoritaire a pu être isolé et correspond, d'après une analyse de spectrométrie de masse, à la forme réduite de l'*o*-chloranil. Les deux autres composés **b** et **c** n'ont pas pu être isolés l'un de l'autre et correspondent aux épimères α et β d'un produit nouveau ayant une masse moléculaire de 1059 Da (avec un amas isotopique correspondant à la présence de 8 atomes de chlore). Une RMN du proton ainsi qu'une analyse RMN bidimensionnelle ¹H-¹H (COSY) du mélange d'épimères (Figure 34) ont pu être réalisées mais n'ont pas permis à elles seules d'élucider complètement leurs structures. En effet, une RMN ¹³C est nécessaire afin de visualiser les carbones des adduits d'*o*-chloranil (non visibles en RMN ¹H) présents sur les épimères. La quantité de produits **b** et **c** trop faible pour réaliser une RMN ¹³C de qualité, accompagnée de la difficile reproductibilité de la réaction, ne nous a pas permis à ce jour d'élucider leurs structures.

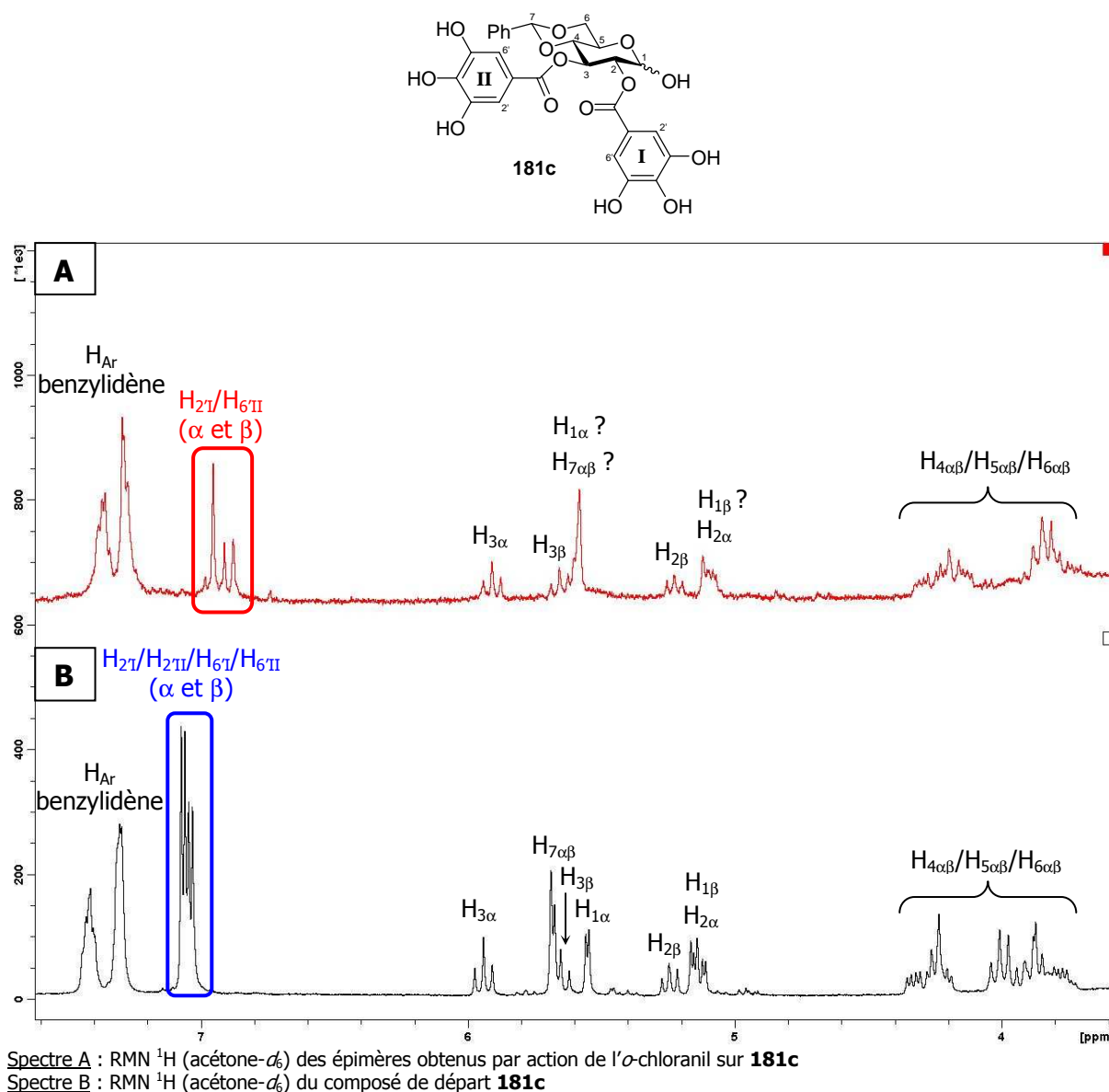


Figure 34. Spectres RMN ^1H de **181c et des épimères produits de la réaction**

La RMN ^1H (Figure 34) montre tout de même une différence au niveau de l'intégration des signaux correspondant aux protons aromatiques situés sur les galloyles I et II (positions $2'_I$, $6'_I$, $2'_{II}$, $6'_{II}$). En effet, pour le produit inconnu, l'intégration est diminuée de moitié. Ceci permet d'émettre deux hypothèses (Figure 35) :

- (i) les deux galloyles sont liés entre eux (le couplage a eu lieu) et les molécules d' σ -chloranil sont liées par les fonctions phénols des galloyles (structure **222a**). Cette possibilité peut tout de même être contredite par le fait que le blindage des signaux n'est pas suffisant pour affirmer qu'un couplage a eu lieu.
- (ii) les molécules d' σ -chloranil sont liées par les carbones correspondant aux protons aromatiques des galloyles (structure **222b**).

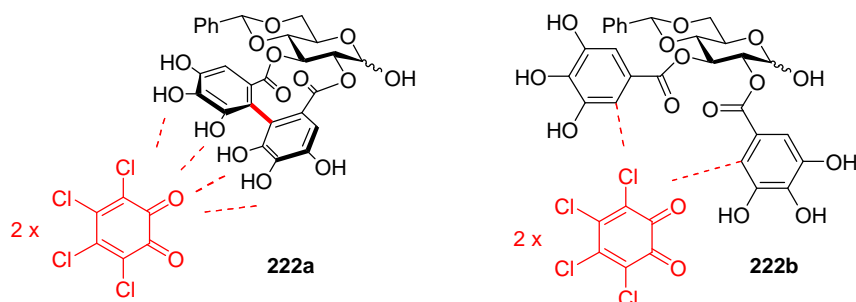


Figure 35. Structures envisagées pour les épimères obtenus

Les couplages à l'*o*-chloranil s'avérant difficilement reproductibles et ne donnant pas le composé couplé attendu avec les composés **181b** et **181c**, d'autres oxydants ont été envisagés.

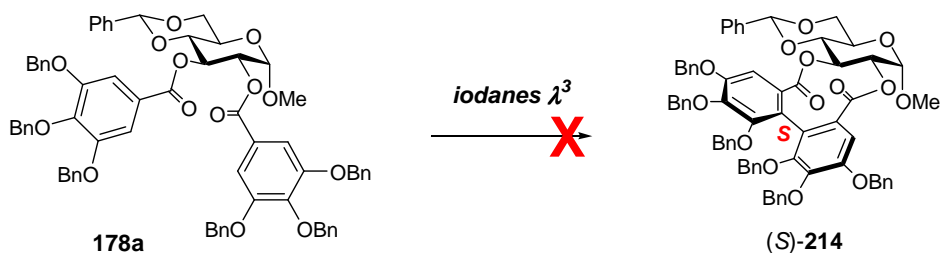
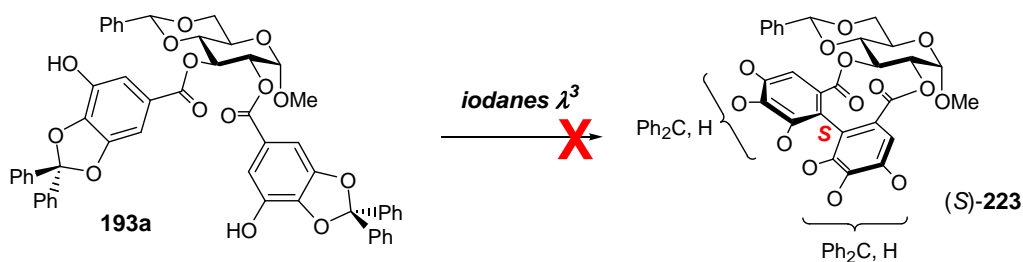
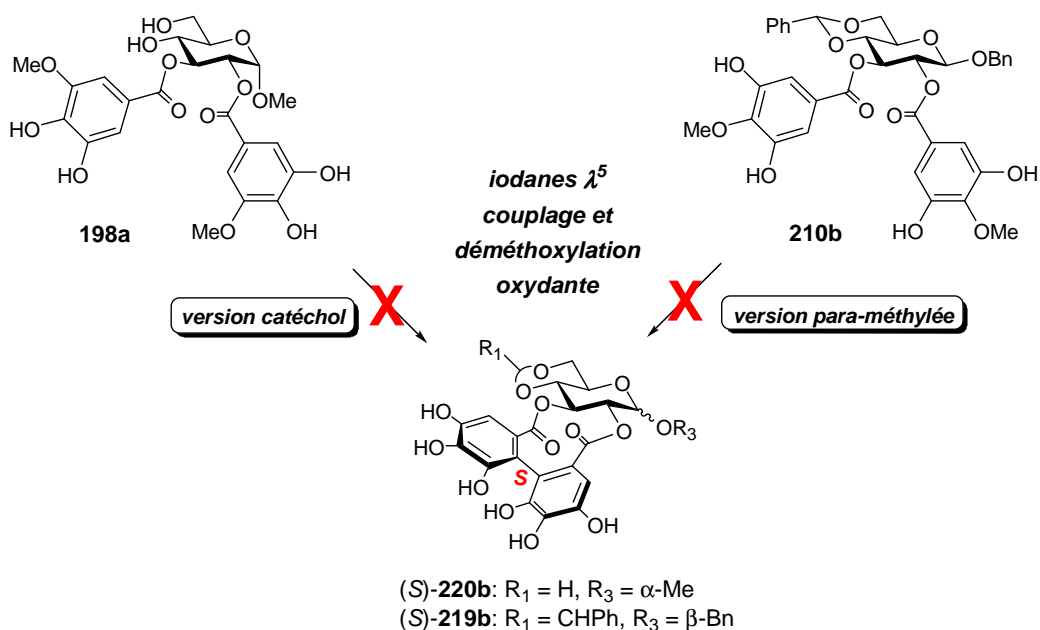
Des essais au chlorure de fer(III) ont tout d'abord été tentés sur les mêmes architectures **D₅** poly-hydroxylées du couplage à l'*o*-chloranil. En effet, le chlorure de fer(III) est un agent efficace pour le couplage oxydant de phénols.²⁰⁵ Mais le chlorure de fer ayant un caractère d'acide de Lewis, tous les essais réalisés sur ces précurseurs **D₅** (**181a-c**) ont préférentiellement conduit à la déprotection du groupement R₁ = benzylidène sans formation de la liaison biarylique.

Les méthodologies aux iodes hypervalents ont alors été envisagées sur des précurseurs **D** partiellement protégés.

III.2. Couplage aux iodes hypervalents

Inspirés par les travaux synthétiques de Kita¹⁴⁷ et nous appuyant sur l'expérience de notre groupe dans le domaine de la chimie des iodes hypervalents,¹⁶² nous avons souhaité réaliser le couplage biarylique oxydant à l'aide de iodanes λ^3 et λ^5 .

Nos essais ont été réalisés avec différents précurseurs : éthers de phénol (**D₁** : **178a**), phénol (**D₂** : **193a-c**), catéchol (**D₃** : **198a-b**) et diphénol (**D₄** : **210b**) (Schéma 62). Malgré les différents précurseurs utilisés, l'ensemble des essais n'a conduit qu'à des bruts réactionnels inexploitable (perte en masse très importante lors des purifications et spectres RMN complexes).

Version éthers de phénols**Version phénol****Versions para- ou méta-méthylées****Schéma 62. Essais de couplage par les iodes hypervalents**

Le détail des différentes conditions testées est présenté sous forme de tableaux de résultats dans la partie expérimentale (Chapitre V).

Suite à ces résultats infructueux, nous avons finalement envisagé un couplage *via* l'utilisation de métaux de transition, les complexes de cuivre-ammine. Ce type de réactif contient un métal

présent dans certaines enzymes (*i.e.* les tyrosinases) connues pour catalyser le couplage biosynthétique de phénols.¹⁴⁴

III.3. Couplages aux complexes de cuivre-amine

La dimérisation oxydante de phénols et naphhtols à l'aide de complexes de cuivre(II)-amine est une méthode couramment utilisée pour la synthèse de biaryles. Comme ces réactions agissent *via* une oxydation de phénol à un électron, elles peuvent généralement être menées en conditions douces et tolèrent de nombreux groupes fonctionnels. L'équipe de Yamada, en s'inspirant du travail précurseur de Brussee,¹⁴⁴ a d'ailleurs appliqué cette méthodologie avec succès pour la synthèse totale de la corilagine (**88**), détaillée au cours du Chapitre I (cf § I.3.3.C.).

III.3.1. Petit point bibliographique ...

A l'origine, l'équipe de Brussee a développé cette méthodologie de couplage pour la formation de binaphhtols (**226**) à partir du 2-naphhtol (**225**) (Schéma 63).¹⁴⁴

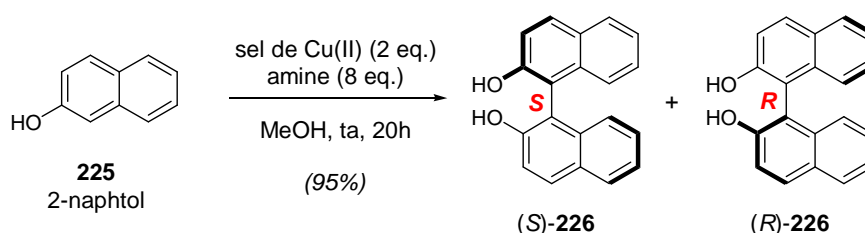


Schéma 63. Couplage du 2-naphhtol par Brussee

Les travaux de Brussee ont consisté à optimiser cette dimérisation de naphhtols en jouant sur la nature de la base azotée utilisée, le ratio Cu(II):amine ainsi que le ratio Cu(II):substrat.

D'après ces travaux, les conditions optimales sont :

- la formation préalable du complexe Cu(II)-amine en solution (30 min sous agitation)
- l'utilisation d'une amine primaire
- un ratio Cu(II):amine:substrat de 2:8:1 minimum
- une atmosphère inerte stricte (solvants et réactifs fraîchement distillés)

Dans ces conditions, le binaphhtol (**226**) a pu être obtenu avec un rendement reproductible de 95%.

Dans le cadre d'un travail méthodologique préliminaire, le groupe de Yamada¹¹⁹ a appliqué les conditions de Brussee sur des unités galloyles *para*-benzylées (**201a**) (Schéma 64).

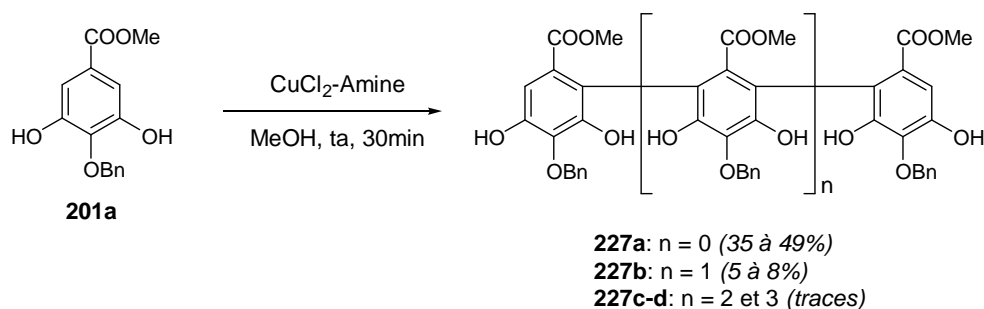


Schéma 64. Couplage oxydant intermoléculaire d'unités galloyles *para*-benzylées

Les amines primaires les plus efficaces pour le couplage intermoléculaire biarylique (n=0) sont l'éthylamine (EtNH₂), la *n*-butylamine (*n*-BuNH₂) et la *n*-hexylamine (*n*-HexNH₂), avec des rendements qui s'étendent de 35 à 49%. Il est à noter qu'avec ces mêmes bases, le composé téraryle **227b** (n=1) est obtenu avec de faibles rendements. Cette information a confirmé notre souhait d'appliquer cette méthodologie dans le cadre de la synthèse totale de la vescaline (**31**), car elle semble pouvoir permettre de réaliser en intramoléculaire la dernière étape de la synthèse, la formation de l'unité (*S,S*)-NHTP.

Yamada a par la suite testé ces mêmes conditions en version intramoléculaire sur le composé modèle **228** (Schéma 65) et a obtenu avec de très bons rendements le composé couplé **229**.

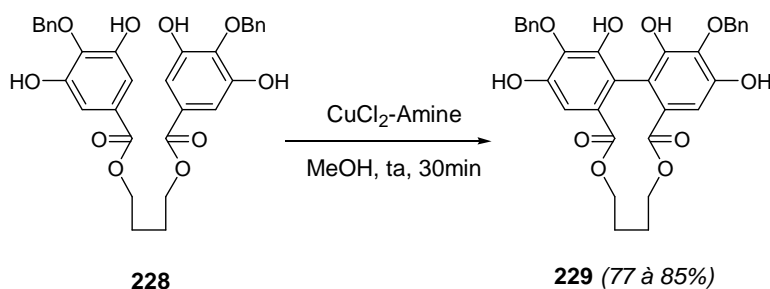


Schéma 65. Couplage oxydant intramoléculaire par un complexe CuCl₂·Amine

Ces résultats ont enfin été appliqués avec succès lors de la synthèse totale de la corilagine (**88**) (cf § I.3.3.C.), comportant une unité (*R*)-HHBP aux positions 3,6- de l'architecture sucrée.¹¹⁹ La *n*-butylamine s'est avérée être l'amine la plus efficace dans ce cas avec un ratio Cu(II):amine:substrat de 5:20:1, menant à un rendement de 76%.

Nous avons tout d'abord souhaité tenter ces conditions de couplage, cette fois-ci pour la formation d'une unité (*S*)-HHBP aux positions 2,3- d'une architecture sucrée, en version poly-hydroxylée (comme pour l'*o*-chloranil) sur l'architecture modèle **181a** afin de démontrer si cette méthodologie était applicable à des motifs pyrogallols.

III.3.2. Couplage du composé poly-hydroxylé **181a**

Une solution de 5 équivalents de chlorure de cuivre(II) et 20 équivalents de *n*-butylamine dans le méthanol est mise sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes pour une formation optimale du complexe Cu(II)·amine. Une solution dans le méthanol du substrat **181a** est alors ajoutée et le mélange réactionnel est agité à température ambiante. Le suivi de la réaction par CCM est délicat car les polarités du produit attendu et du produit de départ sont très élevées et ces composés possèdent également des R_f très proches. La réaction a donc été stoppée après 30 minutes (temps de réaction appliqué par l'équipe de Yamada lors de la synthèse totale de la corilagine **88**) par ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (Schéma 66).

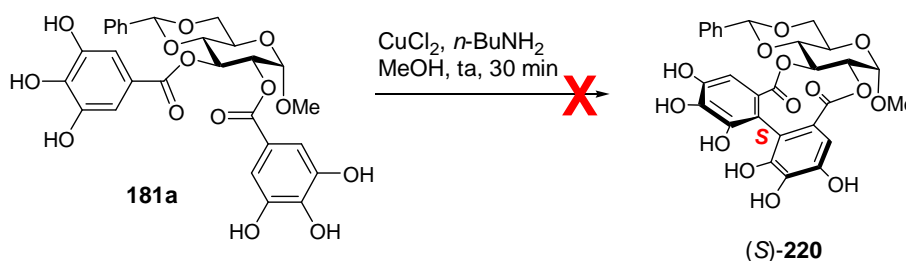


Schéma 66. Tentative de couplage au cuivre sur le composé poly-hydroxylé **181a**

Malheureusement, cet essai n'a donné aucune réaction et le produit de départ est récupéré sans présence de produits secondaires. Le même résultat a d'ailleurs été obtenu avec des temps de réaction plus longs.

Une des hypothèses pouvant expliquer la non-réactivité du composé **181a** dans ces conditions est qu'il comporte des phénols vicinaux (catéchols) sur ses unités galloyles pouvant se chélater au cuivre (ligands bidentates) et ainsi empêcher le transfert d'électron.

Ces conditions ont donc finalement été appliquées au couplage de nos trois précurseurs **D₄** *para*-benzylés **209** et **210a** et **210c** précédemment synthétisés (Schéma 49).

III.3.3. Couplage du composé modèle **209** ($R_1 = \alpha\text{-Me}$)

Les conditions de Yamada ont tout d'abord été appliquées au composé méthoxylé modèle **209** (Schéma 67).

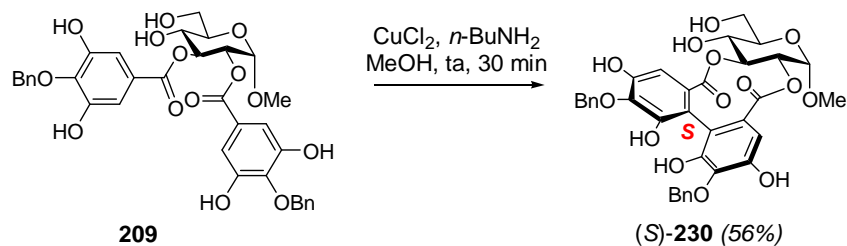
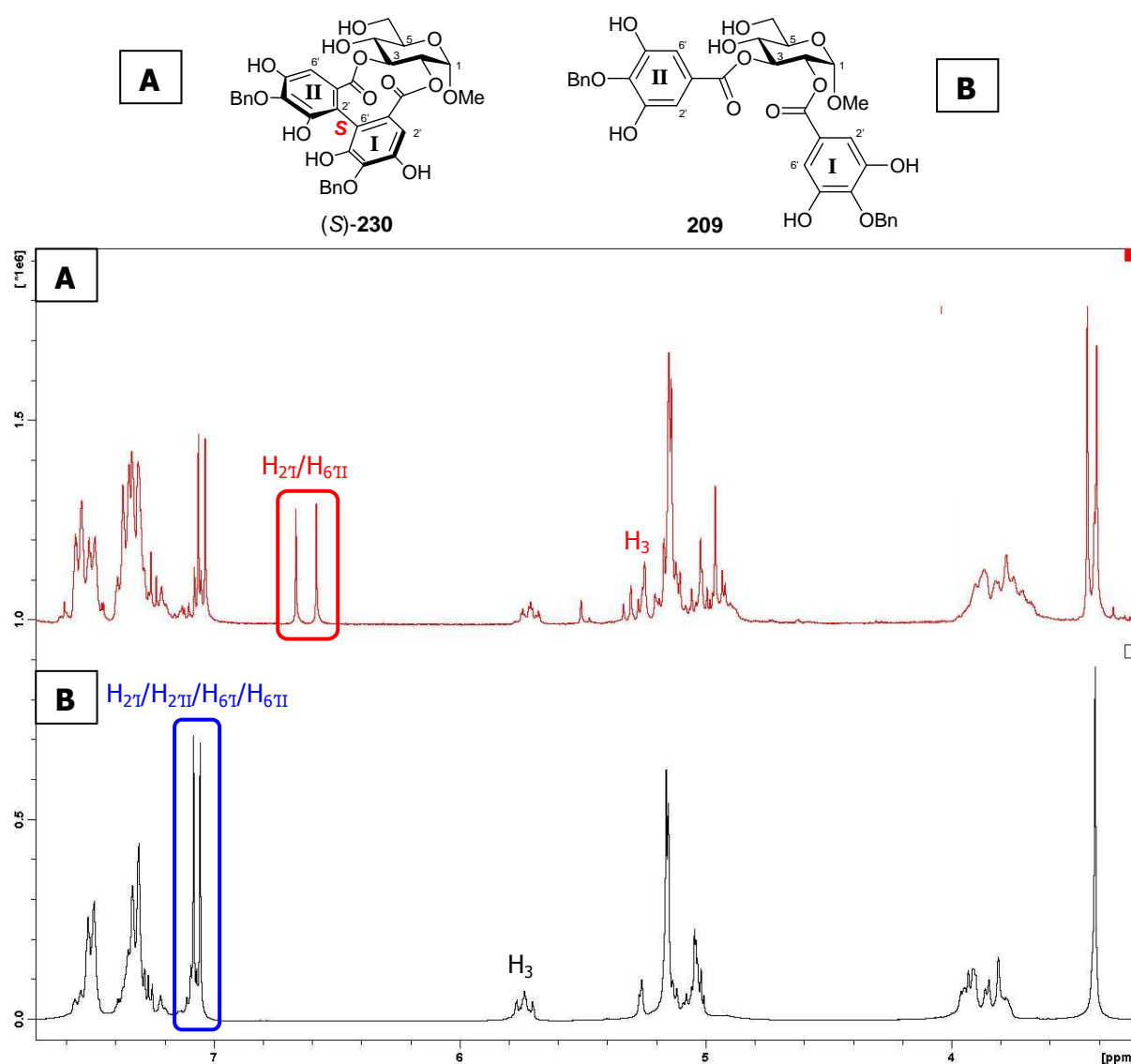


Schéma 67. Couplage au cuivre du composé 209

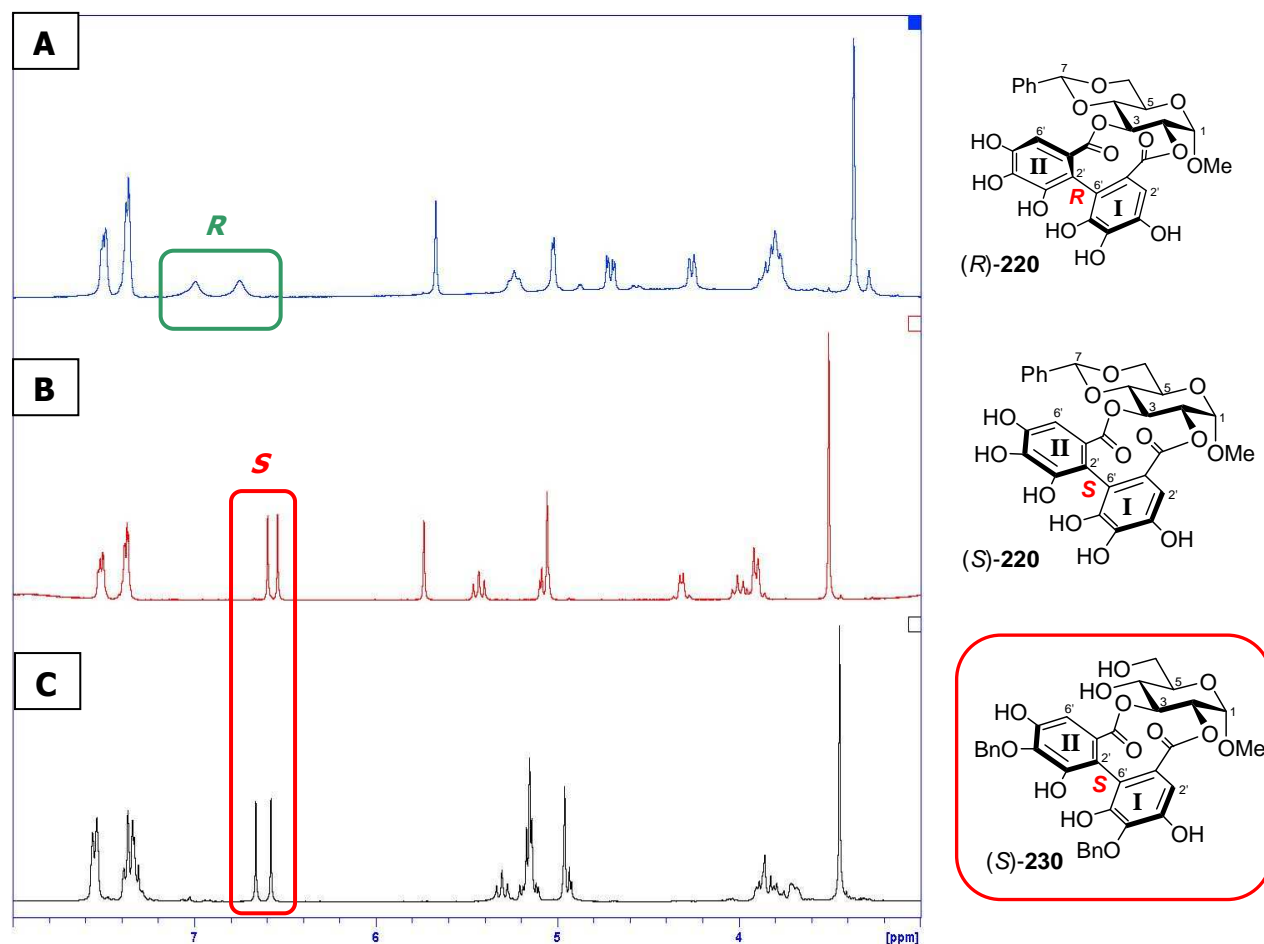
L'architecture **C** souhaitée a pu être obtenue avec ce modèle *para*-benzylé après 30 minutes de réaction. Le spectre RMN ^1H du brut de réaction associé à celui du produit de départ **209** est représenté dans la Figure 36.

Figure 36. Spectres RMN ^1H des composés 209 et (S)-230

D'après ce spectre, le composé de départ **209** n'est pas entièrement consommé et un ratio de 1:1 avec le composé voulu (*S*)-**230** est obtenu. Ce ratio est calculé à partir des intégrations des signaux des protons aromatiques des unités galloyles (correspondant à 4H pour le produit de départ **209** et 2H pour le produit attendu (*S*)-**230**). Une autre caractéristique du composé (*S*)-**230** couplé est le blindage du signal (triplet) correspondant au H₃ du sucre (5.76 ppm pour **209** ; 5.31 ppm pour (*S*)-**230**).

Un avantage des composés *para*-protégés **D**₄ est qu'ils sont moins polaires que les composés poly-hydroxylés **D**₅. Nous pouvons ainsi les purifier sur colonne de silice en phase normale, plus faciles et plus rapides à mettre en œuvre que les purifications sur HPLC préparative. Ainsi, après purification sur colonne, le composé (*S*)-**230** a pu être isolé avec un rendement de 56% (92% basé sur la récupération du produit de départ).

Afin de vérifier l'atropoisomérisation obtenue lors du couplage, une comparaison de spectres RMN ¹H (présentée en Figure 37) a été effectuée avec les composés poly-hydroxylés couplés (*S*)-**220** et (*R*)-**220** précédemment synthétisés.



Spectre A : RMN ¹H (acétone-*d*₆) du composé (*R*)-**220**

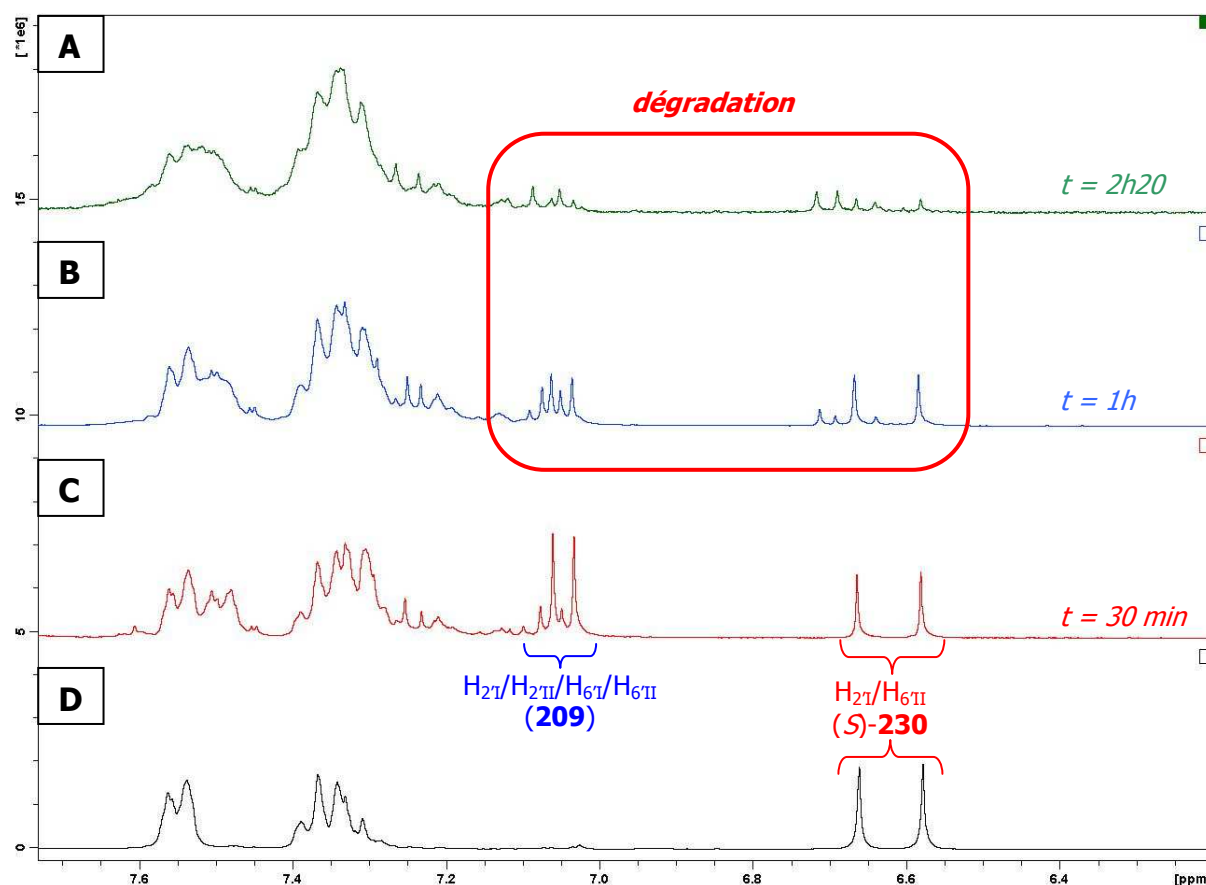
Spectre B : RMN ¹H (acétone-*d*₆) du composé (*S*)-**220**

Spectre C : RMN ¹H (acétone-*d*₆) du composé (*S*)-**230**, obtenu par couplage aux complexes cuivre-amine

Figure 37. Comparaison de spectres RMN ¹H entre composés *para*-benzylés et poly-hydroxylés

Remarquons que les protons aromatiques caractéristiques du produit couplé (*S*)-**230** apparaissent à des déplacements similaires de ceux du composé (*S*)-**220**, sous forme de deux singulets fins. Le composé (*R*)-**220** présente, quant à lui, des singulets larges pour ces deux protons. D'après ces informations, nous en avons déduit que le composé formé (*S*)-**230** était bien le composé d'atropoisomérisation *S*, ce qui confirme une nouvelle fois le postulat de Schmidt et Haslam.

Une étude a par la suite été réalisée afin d'optimiser la durée de cette réaction et le rendement. En effet, après 30 minutes de réaction, le ratio produit de départ **209** vs le composé couplé (*S*)-**230** est seulement de 1:1. La réaction a donc été conduite sur des durées plus longues afin de comparer au temps de 30 minutes. Les spectres RMN ^1H des bruts réactionnels pour les trois durées de réaction comparés au spectre du composé pur attendu sont présentés ci-après (Figure 38).



Spectre A : RMN ^1H (acétone- d_6) du composé brut obtenu après 2h20 de réaction

Spectre B : RMN ^1H (acétone- d_6) du composé brut obtenu après 1h de réaction

Spectre C : RMN ^1H (acétone- d_6) du composé brut obtenu après 30 min de réaction

Spectre D : RMN ^1H (acétone- d_6) du composé (*S*)-**230** pur obtenu par purification du brut (30 min de réaction)

Figure 38. Spectres RMN ^1H (région des protons aromatiques) des bruts de réaction pour des temps de réaction de 30 min, 1h et 2h20

Après 1h de réaction, le produit de départ **209** n'est pas entièrement consommé mais d'autres composés commencent à se former. Après 2h20, le produit de départ est presque

totalemment consommé mais les produits secondaires deviennent majoritaires. Ces produits secondaires peuvent être dus soit à de la dégradation, soit à de la polymérisation (nos composés comportant de nombreuses fonctions phénols) ou encore à des réactions de couplage intermoléculaire. Cette dernière proposition semble la plus probable au vu des travaux de Yamada qui ont montré que l'on pouvait obtenir des téraryles par couplage intermoléculaire (Schéma 64). Nous avons donc évalué le temps idéal de réaction entre 30 et 45 minutes mais il faut tenir compte de la quantité de composé de départ **209** engagée dans l'oxydation pour évaluer correctement la durée de réaction.

III.3.4. Couplage du composé **210a** ($R_1 = \beta\text{-}o\text{NO}_2\text{Bn}$)

Dans l'optique de la synthèse totale, ces conditions de couplage oxydant ont alors été appliquées au substrat **210a**, porteur d'un groupement *o*-nitrobenzyle en position anomérique, clivable par photolyse après le couplage (Schéma 68).

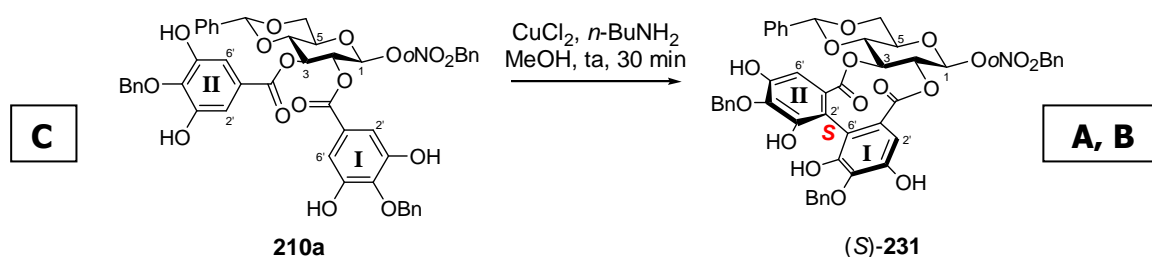
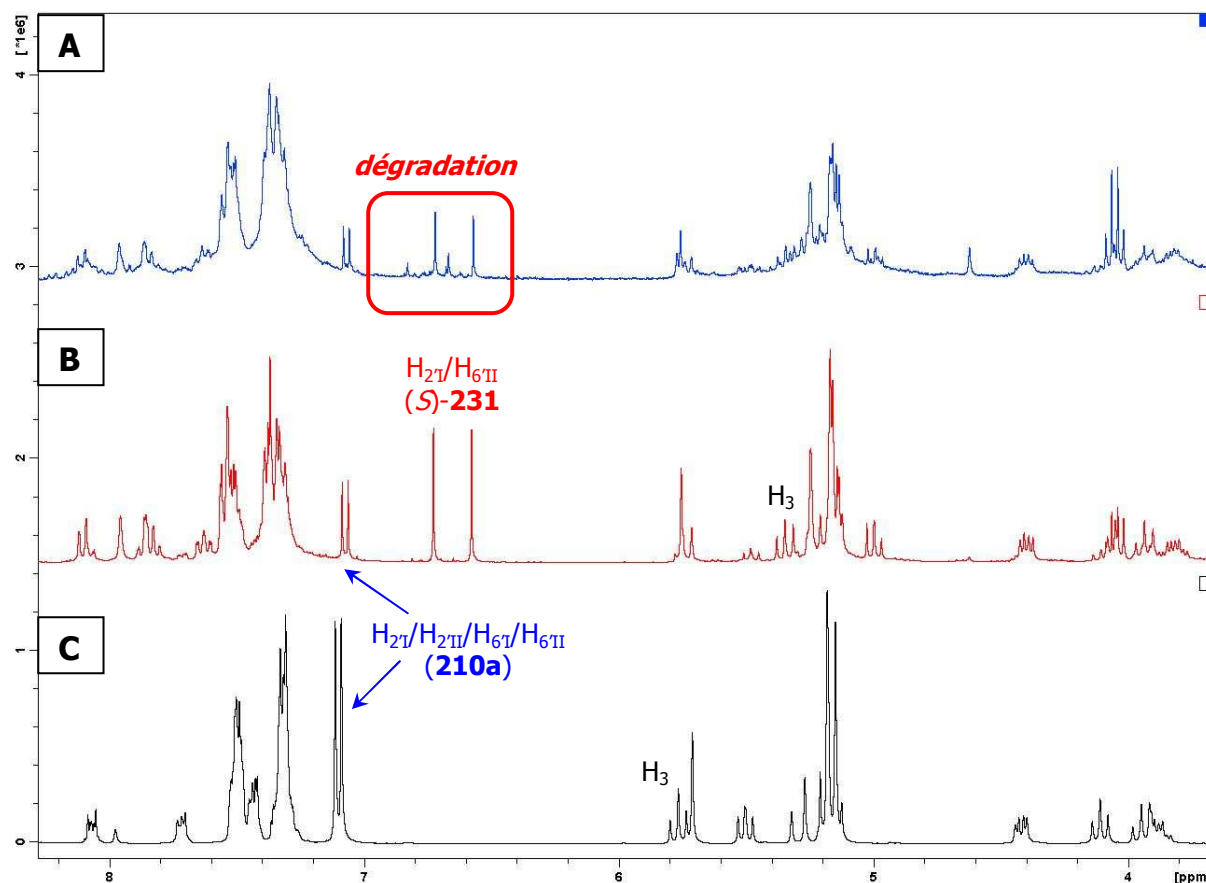


Schéma 68. Couplage au cuivre du composé **210a**

D'après les spectres RMN ^1H (Figure 39), après 30 minutes de réaction, le composé de départ **210a** est toujours présent avec un ratio de 0.38:1 avec le composé voulu (*S*)-**231** mais si le temps de réaction est étendu à 1h, comme dans le cas précédent, des produits secondaires se forment (dégradation et/ou réactions intermoléculaires). Il est tout de même important de noter que le ratio **210a**:(*S*)-**231** est bien supérieur au ratio **209**:(*S*)-**230** après le même temps de réaction (0.38:1 vs 1:1).

Les deux singulets des protons aromatiques des unités galloyles ($2'_I$ et $6'_{II}$) sont tout aussi caractéristiques de l'atropoisomère *S* dans ce cas. De plus, le blindage du triplet correspondant au H_3 du sucre est également largement visible (5.77 ppm pour **210a** ; 5.34 ppm pour (*S*)-**231**).



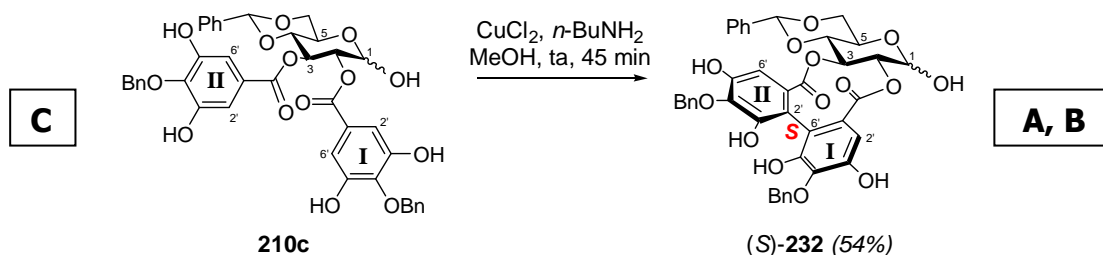
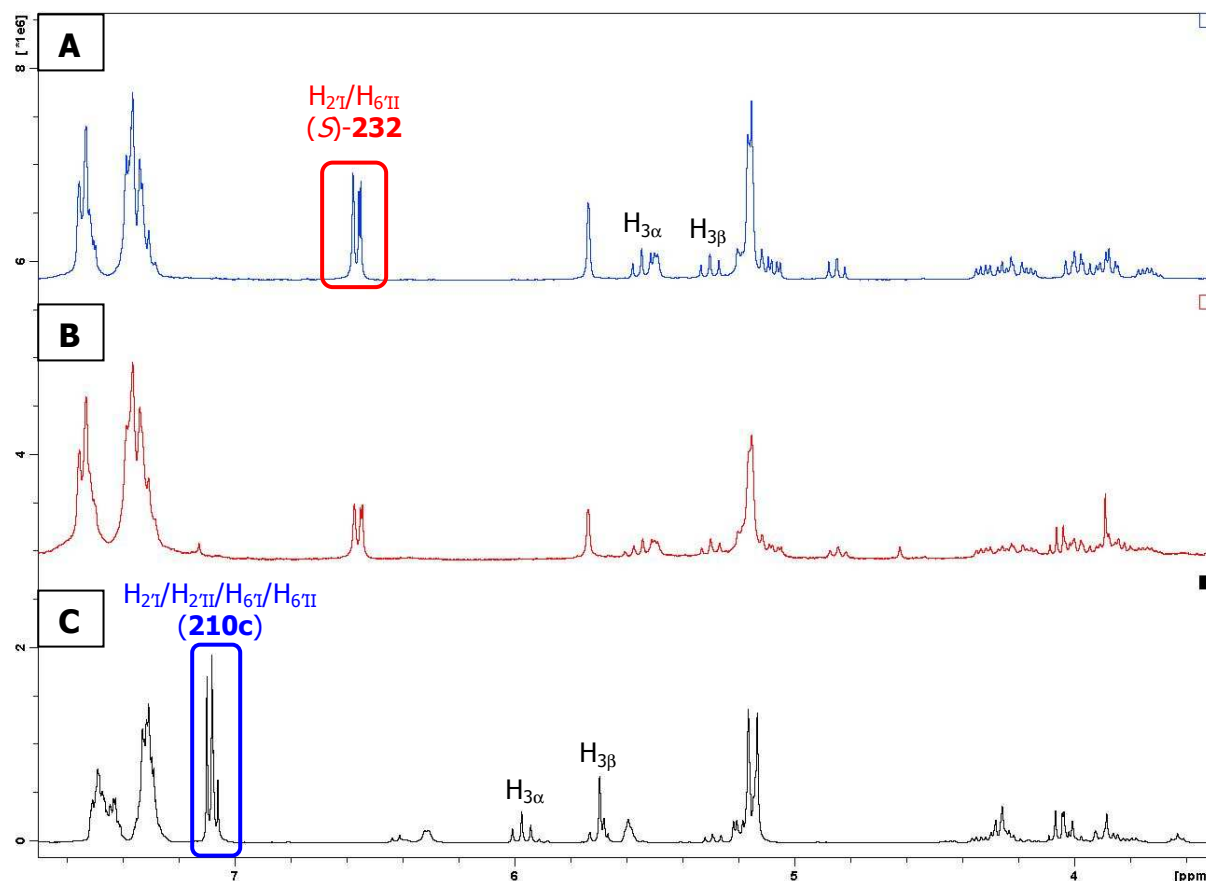
Spectre A : RMN ^1H (acétone- d_6) du composé brut obtenu après 1h de réaction
 Spectre B : RMN ^1H (acétone- d_6) du composé brut obtenu après 30 min de réaction
 Spectre C : RMN ^1H (acétone- d_6) du composé de départ **210a**

Figure 39. Spectres RMN ^1H du composé **210a et des bruts de réaction pour des temps de 30 min et 1h**

Par contre, la purification sur colonne s'est avérée impossible dans ce cas car les deux produits **210a** et (*S*)-**231** possèdent exactement le même rapport frontal (*i.e.* $R_f = 0.57$; éluant : cyclohexane:AcOEt = 1:1). Une acquisition HPLC analytique en phase inverse (C_{18}) a été réalisée afin de montrer la possibilité d'une séparation par HPLC préparative, mais même après plusieurs essais de gradients, une bonne séparation des deux composés **210a** et (*S*)-**231** n'a pas pu être obtenue.

III.3.5. Couplage du composé **210c** ($R_1 = \alpha, \beta\text{-OH}$)

Il a donc finalement été envisagé de tester ces conditions de couplage sur le sucre réducteur **210c** (groupement *o*-nitrobenzyle déprotégé) dans l'espoir que le composé de départ et le composé couplé attendu n'aient pas le même rapport frontal (Schéma 69).

Schéma 69. Couplage au cuivre du composé **210c**

Spectre A : RMN ^1H (acétone- d_6) du composé (S)-**232** pur obtenu après purification par chromatographie sur colonne

Spectre B : RMN ^1H (acétone- d_6) du composé brut obtenu après 45 min de réaction

Spectre C : RMN ^1H (acétone- d_6) du composé de départ **210c**

Figure 40. Spectres RMN ^1H des composés **210c** et (S)-**232**

D'après les spectres RMN ^1H (Figure 40), après 45 minutes de réaction, la réaction est cette fois-ci complète car il ne reste aucune trace de produit de départ **210c** dans le brut de réaction ! La réaction a également été tentée en 30 minutes, et dans ce cas, elle n'est pas complète mais les produits **210c** et (S)-**232** n'ayant pas le même R_f sont donc séparables par purification sur colonne de silice.

Les singulets des protons aromatiques des unités galloyles ($2'_I$ et $6''_I$) sont également caractéristiques du composé *S* dans ce cas. Le blindage du triplet correspondant au H_3 du sucre (formes α et β) est également visible (5.98 ppm (α) et 5.70 ppm (β) pour **210c** ; 5.56 ppm (α) et 5.31 ppm (β) pour (S)-**232**).

Après purification sur colonne de silice, le rendement est de 54%, bien que le spectre RMN ^1H du brut soit plutôt propre. Cette perte de rendement s'explique par :

- la perte de masse s'effectuant pendant le traitement car des spectres RMN ^1H du brut ont été réalisés avec présence en quantité connue d'un étalon interne (hexaméthylbenzène, $d = 2.18$ ppm intégrant pour 18H) et ont montré un rendement calculé de 60% dans le meilleur des cas. Des conditions inertes drastiques n'ont pas donné de meilleurs résultats.
- une dégradation sur silice (une partie du produit reste fixée en tête de colonne). Une purification sur silice préalablement neutralisée n'a pas donné de meilleurs résultats.

En conclusion de ce chapitre, après de nombreux essais, nous avons pu mettre au point l'étape de couplage biarylique oxydant. L'*o*-chloranil ne permettant d'aboutir qu'à un composé couplé **C** non déprotégeable en position anomérique ($R_1 = \alpha\text{-Me}$), c'est la méthodologie impliquant des complexes de cuivre-amine qui a été retenue. Cette méthode a en effet permis de synthétiser l'architecture **C** sans groupement R_1 attendue. Elle peut être, de plus, tout à fait transposable à la construction de l'unité (*S,S*)-NHTP de la vescaline **31**. L'intermédiaire **C** synthétisé étant déjà déprotégé en position anomérique, la deuxième étape clé selon la voie I de cette synthèse, *i.e.* la *C*-arylglicosidation, peut être directement réalisée sur ce composé. Le chapitre suivant est consacré à la présentation de cette deuxième étape clé.

Chapitre IV.
Etape de *C*-arylglycosidation

Depuis l'élucidation structurale des premiers ellagitannins C-arylglicosidiques en 1967,^{67,71} l'isolation et la caractérisation de nouveaux produits naturels appartenant à cette sous-classe d'ellagitannins (type II+) mais aussi l'élucidation des voies biosynthétiques impliquées n'ont cessé d'évoluer.

Malgré l'essor de ces études au cours des dernières années, les seuls travaux publiés à ce jour sur leur synthèse sont ceux de Tanaka.¹³⁰ Son équipe a en effet réalisé l'hémisynthèse de la casuariine (**28**) et de son épimère en C₁ (**159**) à partir de la pédunculagine (**20**) (cf Chapitre I, § I.3.5., Schéma 26).

Le mécanisme proposé pour cette transformation est de nouveau présenté dans le Schéma 70. Les conditions très faiblement basiques à chaud entraînent un équilibre entre forme cyclique (**20**) et forme ouverte (**158**) de l'unité glucose pour mener ensuite à l'attaque nucléophile du carbone C_{2'} du cycle pyrogallol (partie intégrante de l'unité 2,3-HHBP) sur l'aldéhyde en C₁.

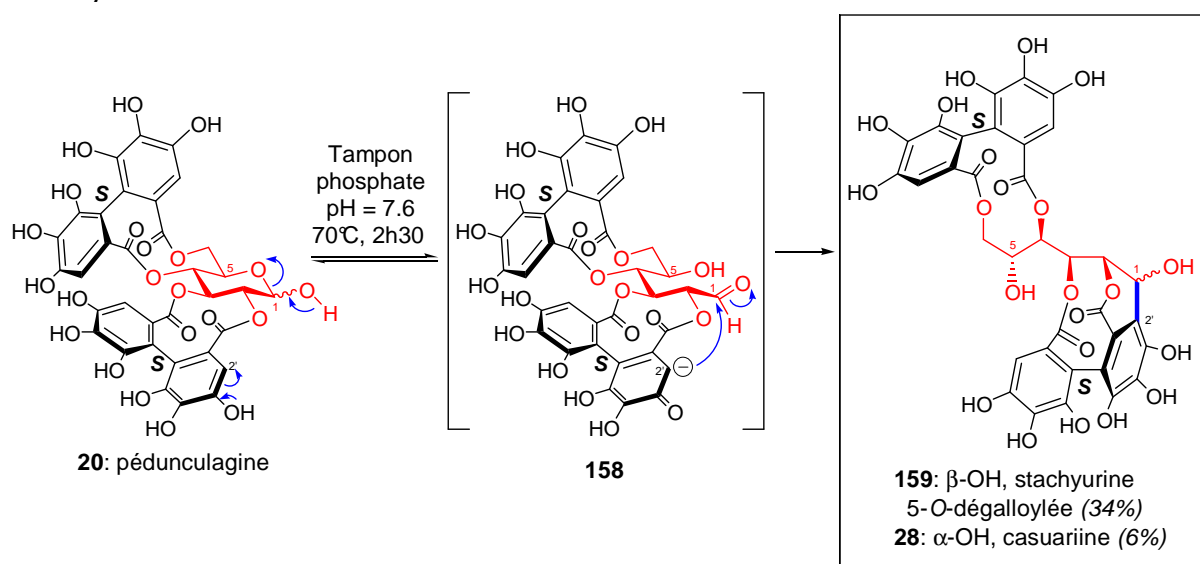


Schéma 70. Formation du lien C-arylglicosidique en hémisynthèse par Tanaka

La prédominance de la stachyurine 5-O-dégalloylée (**159**) est certainement due à l'attaque du nucléophile par la face α de l'unité glucose. Comme l'épimérisation des ellagitannins C-arylglicosidiques en position anomère est possible dans l'eau,^{60,67} la casuariine **28** a pu se former à partir de **159**. Notons que le composé **20** hydrolysé en positions 4,6- fut également isolé dans ces conditions avec un rendement de 30%.

Ainsi, les deux étapes à considérer pour réaliser la liaison C-arylglicosidique sont :

- (i) l'ouverture du glucopyranose par mutarotation
- (ii) l'addition nucléophile intramolécule sur l'aldéhyde formé

IV.1. Les deux étapes de la C-arylglicosidation

IV.1.1. Le phénomène de mutarotation

Les aldéhydes et les cétones peuvent former des hémiacétals par addition nucléophile rapide et réversible d'alcools. Si les fonctions carbonyle et hydroxyle font partie de la même entité, l'addition nucléophile mène à la formation d'hémiacétals cycliques. Les cycles hémiacétaliques à 5 ou 6 chaînons sont particulièrement stables. Ainsi, chez les oses, bien que la forme cyclique soit la plus favorable, ils sont en permanence en équilibre avec leur forme ouverte (ou linéaire), résultant du clivage de la liaison C₁-O (Schéma 71, exemple du D-glucose). Lorsque la liaison hémiacétale est formée (fermeture du cycle), le groupe hydroxyle a la possibilité d'attaquer d'un côté ou de l'autre du carbone du groupement aldéhyde et génère ainsi un nouveau centre de chiralité. Les deux diastéréoisomères formés sont appelés anomères et le côté de l'attaque décide si l'anomère formé est α ou β .

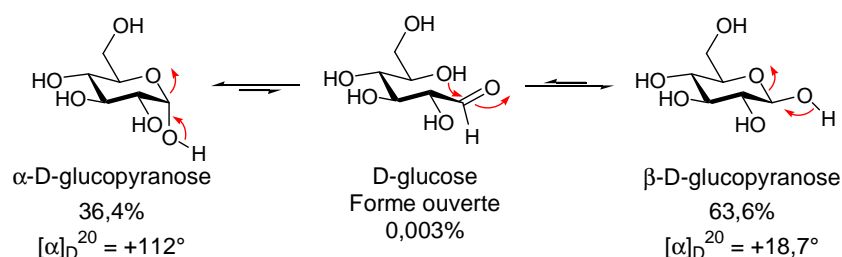


Schéma 71. Mutarotation du D-glucose

Ces formes α et β peuvent être cristallisées et sont stables à l'état solide. Dissoutes dans une solution aqueuse, ces formes sont interconvertibles *via* la forme ouverte et, à l'équilibre, les deux anomères sont présents selon un ratio bien défini. Ce phénomène, appelé mutarotation, se traduit par un pouvoir rotatoire stabilisé qui représente la moyenne pondérée des pouvoirs rotatoires propres aux anomères respectifs ($[\alpha]_D^{20} = +52,7^\circ$ dans le cas du D-glucose).²⁰⁶

Bien que cet équilibre est possible en solution neutre, l'interconversion des anomères α et β peut être catalysée par un milieu acide ou basique (la catalyse basique est généralement plus efficace). La température joue également son rôle car une élévation de 10°C permet de multiplier la vitesse d'interconversion par un facteur voisin de 2,5 dans le cas du D-glucose.²⁰⁷

IV.1.2. La réaction d'aldolisation

L'aldolisation est une réaction de formation de liaisons carbone-carbone qui implique généralement l'addition nucléophile d'un énolate (donneur) sur un aldéhyde (accepteur), pour former une β -hydroxycétone ou aldol. Cette réaction est généralement catalysée par un milieu basique, la nucléophilie de l'énol étant bien plus accentuée dans ces conditions (formation d'un énolate). Cependant, la catalyse acide est également possible et consiste en l'activation du carbone de la fonction carbonyle, devenant plus électrophile après protonation de l'oxygène (Schéma 72).

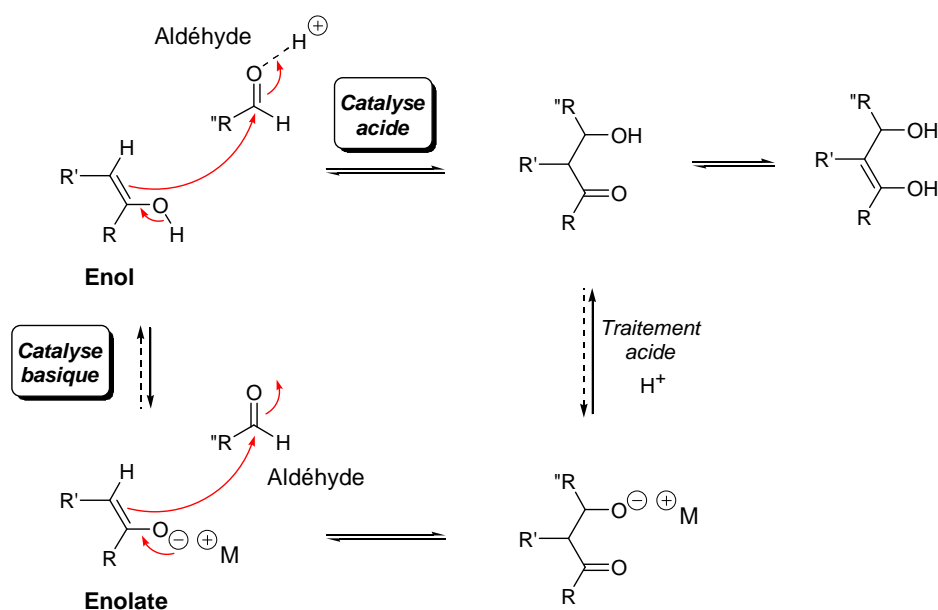


Schéma 72. Mécanisme de l'aldolisation

Bien que les aldolisations soient généralement quasi complètes, ces réactions ne sont pas irréversibles, puisque le traitement des aldols en milieu basique fort peut donner lieu à la réaction inverse.

La réussite de cette C-arylglicosidation nécessite de se placer dans des conditions favorisant la mutarotation de l'architecture sucrée suivie d'une aldolisation entre les carbones C₁ et C_{2T}. Ce chapitre sera dédié aux stratégies envisagées pour la formation de la liaison C-arylglicosidique selon les voies I et II sur les composés poly-hydroxylés (**181c** et (*S*)-**219**) et *para*-benzylés (**210c** et (*S*)-**232**) (Schéma 73). Pour rappel, une différence de réactivité est tout de même attendue entre les composés couplés (présence d'une unité HHBP) et non couplés (présence de deux galloyles) quant au schéma biosynthétique proposé lors du chapitre I (Schéma 3, § 1.2.3.). Nos essais ont tout de même été réalisés selon les deux voies (I et II) afin de vérifier le bien-fondé de l'ordre des séquences (couplage biarylique – création de la liaison C-arylglicosidique).

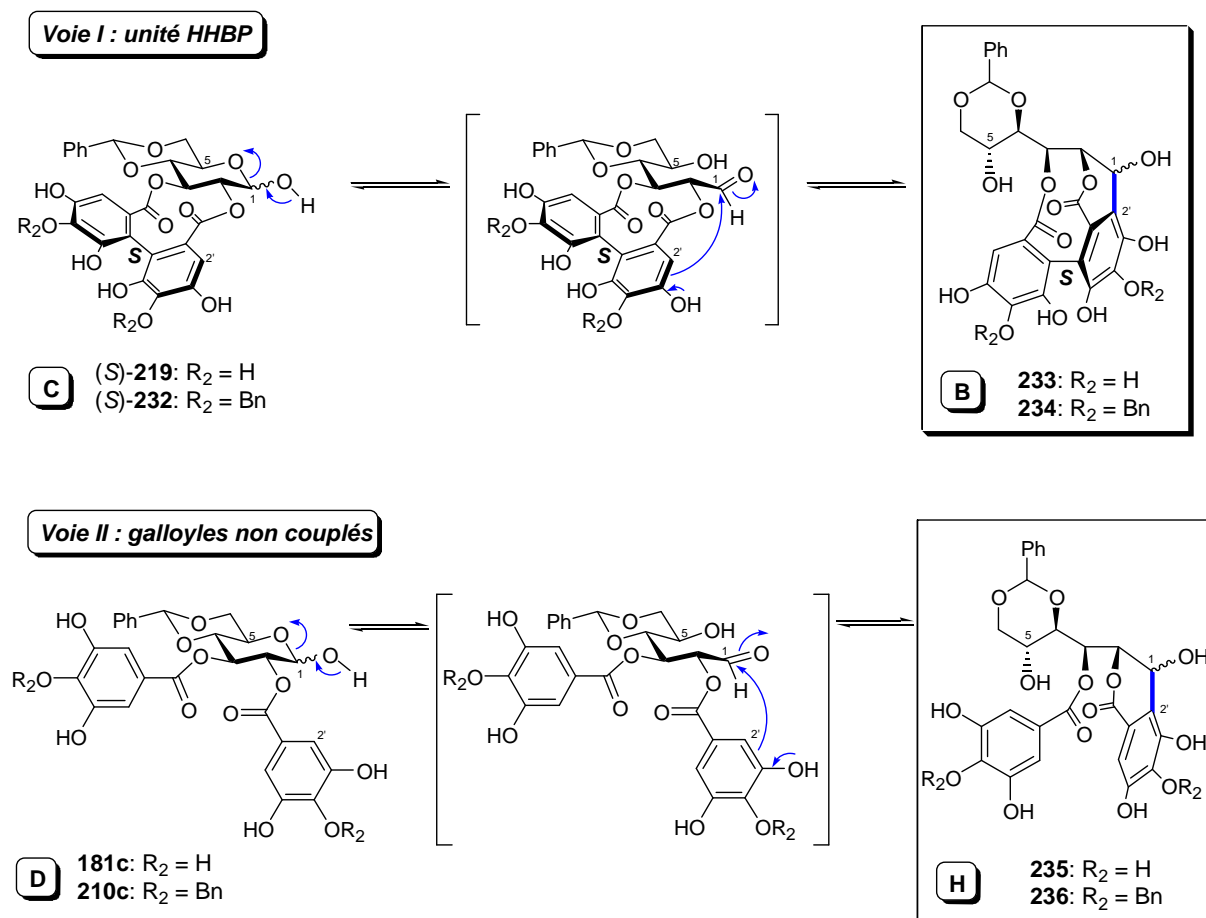


Schéma 73. Etape de C-arylglicosidation selon les voies I et II

Les travaux en version poly-hydroxylée (sur les composés **181c** et (S)-**219** porteurs d'un groupement R₁ = benzylidène ainsi que sur **185e** et (S)-**218** porteurs d'un groupement R₁ = DTBS) ont été réalisés au laboratoire par Anna Natangelo, dans le cadre d'une thèse en cotutelle avec l'Université de Ferrara (Italie). J'ai souhaité introduire certains de ses résultats à cette thèse car ce sont ces derniers (sur le composé (S)-**219** notamment) qui ont permis, avec sa collaboration, de mettre au point les conditions adéquates à la formation de la liaison C-arylglicosidique sur le composé (S)-**232**. Les modes opératoires ainsi que la caractérisation complète des composés synthétisés dans ce cadre n'apparaîtront donc pas dans la partie expérimentale (Chapitre V).

Dans un premier temps, nous détaillerons les premiers essais réalisés dans les conditions de Tanaka (tampon phosphate à pH = 7.5) sur les composés (S)-**218** et (S)-**219**. Puis nous aborderons les tentatives réalisées en milieu organique. Enfin, nous exposerons les conditions en milieu tampon phosphate qui nous ont permis de réaliser la liaison C-arylglicosidique sur les composés (S)-**219** puis (S)-**232** et la comparaison avec les résultats obtenus sur leurs versions non couplées (voie II), respectivement **181c** et **210c**.

IV.2. Premiers essais dans les conditions de Tanaka

La C-arylglicosidation a tout d'abord été tentée dans les conditions faiblement basiques en milieu aqueux décrites par le groupe de Tanaka sur les composés couplés (*S*)-**218** et (*S*)-**219** (Schéma 74).

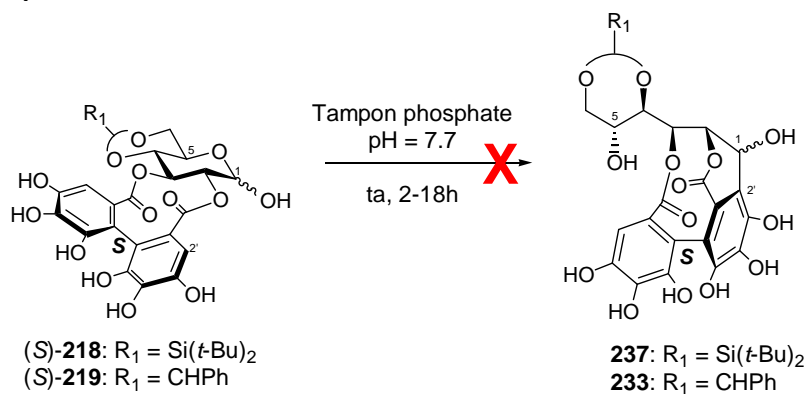
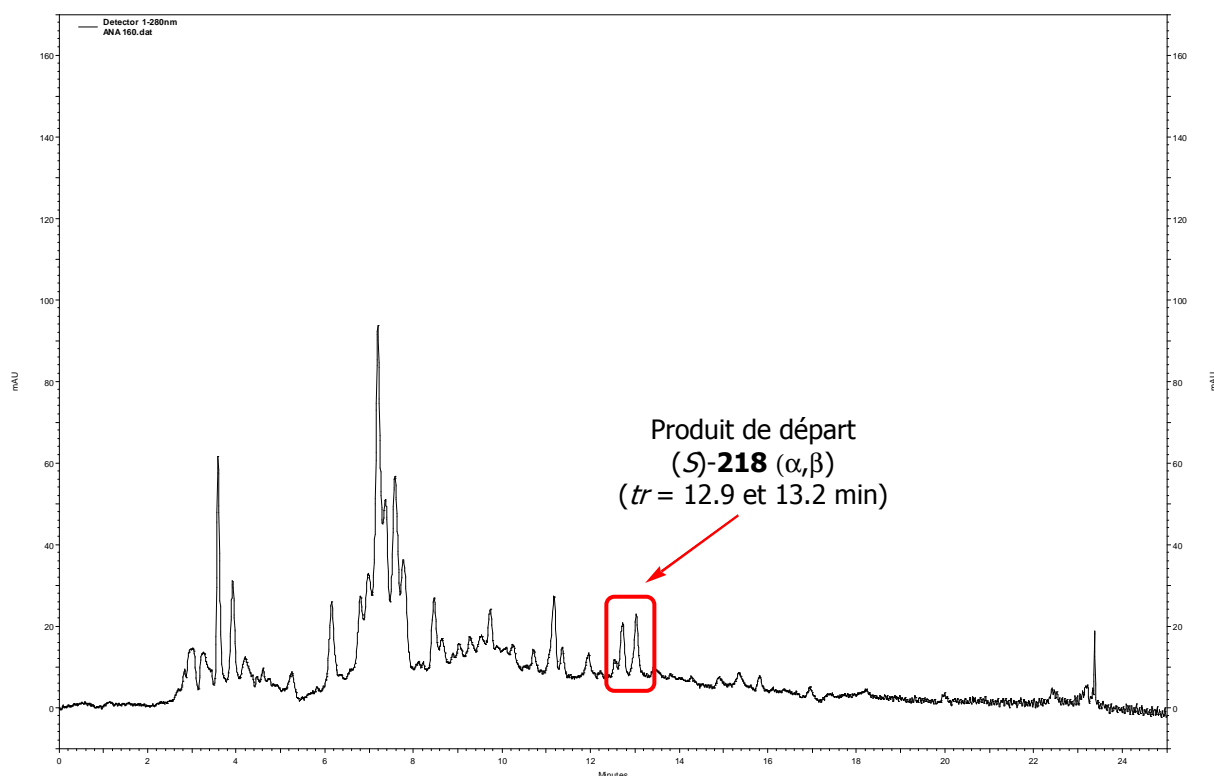


Schéma 74. Essai de C-arylglicosidation dans les conditions de Tanaka

Le substrat est solubilisé dans la solution tampon phosphate et le mélange réactionnel est agité à température ambiante. Plusieurs produits apparaissent dès 2h de réaction alors que le produit de départ n'est encore que très peu consommé. Après 18h de réaction, le produit de départ a quasi disparu mais ne laisse place qu'à un mélange complexe de produits (profil HPLC présenté en Figure 41), dérivant sûrement de la dégradation du substrat de départ.

Les ellagitannins étant connus pour s'oxyder facilement en conditions basiques,²⁰⁸ les mêmes conditions ont été reproduites sous atmosphère inerte parfaitement contrôlée mais aucune amélioration n'a été notée. Enfin, les mêmes essais réalisés à des températures variant de 50°C à 90°C ont fourni des résultats tout à fait similaires (mélanges complexes de produits).

Une différence de réactivité est observée entre les substrats (*S*)-**218** ou (*S*)-**219** et la pédunculagine **20**, substrat de départ dans le travail de Tanaka. En effet, même si les rendements obtenus par Tanaka restent modestes (40% de composé C-arylglicosidique au total), la présence d'une unité HHBP en positions 4,6- du glucose (au lieu d'un groupement benzylidène ou DTBS) semble avoir un effet stabilisant sur le substrat de départ évitant sa dégradation en milieu faiblement basique.



Colonne : Pursuit 5 C18 (250 x 4,6 mm), Solvants : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeCN + 0.1% HCOOH, Méthode : gradient de 30 à 100% de B en 25 min, Débit : 1mL/min, Détection UV : 280nm.

Figure 41. Profil HPLC des conditions de Tanaka appliquées au composé (S)-218 après 18h de réaction à température ambiante

Un profil HPLC quasi identique a été obtenu lorsque la réaction fut tentée dans l'eau avec ajout de carbonate de sodium (pH = 7-8) à température ambiante. La conversion du produit de départ est dans ce cas encore plus lente.

Ayant à l'esprit le mécanisme proposé par le groupe de Tanaka, la réaction de C-arylglicosidation a été tentée sur les mêmes substrats (S)-218 et (S)-219 en milieu organique par action de différentes bases organiques ou inorganiques de force variées.

IV.3. Tentatives en milieu organique

Les bases organiques ont été choisies sur la base de leurs pKa respectifs (Tableau 6). Les bases azotées ont été utilisées avec ou sans solvant (THF) et le *tert*-butylate de potassium (*t*-BuOK) a été utilisé dans le *tert*-butanol.

Bases organiques	pK _a (acidité dans le DMSO) ^a
Pyridine	5
NEt ₃	9-10
DBU	11-12
<i>t</i> -BuOK	20

^a <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>

Tableau 6. Table de pK_a des bases utilisées pour la C-arylglicosidation en milieu organique

Les bases inorganiques utilisées (Li₂CO₃, K₂CO₃ et Cs₂CO₃) sont des carbonates (pK_a proche de 10) de différents cations qui ont été choisis afin d'étudier l'effet de la coordination entre les cations alcalins et l'oxygène de la fonction carbonyle de la forme aldéhydique des substrats de départ. Les réactions ont été conduites dans des solvants polaires comme l'acétone ou le trifluoroéthanol, dans lesquels l'ouverture du sucre par mutarotation est favorisée.

Un nombre important d'essais a été réalisé (tant sur la voie I que sur la voie II) mais la formation de la liaison C-arylglicosidique en milieu organique basique n'a pas été observée. Le composé de départ n'est pas consommé en présence de bases faibles (même après 10 jours de réaction) et se dégrade en présence de bases fortes (menant à un mélange complexe de produits).

IV.4. C-arylglicosidation en milieu aqueux acide

Les essais en milieu organique n'ayant pas donné de résultats satisfaisants, nous avons souhaité revenir aux conditions aqueuses décrites par Tanaka. En effet, l'ouverture du sucre par mutarotation pouvant être catalysée aussi bien en milieu basique qu'en milieu acide, l'utilisation d'une solution de tampon phosphate à pH légèrement inférieur à 7 a été tentée. Même si la nucléophilie de l'énol masqué par le cycle aromatique du galloyle est diminuée en milieu acide, la dégradation du produit de départ, observée dans les conditions légèrement basiques de Tanaka (pH = 7.5), devrait être évitée.

Par contre, la réaction secondaire de déprotection du groupement benzylidène, sensible aux conditions acides, peut concerner les composés (*S*)-**219** et (*S*)-**232**. C'est pourquoi le pH des solutions tampons a été choisi supérieur à 4.

IV.4.1. Sur le composé C poly-hydroxylé (*S*)-219 (voie I)

A. Mise au point des conditions

La première tentative fut accomplie sur le composé (*S*)-219 dans une solution de tampon phosphate à pH = 4 sous atmosphère d'argon et suivie par HPLC analytique (Schéma 75).

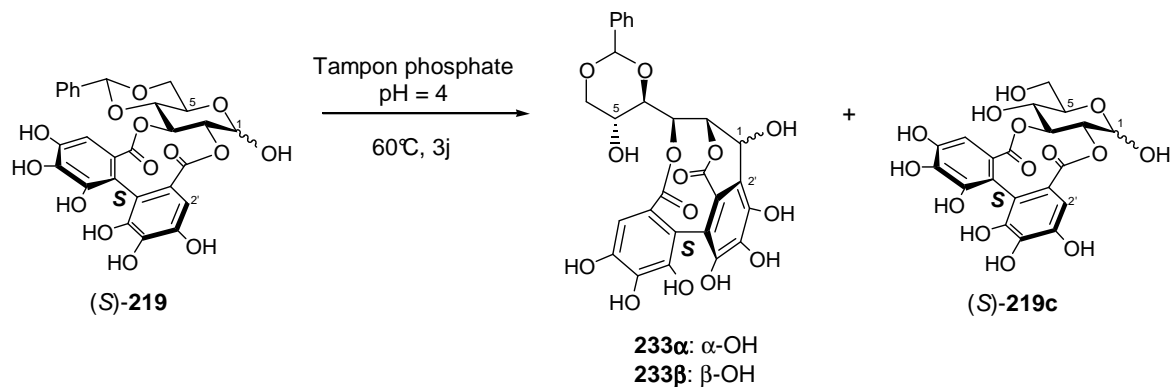
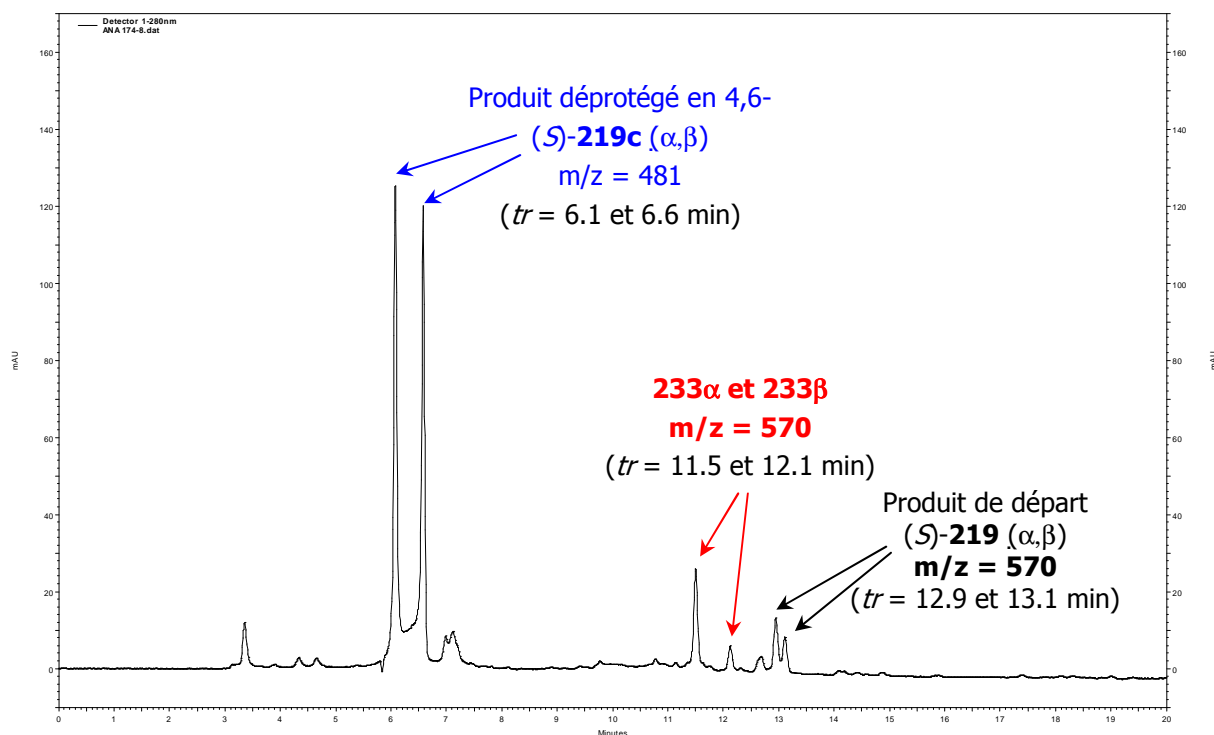


Schéma 75. C-arylglicosidation du composé poly-hydroxylé à pH = 4

Après 1h de réaction à 60°C, le chromatogramme HPLC montre la formation de quatre nouveaux produits. Après trois jours dans les mêmes conditions, les quatre nouveaux produits sont majoritaires (Figure 42), en présence d'une faible quantité de produit de départ non consommé, et leurs masses moléculaires (m/z) ont été obtenues par LC-MS.



Colonne : Pursuit 5 C18 (250 x 4,6 mm), Solvants : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeCN + 0.1% HCOOH, Méthode : gradient de 0 à 100% de B en 20 min, Débit : 1mL/min, Détection UV : 280nm.

Figure 42. Profil HPLC analytique de la C-arylglicosidation de (*S*)-219 conduite à pH = 4 après 3 jours de réaction

L'analyse LC-MS effectuée en mode négatif a montré, pour deux des produits nouveaux ($t_r = 11.5$ et 12.1 min) obtenus, la masse $m/z = 570$ (ion $[M-H]^-$), identique à celle du produit de départ et attendue pour les épimères C-arylglicosidiques **233 α** et **233 β** . Les deux autres produits ($t_r = 6.1$ et 6.6 min, de masse $m/z [M-H]^- = 481$) proviennent de l'hydrolyse prévisible en milieu acide du groupement $R_1 =$ benzylidène et correspondent aux deux anomères du composé (*S*)-**219c**.

Remarquons que le produit C-arylglicosidique sans groupement benzylidène n'est pas observé dans ces conditions. Ces résultats permettent d'affirmer que :

- (i) le composé (*S*)-**219c** ne s'engage pas dans la réaction de C-arylglicosidation
- (ii) les épimères **233 α** et **233 β** ne subissent pas la déprotection du groupement benzylidène

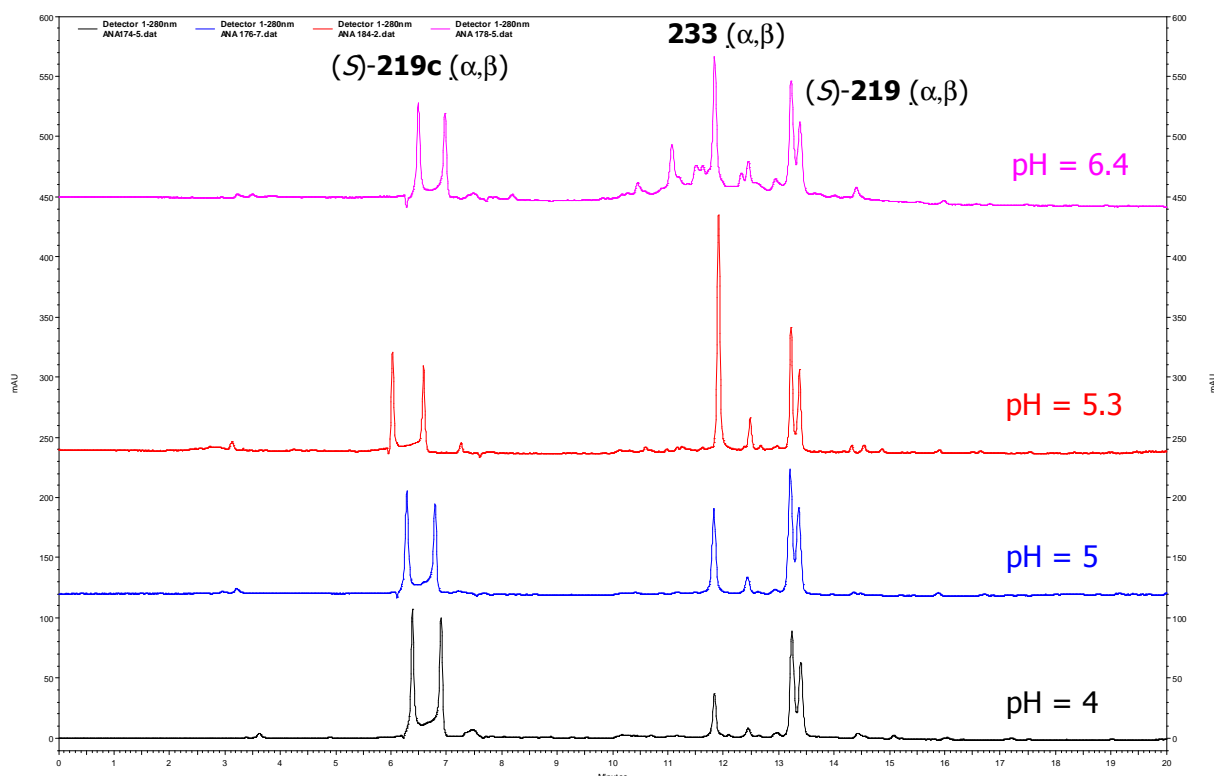
La présence du groupement $R_1 =$ benzylidène semble donc essentielle à la formation de liaison C-arylglicosidique car il doit induire une contrainte conformationnelle qui favorise la C-arylglicosidation. De plus, une fois la liaison C-arylglicosidique formée, les épimères semblent suffisamment stables vis-à-vis de la déprotection du benzylidène.

Notons également qu'un des deux épimères de **233** est majoritaire par rapport à l'autre. Ceci concorde avec les travaux de Tanaka, l'attaque nucléophile lors de la C-arylglicosidation étant préférentielle sur une des faces du sucre. Leur attribution, réalisée après purification, confirmera l'attaque préférentielle sur la face α .

Comme le montre le profil HPLC présenté en Figure 42, les deux épimères de (*S*)-**219c** sont majoritaires dans ces conditions. Ainsi, de nouveaux essais ont été conduits à différents pH, toujours en milieu acide mais supérieurs à 4, dans le but de limiter la réaction de déprotection du benzylidène (Figure 43).

Constatons que la variation du pH de la solution de tampon phosphate influe clairement sur la réaction de C-arylglicosidation. L'augmentation du pH jusqu'à 6 permet de limiter grandement la formation du composé déprotégé (*S*)-**219c** en faveur des épimères C-arylglicosidiques attendus (**233**). Par contre, à pH = 6, des produits de dégradation apparaissent dès deux heures de réaction. A pH = 5, il n'y a pas de dégradation observable mais la conversion du produit de départ est moins efficace et plus lente qu'à pH = 6. Par contre, la formation de la liaison C-arylglicosidique est plus favorisée qu'à pH = 4.

Le meilleur résultat a été obtenu à pH = 5.3 et c'est dans ces conditions que les produits ont été isolés et caractérisés après purification.



Colonne : Pursuit 5 C18 (250 x 4,6 mm), Solvants : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeCN + 0.1% HCOOH, Méthode : gradient de 0 à 100% de B en 20 min, Débit : 1mL/min, Détection UV : 280nm.

Figure 43. Profils HPLC obtenus à différentes valeurs de pH après 48h de réaction

B. Purification et isolation des composés C-arylglicosidiques

Après deux jours de réaction, pour assurer une bonne conversion du produit de départ, le mélange réactionnel est concentré sous vide et purifié par HPLC semi-préparative sur une colonne de phase inverse (Microsorb C18, 250 x 41.4 mm) :

- Eluants: A : H₂O + 0.1% HCOOH
 B : MeCN + 0.1% HCOOH
- Méthode : gradient de 10 à 30% de B en 25 min, débit de 20 mL/min

Après lyophilisation des fractions obtenues, les composés **233α**, **233β** et **(S)-219c** sont obtenus avec des rendements respectifs de 15%, 20% et 9% (l'attribution des épimères α et β sera détaillée dans le paragraphe suivant). Une partie du composé de départ n'ayant pas réagi (25%), les rendements de conversion en **233α** et **233β** (basés sur la récupération du produit de départ) sont de 27% et 20% respectivement.

Ces rendements ont été obtenus sur une quantité de produit de départ engagée de 20 mg et se sont avérés difficilement reproductibles lors des essais effectués à plus grande échelle. En effet, à partir de 300 mg de **(S)-219** engagés, l'étape de purification devient très longue (une injection maximale de 20 mg par run est nécessaire pour une bonne séparation) et le

volume d'éluants utilisé est très important. Cette longue étape de purification favorise ainsi la dégradation du mélange réactionnel et des produits purifiés.

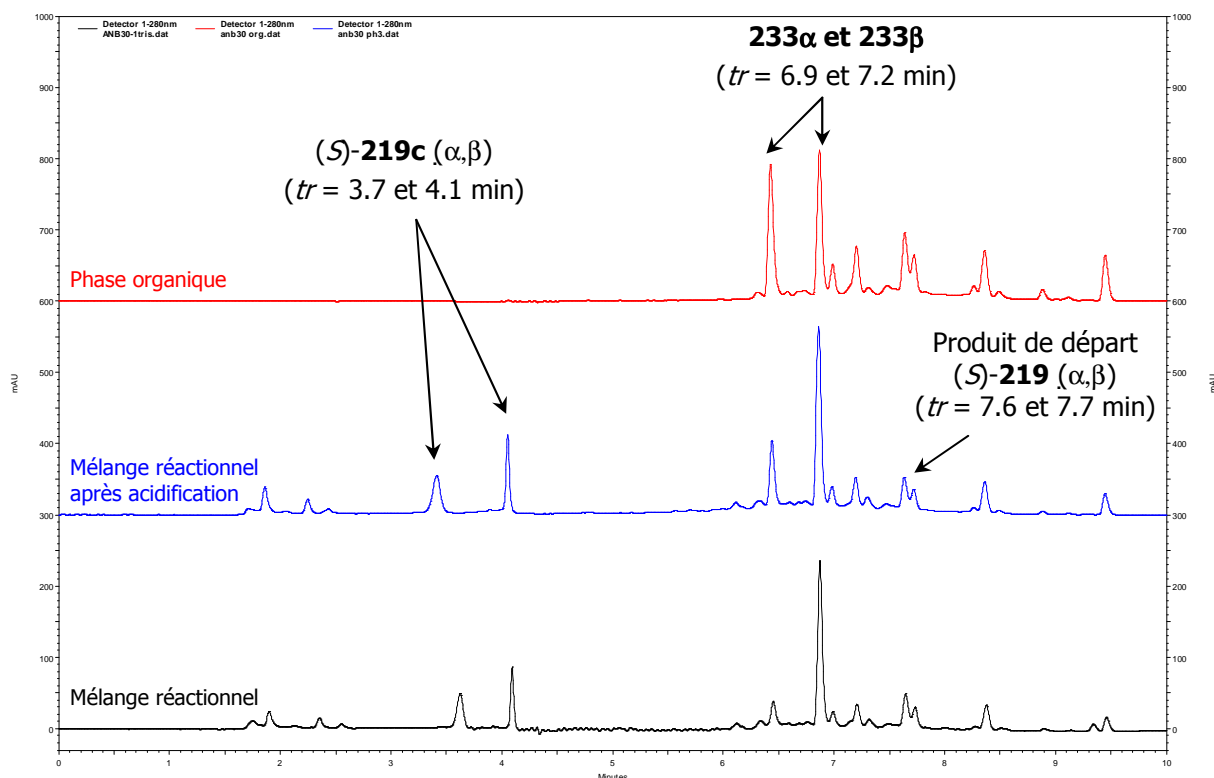
Deux traitements préliminaires ont tout d'abord été testés pour retirer les sels de phosphate afin de simplifier le mélange réactionnel avant purification sur HPLC semi-préparative :

- (i) Filtration sur gel de silice modifié (C_{18}) en phase inverse
- (ii) Extraction du mélange réactionnel avec un solvant organique

La filtration sur gel de silice modifié en C_{18} permet de supprimer efficacement les sels de phosphate du mélange réactionnel par élution à l'eau. Les produits de la réaction sont ensuite élués au méthanol. L'inconvénient de cette technique est que la masse de toutes les fractions récupérées n'excède pas 75% de la masse totale chargée sur la colonne C_{18} . La masse restante est dégradée et reste fixée au gel de silice.

L'extraction avec un solvant organique est donc apparue comme la meilleure solution. L'acétate d'éthyle fut choisi pour sa polarité élevée; de plus, les composés attendus y sont solubles. L'acidification jusqu'à $\text{pH} = 3$ du mélange réactionnel par ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (2M) est nécessaire pour une extraction efficace car elle permet d'assurer la protonation de toutes les fonctions phénols.

Le profil HPLC présenté en Figure 44 montre le suivi de l'extraction à l'acétate d'éthyle réalisé en fin de réaction.



Colonne : Pursuit 3 C18 (150 x 4,6 mm), Solvants : A : $\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{HCOOH}$, B : $\text{MeCN} + 0.1\% \text{HCOOH}$, Méthode : gradient de 0 à 100% de B en 10 min, Débit : 1mL/min, Détection UV : 280nm.

Figure 44. Suivi de l'extraction à l'acétate d'éthyle

L'acidification à pH = 3 ne provoque aucune évolution du mélange réactionnel (pas de changement de ratio et pas de dégradation observée). Après trois extractions successives à l'acétate d'éthyle, une petite quantité des épimères **233 α** et **233 β** attendus et la majorité du composé (*S*)-**219c** (quantité variable selon les extractions) restent en phase aqueuse. Mais la masse de brut réactionnel récupérée après concentration sous vide de la phase organique étant très proche de la masse de produit de départ engagé dans la réaction (dans le cas présenté en Figure 44 : 1.2 g récupérés pour 1.3 g engagés), la quasi-totalité des composés attendus ont été extraits et séparés des sels de phosphate.

Après évaporation complète de la phase organique, le brut réactionnel devient très difficile à solubiliser dans l'eau, éluant de départ de la HPLC semi-préparative, augmentant considérablement le nombre d'injections. Il est possible qu'une auto-association de ces dérivés de tannins très polaires entraîne la difficulté à les solubiliser aussi bien dans l'eau que dans les solvants organiques. Pour résoudre ce problème, après extraction à l'acétate d'éthyle, quelques millilitres d'eau sont ajoutés à la phase organique avant concentration sous vide et le brut réactionnel est récupéré en solution dans l'eau.

C. Caractérisation des épimères **233 α** et **233 β** C-arylglucosidiques

Les deux épimères **233 α** et **233 β** (Figure 45) ont été obtenus séparément après purification par HPLC semi-préparative. L'épimère minoritaire fut difficile à purifier efficacement car seules de faibles quantités ont été obtenues lors de chaque C-arylglicosidation. Seul le spectre RMN ^1H sera donc discuté.

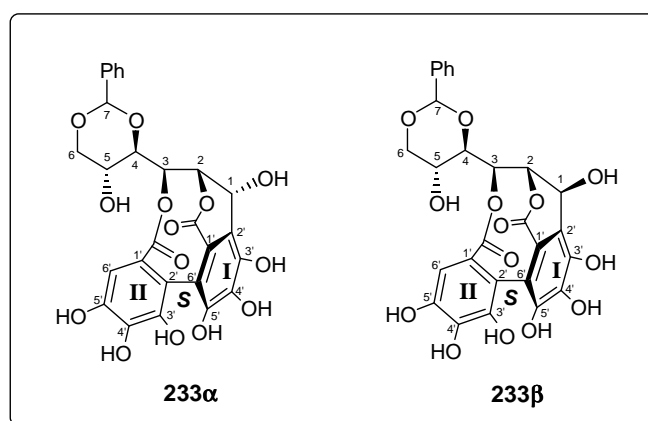


Figure 45. Structures des épimères **233 α** et **233 β**

Nous détaillerons les points importants qui ont permis de caractériser l'épimère majoritaire tout d'abord, suivi de l'épimère minoritaire. La configuration de leur carbone C₁ sera confirmée par comparaison avec les données de la vescaline (**31**) et de la castaline (**32**), obtenues dans l'équipe par hémisynthèse de la vescalagine (**29**) et de la castalagine (**30**) respectivement (cf § I.2.2.D).

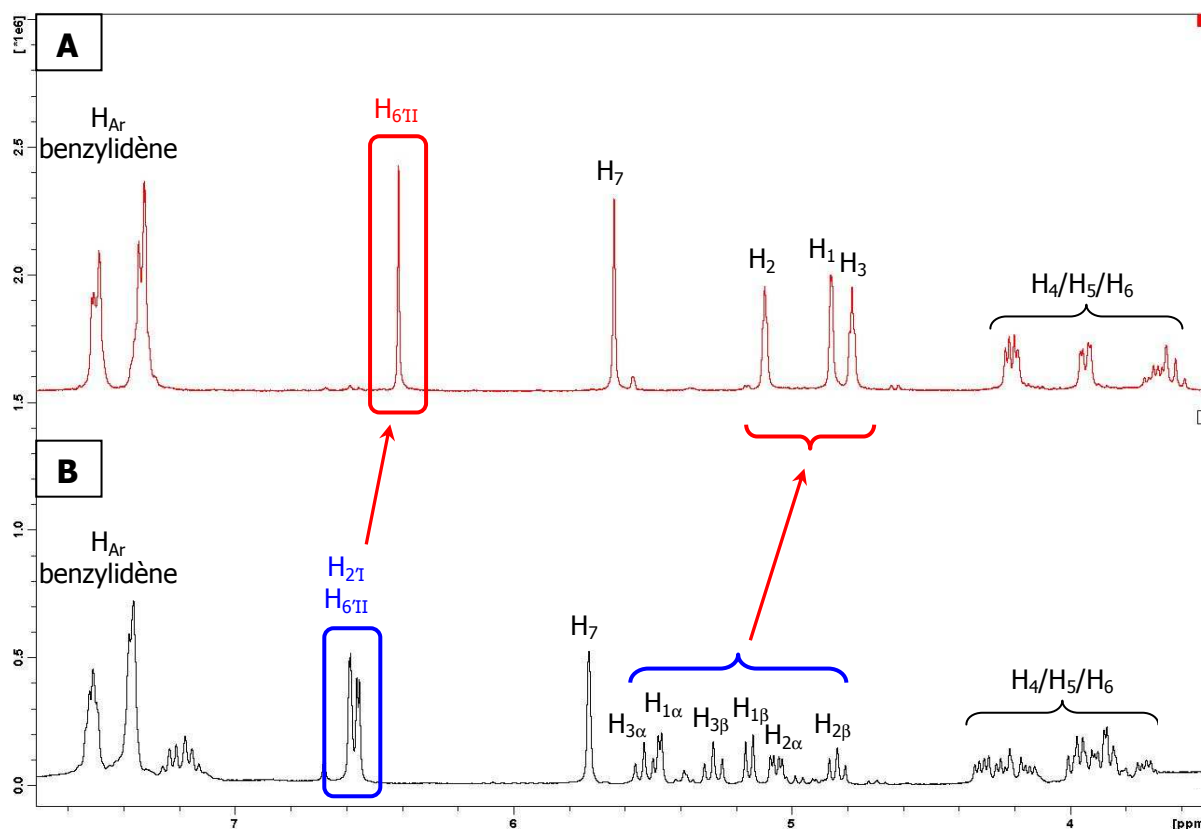
Pour plus de lisibilité, les spectres RMN ^1H et ^{13}C de l'épimère majoritaire sont disponibles en format paysage à l'Annexe 2 de ce manuscrit.

a. Caractérisation de l'épimère majoritaire

La formation de la nouvelle liaison carbone-carbone C-arylglicosidique a été confirmée par RMN sur la base de comparaisons avec les spectres ^1H et ^{13}C du produit de départ (*S*)-**219**. Les attributions de chaque atome ont été réalisées grâce à des expériences RMN bidimensionnelles COSY, HMQC et HMBC.

L'analyse de la RMN ^1H de l'épimère majoritaire conduit à deux informations importantes (Figure 46) :

- Un seul proton aromatique attribuable à l'unité HHBP ($\text{H}_{6\text{II}}$, encadré rouge) est visible à 6.43 ppm sous forme de singulet. Dans le spectre du composé de départ (*S*)-**219**, ces protons aromatiques intégrant pour 4H (2H pour l'anomère α et 2H pour le β) sortent sous la forme de 4 singulets entre 6.55 et 6.59 ppm (encadré bleu).
- Les signaux des protons H_1 , H_2 et H_3 du glucose sont blindés entre 4.77 et 5.10 ppm et leurs constantes de couplage sont comprises entre 2.1 et 2.8 Hz. Ces faibles constantes de couplages sont clairement différentes de celles observées dans un glucopyranose ($^3J = 8\text{-}9\text{ Hz}$ pour les protons $\text{H}_{1\beta}$, H_2 et H_3 et $^3J \approx 3.5\text{ Hz}$ pour $\text{H}_{1\alpha}$) et sont donc caractéristiques de l'ouverture de la chaîne sucrée.



Spectre A : RMN ^1H (acétone- d_6) de l'épimère majoritaire de **233**

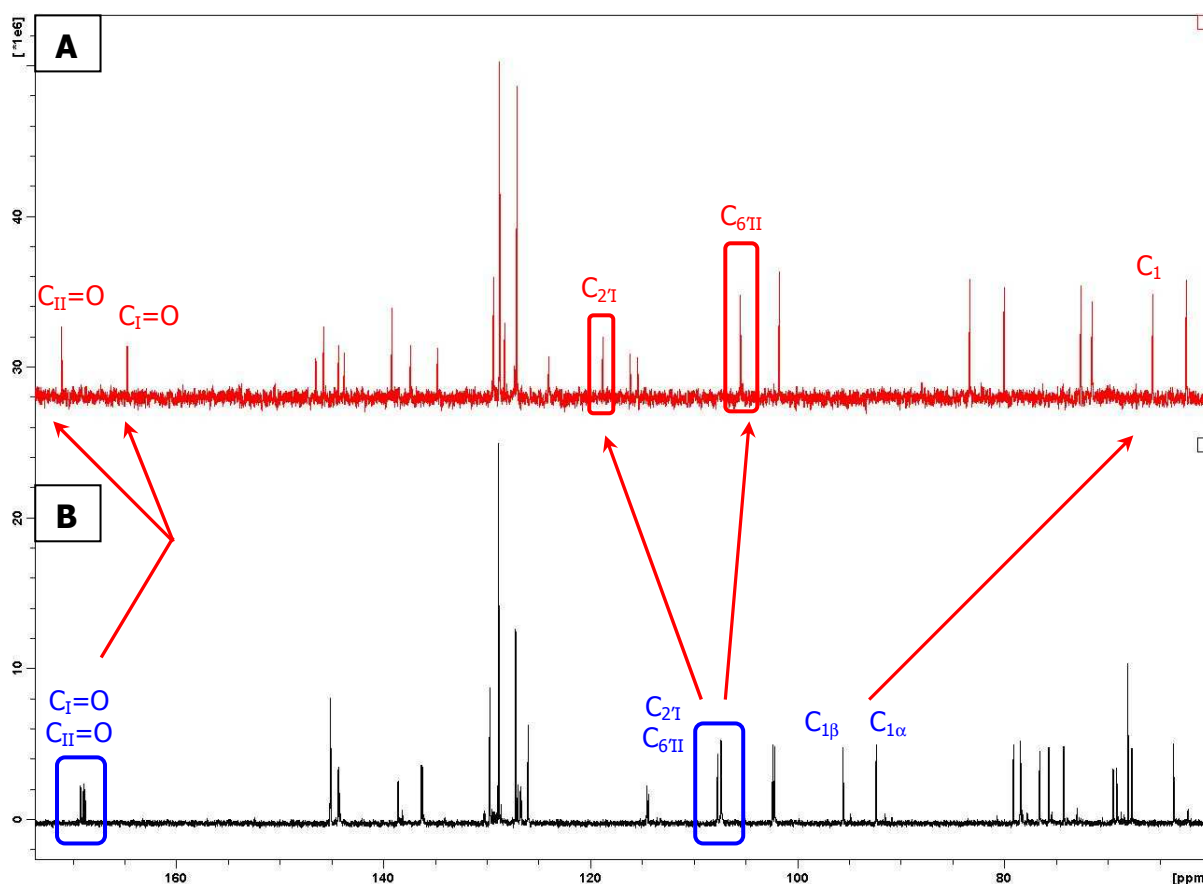
Spectre B : RMN ^1H (acétone- d_6) du produit de départ (*S*)-**219** (mélange d'anomères $\alpha:\beta = 1:1$)

Figure 46. Spectre RMN ^1H de l'épimère majoritaire superposé au produit de départ

Sur le spectre RMN ^{13}C (Figure 47), la présence de six carbones aliphatiques (entre 62.4 et 83.3 ppm) et l'absence de signal entre 92 et 96 ppm (déplacement caractéristique des carbones anomériques α et β d'un glucopyranose) indiquent que le composé **233** possède une chaîne glucose ouverte. Le blindage du signal du carbone anomérique (C_1) par rapport à ceux du produit de départ (65.6 vs 92.4/95.6 ppm) est caractéristique de la formation d'une liaison C-C additionnelle sur le carbone anomérique.

Deux autres informations sur le spectre RMN ^{13}C permettent de confirmer les observations faites sur spectre RMN ^1H :

- les deux carbones $\text{C}_{2\text{I}}$ et $\text{C}_{6\text{II}}$ de l'unité HHBP ont des déplacements chimiques très différents (118.8 et 105.4 ppm respectivement) et une expérience DEPT a permis de déterminer leur multiplicité ($\text{C}_{2\text{I}}$ est un carbone quaternaire alors que $\text{C}_{6\text{II}}$ est un carbone tertiaire). Ceci est donc une nouvelle preuve de la formation de la liaison C-arylglicosidique.
- le carbonyle du cycle I ($\text{C}_\text{I}=\text{O}$) intervenant dans la liaison C-arylglicosidique est blindé à 164.6 ppm alors que celui du cycle II ($\text{C}_\text{II}=\text{O}$) est déblindé à 171.0 ppm (ceux du produit de départ sont situés entre 168.5 et 169.0 pour les anomères α et β)



Spectre A : RMN ^{13}C (acétone- d_6) de l'épimère majoritaire de **233**

Spectre B : RMN ^{13}C (acétone- d_6) du produit de départ (*S*)-**219** (mélange d'anomères α : β = 1:1)

Figure 47. Spectre RMN ^{13}C de l'épimère majoritaire superposé au produit de départ

Enfin, l'expérience HMBC montre une corrélation entre le proton H_1 et le carbone quaternaire C_{21} impliqué dans la nouvelle liaison carbone-carbone (Figure 48).

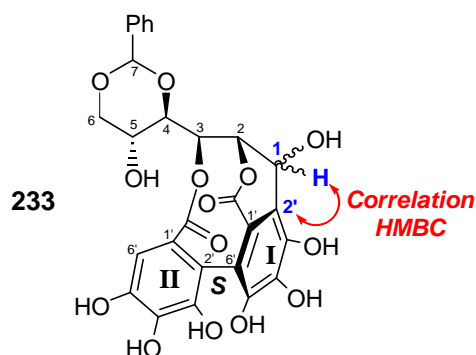
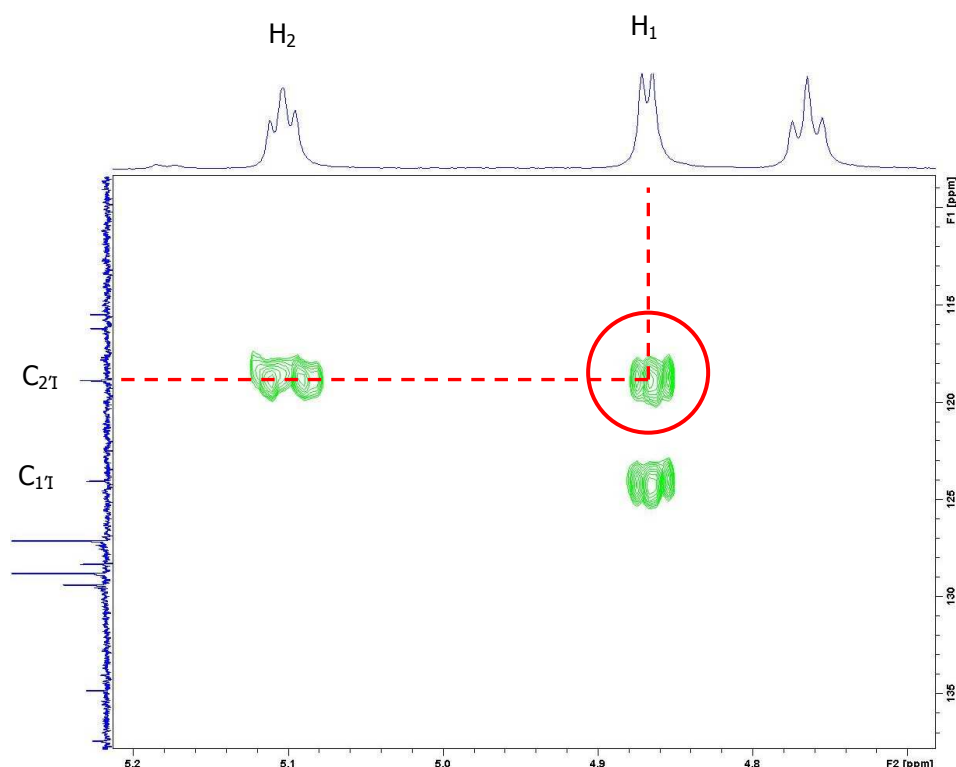


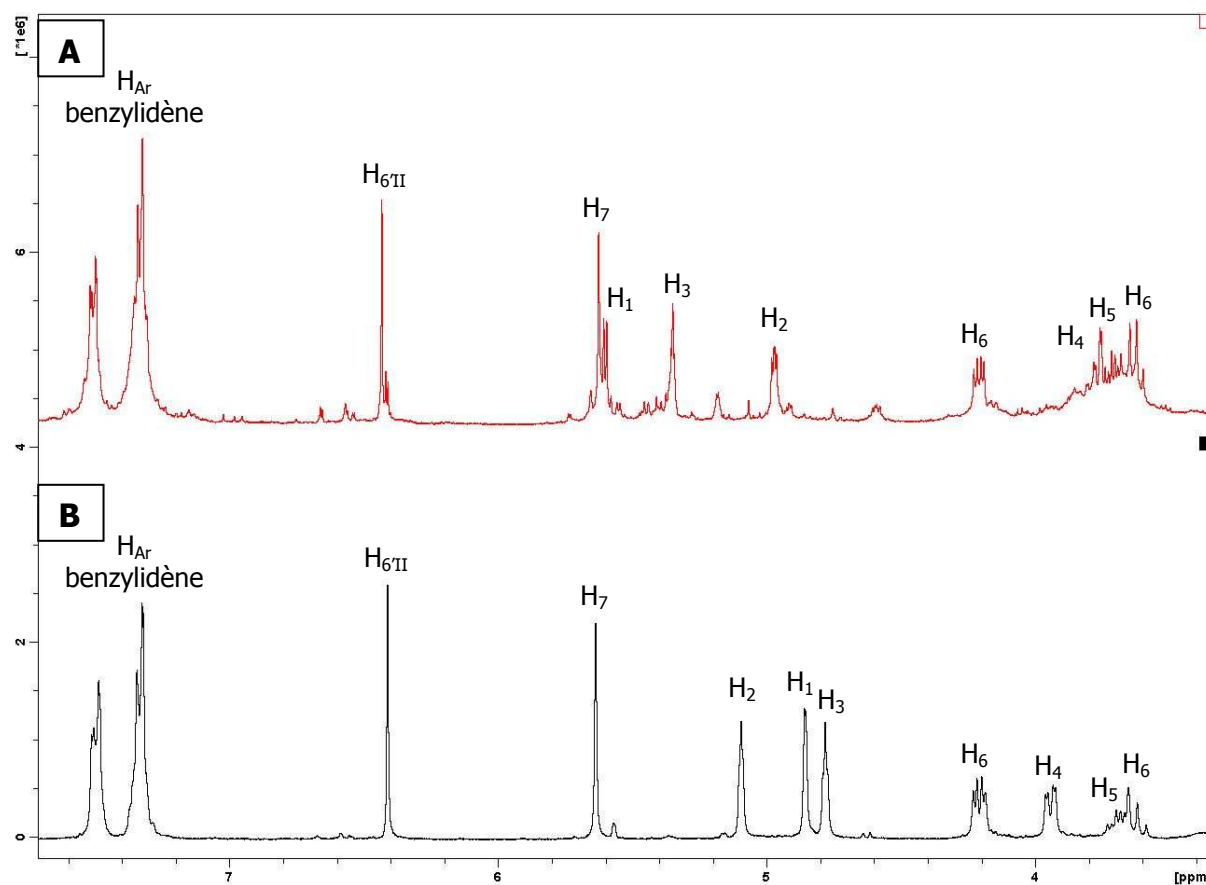
Figure 48. Zoom du spectre RMN 2D HMBC

b. Caractérisation de l'épimère minoritaire

L'analyse LC-MS a montré que le deuxième composé isolé avait la même masse moléculaire que le composé majoritaire. L'analyse RMN 1H a permis de confirmer que ce deuxième composé était l'autre diastéréoisomère en C_1 dérivé de la C-arylglicosidation. Le spectre ^{13}C n'a pas pu être réalisé car la quantité d'épimère minoritaire purifié obtenu était trop faible pour assurer une bonne résolution.

L'épimère minoritaire présente le même nombre de signaux en RMN 1H que l'épimère majoritaire avec quelques faibles différences de déplacements chimiques (Figure 49). Les

attributions de chaque atome ont été confirmées grâce à une expérience RMN bidimensionnelle COSY.



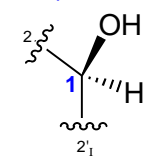
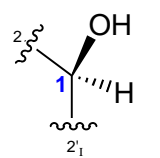
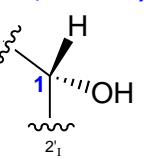
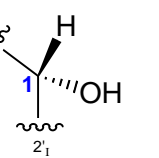
Spectre A : RMN ^1H (acétone- d_6) de l'épimère minoritaire de **233**
 Spectre B : RMN ^1H (acétone- d_6) de l'épimère majoritaire de **233**

Figure 49. Spectres RMN ^1H des deux épimères de 233

c. Détermination de la configuration du carbone épimérique C₁

Après les expériences RMN bidimensionnelles COSY, HMQC et HMBC établissant l'attribution de chaque atome, des expériences ROESY ont été réalisées sur les deux épimères de **233** afin de déterminer leur configuration sur le carbone C₁. Malheureusement, les corrélations attendues entre les protons H₁ et H₂ et/ou H₃ n'étaient pas clairement visibles (cachées par des corrélations COSY).

La configuration du C₁ a donc été déterminée sur la base de comparaisons de la constante de couplage J du proton H₁ entre les produits **233 α** et **233 β** obtenus et les épimères vescaline (**31**) et castaline (**32**) (Tableau 7).

	Epimère majoritaire (mult., J en Hz) ^a	Vescaline (31) (mult., J en Hz) ^b	Epimère minoritaire (mult., J en Hz) ^a	Castaline (32) (mult., J en Hz) ^b
				
	(β -OH)	(β -OH)	(α -OH)	(α -OH)
H₁	d, 2.1	d, 1.5	d, 4.6	d, 3.5
H ₂	t, 2.4	d, 1.5	dd, 2.8, 4.5	s
H ₃	t, 2.8	d, 1.5	t, 2.6	d, 7.8

^a acétone- d_6 . ^b D₂O.

Tableau 7. Comparaison des constantes de couplages des protons H₁, H₂ et H₃

L'épimère majoritaire de **233** présente une constante de couplage $^3J_{H_1-H_2}$ de 2.1 Hz proche de celle de la vescaline **31** ($^3J_{H_1-H_2} = 1.5$ Hz). Par contre, l'épimère minoritaire possède une constante de couplage $^3J_{H_1-H_2}$ de 4.6 Hz plus élevée et donc plus proche de celle de la castaline **32** ($^3J_{H_1-H_2} = 3.5$ Hz). Les constantes de couplages des protons H₂ et H₃ de **233 α** et **233 β** sont moins comparables à celles de **31** et **32**, et ceci est sûrement dû à leur différence de structure (présence d'une unité 2,3,5-NHTP dans le cas de **31** et **32**).

Ainsi, l'épimère majoritaire (20%) obtenu lors de la C-arylglicosidation fut identifié comme étant de configuration β et l'épimère minoritaire (15%) de configuration α (Figure 50).

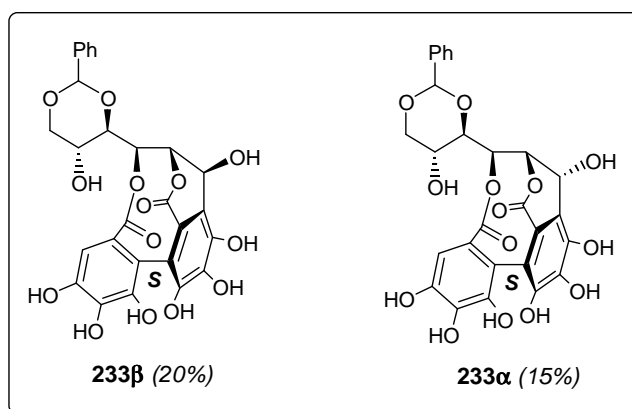


Figure 50. Structures des deux épimères C-arylglicosidiques de 233

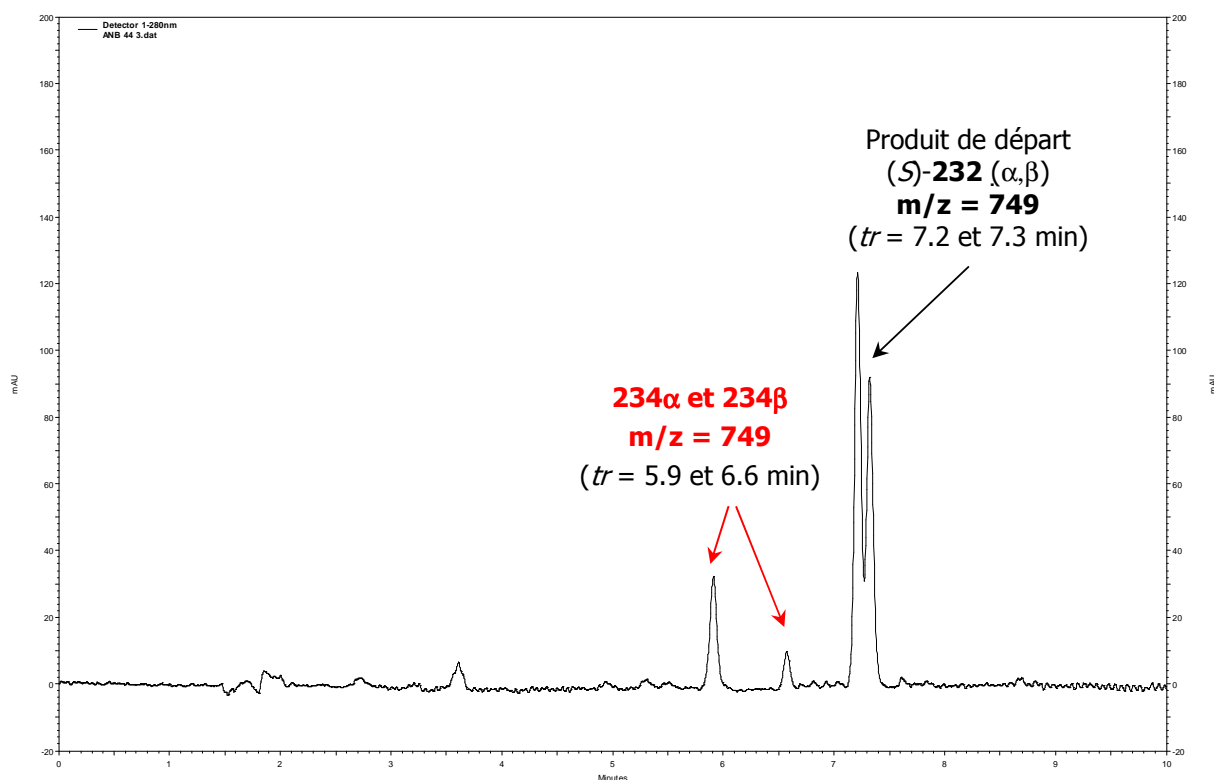
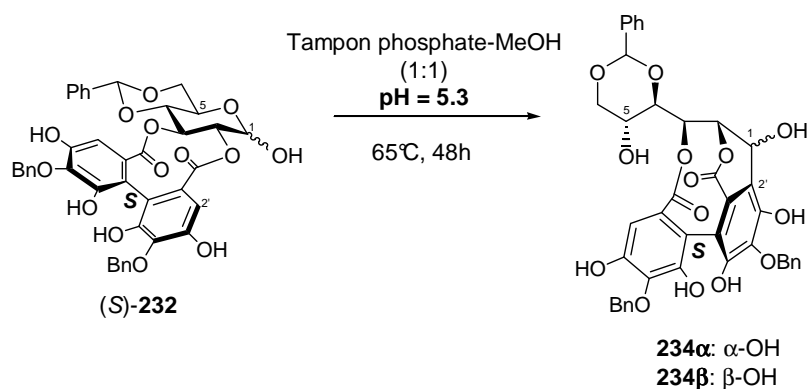
IV.4.2. Sur le composé C *para*-protégé (*S*)-232 (voie I)

A. Mise au point des conditions

Le composé *para*-benzylé (*S*)-**232** n'étant pas soluble dans l'eau, plusieurs co-solvants ont été testés afin de pouvoir réaliser la C-arylglicosidation dans des conditions similaires à

celles mises au point sur les composés précédents. Le méthanol est apparu comme le plus efficace, permettant la solubilisation de (*S*)-**232** dans un mélange 1:1 de méthanol et de solution tampon phosphate.

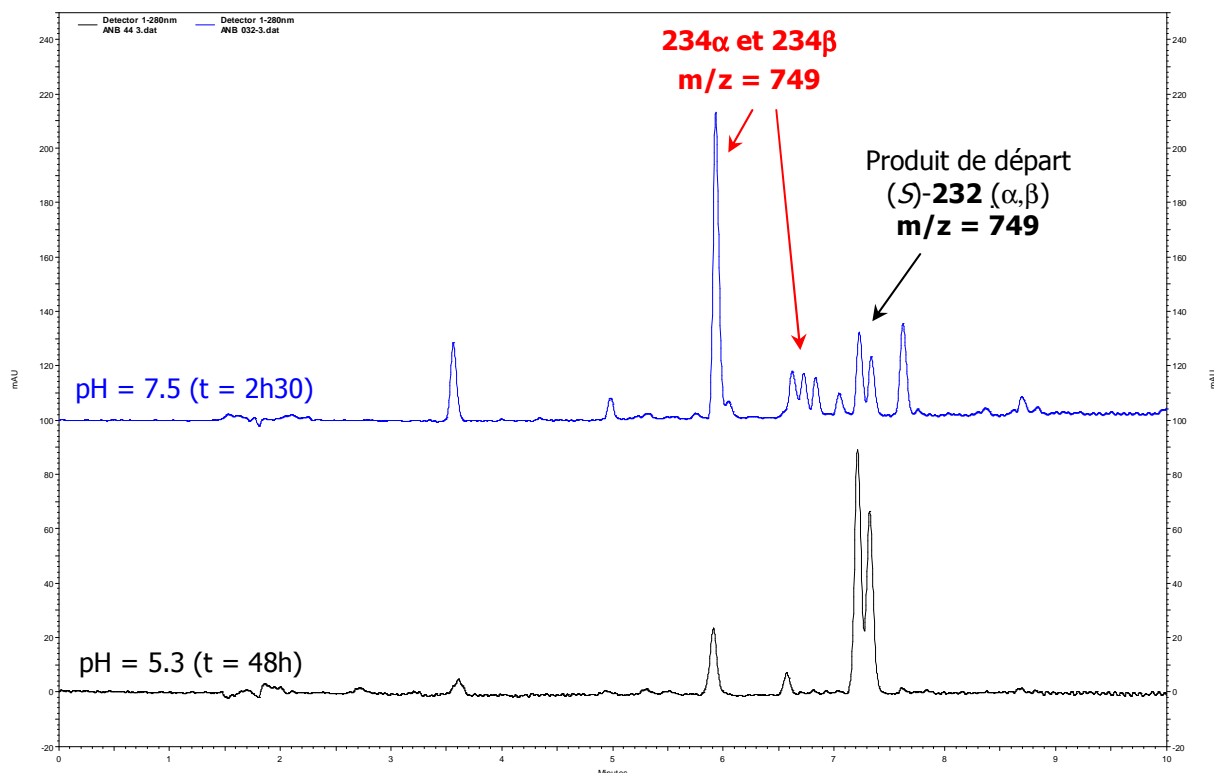
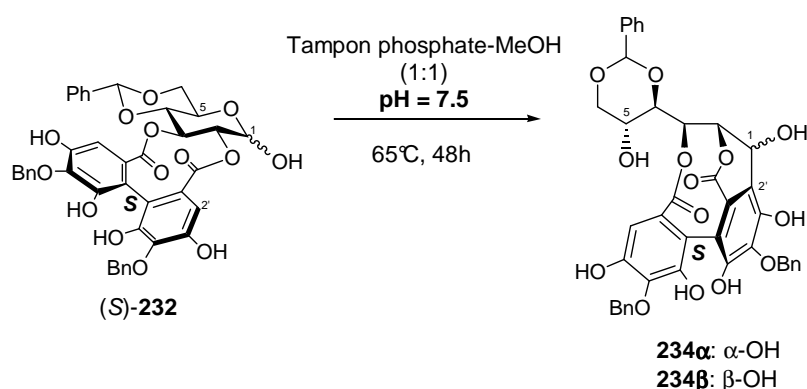
La C-arylglicosidation a tout d'abord été conduite à pH = 5.3 sous atmosphère d'argon et suivie par HPLC analytique (Schéma 76). Après 48h de réaction à 65°C, le produit de départ (*S*)-**232** est à peine consommé et deux nouveaux produits légèrement plus polaires sont formés. Ces deux nouveaux produits (*tr* = 5.9 et 6.6 min) ont été identifiés par LC-MS comme les épimères C-arylglicosidiques attendus. Remarquons que la déprotection du groupement benzylidène n'est pas observée dans ces conditions.



Colonne : Pursuit 3 C18 (150 x 4,6 mm), Solvants : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeCN + 0.1% HCOOH, Méthode : gradient de 40 à 100% de B en 10 min, Débit : 1mL/min, Détection UV : 280nm.

Schéma 76. C-arylglicosidation de (*S*)-232 à pH = 5.3

Les groupements benzyles situés en *para* des unités galloyles de l'HHBP permettent de supprimer la pseudo fonction catéchol en isolant les fonctions phénols en *mé*ta. Nous avons supposé que ce changement de structure (par rapport au composé poly-hydroxylé (S)-219) devait sûrement fournir au composé une meilleure stabilité en milieu légèrement basique. Sur cette hypothèse, nous avons tenté de reproduire les mêmes conditions mais à pH = 7.5 (conditions de Tanaka) dans le but d'accélérer la conversion du produit de départ. Après seulement 2h30 de réaction à 65°C (toujours dans un mélange 1:1 de méthanol et de solution tampon phosphate), le produit de départ est bien consommé et donne naissance à un composé majoritaire et trois composés minoritaires (Schéma 77).



Colonne : Pursuit 3 C18 (150 x 4,6 mm), Solvants : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeCN + 0.1% HCOOH, Méthode : gradient de 40 à 100% de B en 10 min, Débit : 1mL/min, Détection UV : 280nm.

Schéma 77. C-arylglicosidation de (S)-232 à pH = 5.3 et 7.5

En comparaison, après 2h30 à 65°C, la réaction à pH = 7.5 est presque complète alors que celle à pH = 5.3 commence à peine après 48h. Mais notons que le mélange obtenu est plus

complexe lorsque le pH de la solution augmente, la dégradation provoquée par oxydation du substrat étant favorisée à pH basique.

Le pic majoritaire ainsi qu'un des petits pics minoritaires (situé au milieu) ont tout de même pu être attribués par LC-MS et correspondent au produit **234** attendu car ils possèdent la même masse $m/z = 750$ que le composé de départ. Les deux autres petits pics n'ionisent pas dans les mêmes conditions de spectrométrie de masse et n'ont donc pas été attribués.

B. Purification et isolation des composés C-arylglicosidiques

Après 2h30 de réaction, le mélange réactionnel est concentré sous vide (élimination du méthanol) et purifié par HPLC semi-préparative sur une colonne de phase inverse (Microsorb C18, 250 x 41.4 mm) :

- Eluants: A : H₂O + 0.1% HCOOH
 B : MeOH + 0.1% HCOOH (ou MeCN + 0.1% HCOOH)
- Méthode : gradient de 40 à 100% de B en 40 min, débit de 20 mL/min

Après lyophilisation des fractions obtenues, le composé majoritaire **234 β** a pu être obtenu avec un rendement de 25% (sa caractérisation est détaillée dans le paragraphe suivant). Le composé minoritaire, étant difficile à séparer des deux autres produits minoritaires, n'a pu être obtenu qu'en très faible quantité et la fraction obtenue n'est pas assez pure pour proposer un rendement.

Comme précédemment, ce rendement a été obtenu sur une quantité de produit de départ engagée très faible (12 mg) et s'est avéré difficilement reproductible lors des essais effectués à plus grande échelle. L'étape de traitement par acidification puis extraction à l'acétate d'éthyle est réalisée (après évaporation du méthanol) lorsque le volume de solution tampon phosphate utilisé est supérieur à 10 mL.

Des étapes de pré-purifications sur colonne de silice ou sur plaques CCM préparatives en phase normale (éluant : CH₂Cl₂:EtOAc = 2:8) ont été tentées lorsque 300 mg de produit de départ étaient engagés dans la C-arylglicosidation mais la perte de masse est importante dans les deux cas. Ainsi, la meilleure méthode à notre disposition pour garantir le meilleur rendement est d'éviter plusieurs étapes de purification et donc de lancer la réaction seulement sur petites quantités (≤ 100 mg).

C. Caractérisation des composés obtenus

Les deux produits, identifiés par LC-MS du brut réactionnel comme étant les épimères **234 α** et **234 β** (Figure 51), ont pu être obtenus séparément après purification par HPLC préparative. L'un des deux composés était largement majoritaire et a pu donc être caractérisé facilement. La caractérisation du deuxième composé, obtenu en très faible quantité, sera discutée par la suite.

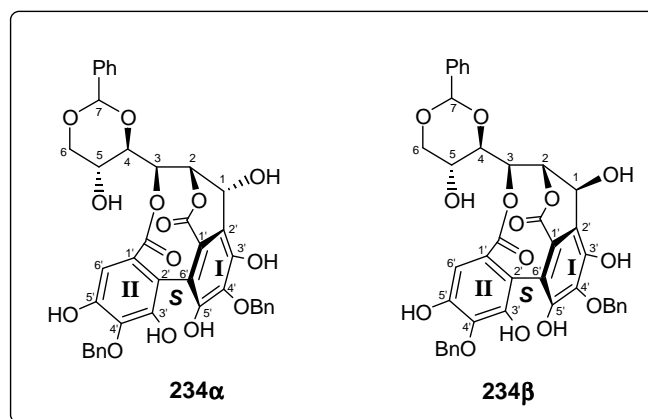


Figure 51. Structures des épimères 234 α et 234 β

Pour plus de lisibilité, les spectres RMN ^1H et ^{13}C de l'épimère majoritaire sont disponibles en format paysage à l'Annexe 2 de ce manuscrit.

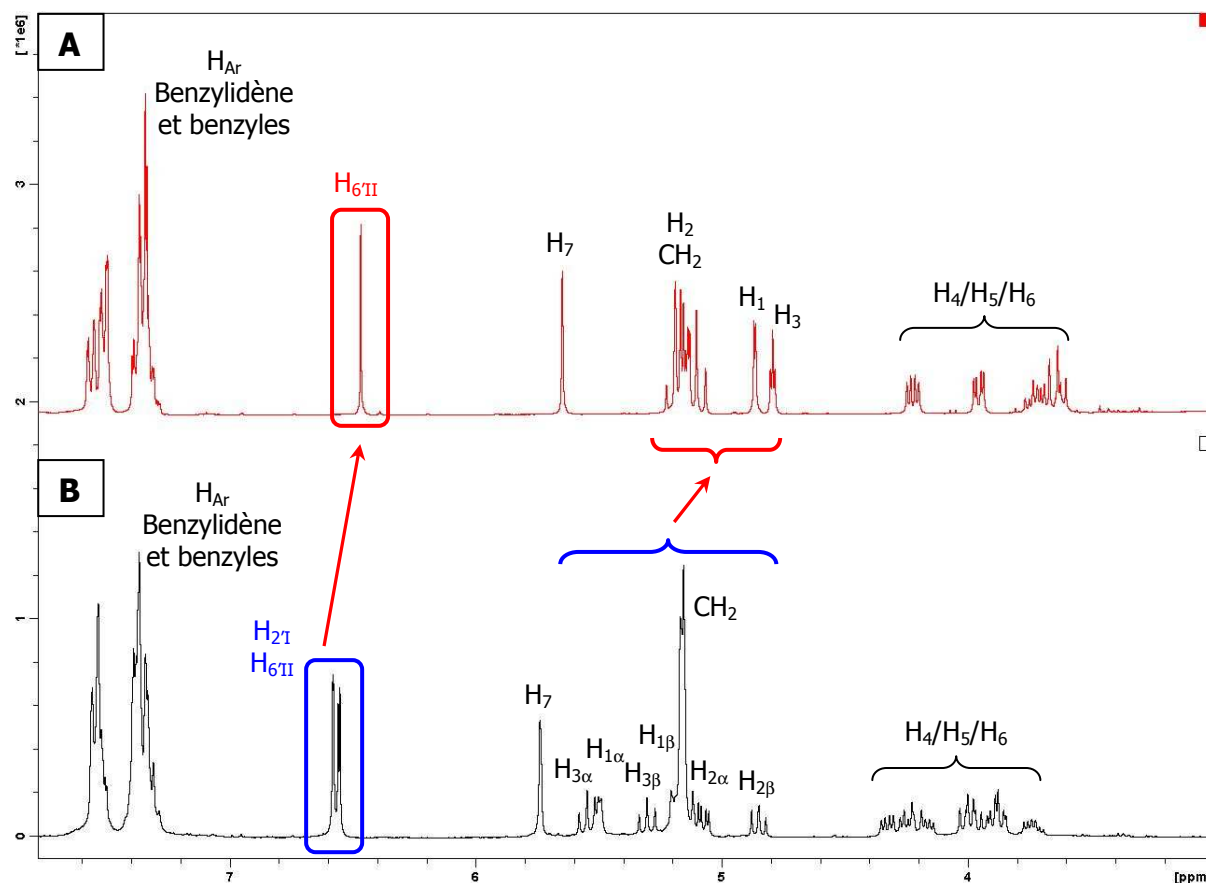
a. Caractérisation de l'épimère majoritaire

La formation de la nouvelle liaison carbone-carbone C-arylglicosidique a été confirmée par RMN sur la base de la comparaison avec les spectres ^1H et ^{13}C du produit de départ (*S*)-**232** et de l'épimère poly-hydroxylé **233 β** précédemment synthétisé.

Les attributions de chaque atome ont été réalisées grâce à des expériences RMN bidimensionnelles COSY, HMQC et HMBC.

Comme pour le composé poly-hydroxylé **233 β** , l'analyse de la RMN ^1H montre deux informations importantes (Figure 52) :

- Un seul proton aromatique attribuable à l'unité HHBP ($\text{H}_{6\text{II}}$, *encadré rouge*) visible à 6.47 ppm sous forme de singulet contre quatre singulets entre 6.56 et 6.58 ppm pour le composé de départ ($\text{H}_{2\text{I}}$ et $\text{H}_{6\text{II}}$ des anomères α et β , *encadré bleu*)
- Les signaux des protons H_1 et H_3 du glucose blindés entre 4.79 et 5.07 ppm et leurs faibles constantes de couplages comprises entre 2.1 et 2.9 Hz.



Spectre A : RMN ^1H (acétone- d_6) du composé majoritaire de **234**

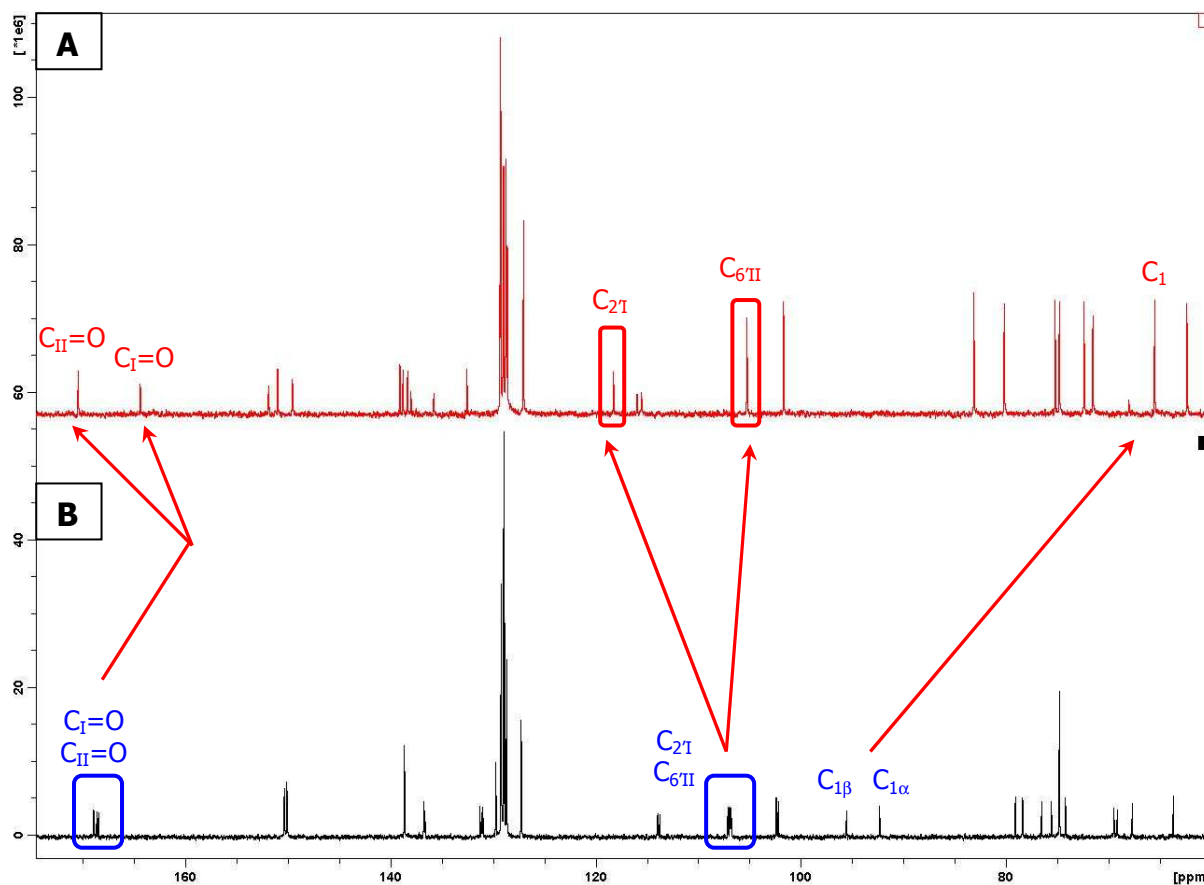
Spectre B : RMN ^1H (acétone- d_6) du produit de départ (*S*)-**232** (mélange d'anomères $\alpha:\beta = 1:1$)

Figure 52. Spectre RMN ^1H de l'épimère majoritaire superposé au produit de départ

De plus, le composé obtenu présente une constante de couplage $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2}$ de 2.1 Hz identique à celle du composé **233 β** et proche de celle de la vescaline **31** ($^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 1.5$ Hz). Ces données confirment la configuration β du carbone C_1 .

Le spectre ^{13}C (Figure 53) présente également les mêmes caractéristiques que le composé poly-hydroxylé **233 β** :

- le carbone C_1 blindé à 65.5 ppm (vs 92.4/95.6 ppm pour le composé de départ)
- les deux carbones $\text{C}_{2\text{I}}$ (quaternaire) et $\text{C}_{6\text{II}}$ (tertiaire) de l'unité HHBP avec des déplacements chimiques de 118.8 et 105.8 ppm caractéristiques de la formation de la liaison C-arylglicosidique
- les carbonyles $\text{C}_1=\text{O}$ et $\text{C}_{\text{II}}=\text{O}$ à 164.4 et 170.4 ppm respectivement.



Spectre A : RMN ^{13}C (acétone- d_6) du composé majoritaire de **234**

Spectre B : RMN ^{13}C (acétone- d_6) du produit de départ (*S*)-**232** (mélange d'anomères α : β = 1:1)

Figure 53. Spectre RMN ^{13}C de l'épimère majoritaire superposé au produit de départ

Enfin, l'expérience HMBC montre également la corrélation attendue entre le proton H_1 et le carbone quaternaire $\text{C}_{2\text{I}}$ impliqué dans la nouvelle liaison carbone-carbone (Figure 54).

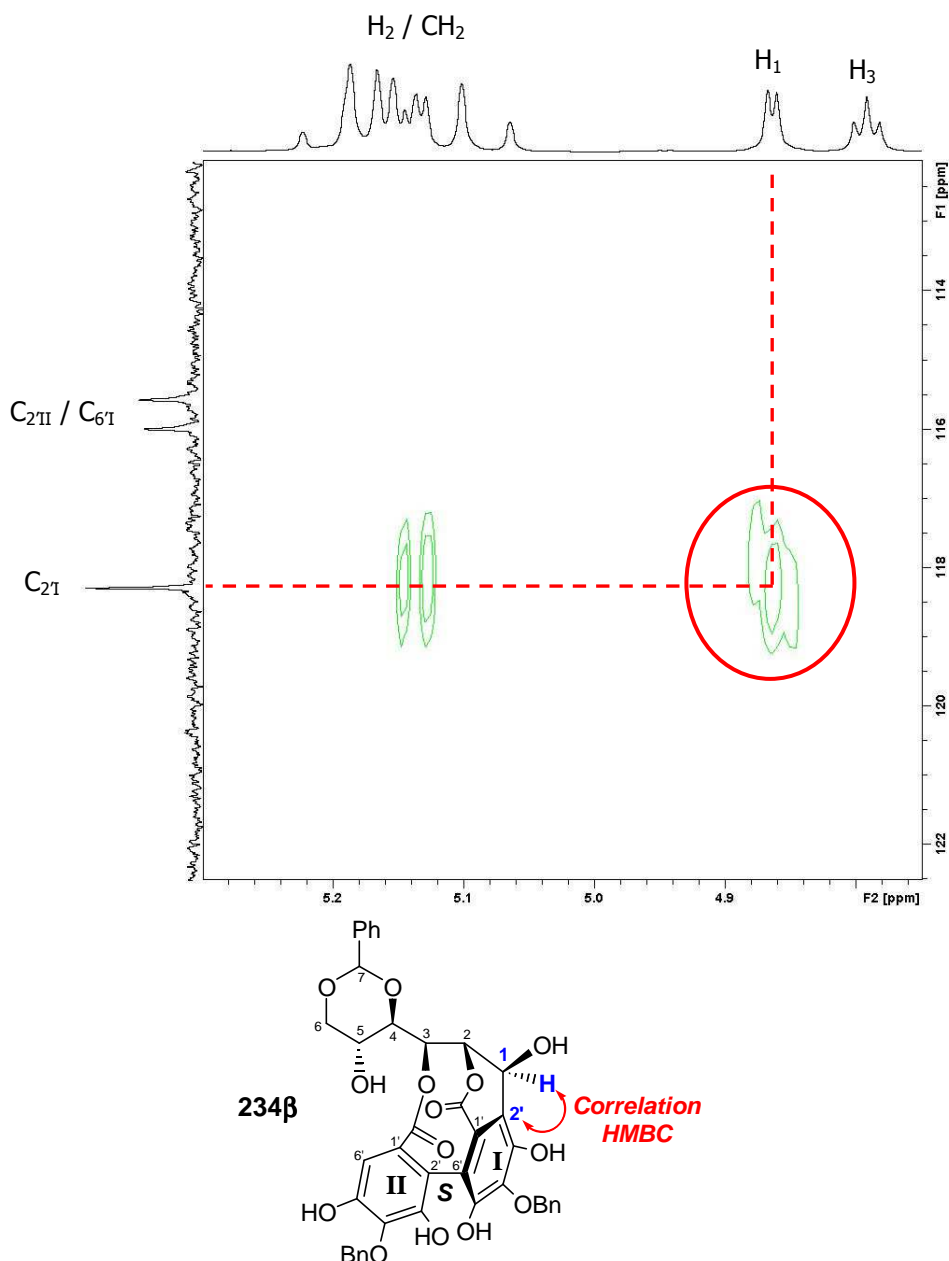


Figure 54. Zoom du spectre RMN 2D HMBC

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C obtenus pour le composé majoritaire étant presque identiques à celui du composé poly-hydroxylé **233β**, nous pouvons affirmer que leur structure est identique, la seule différence étant les groupements benzyles en *para* des galloyles de l'unité HHBP. La structure du composé majoritaire obtenu lors de la C-arylglicosidation de (*S*)-**232** est présentée en Figure 55.

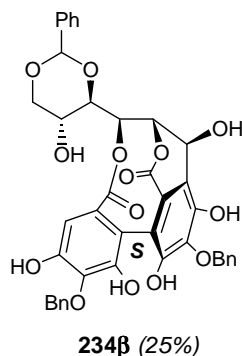


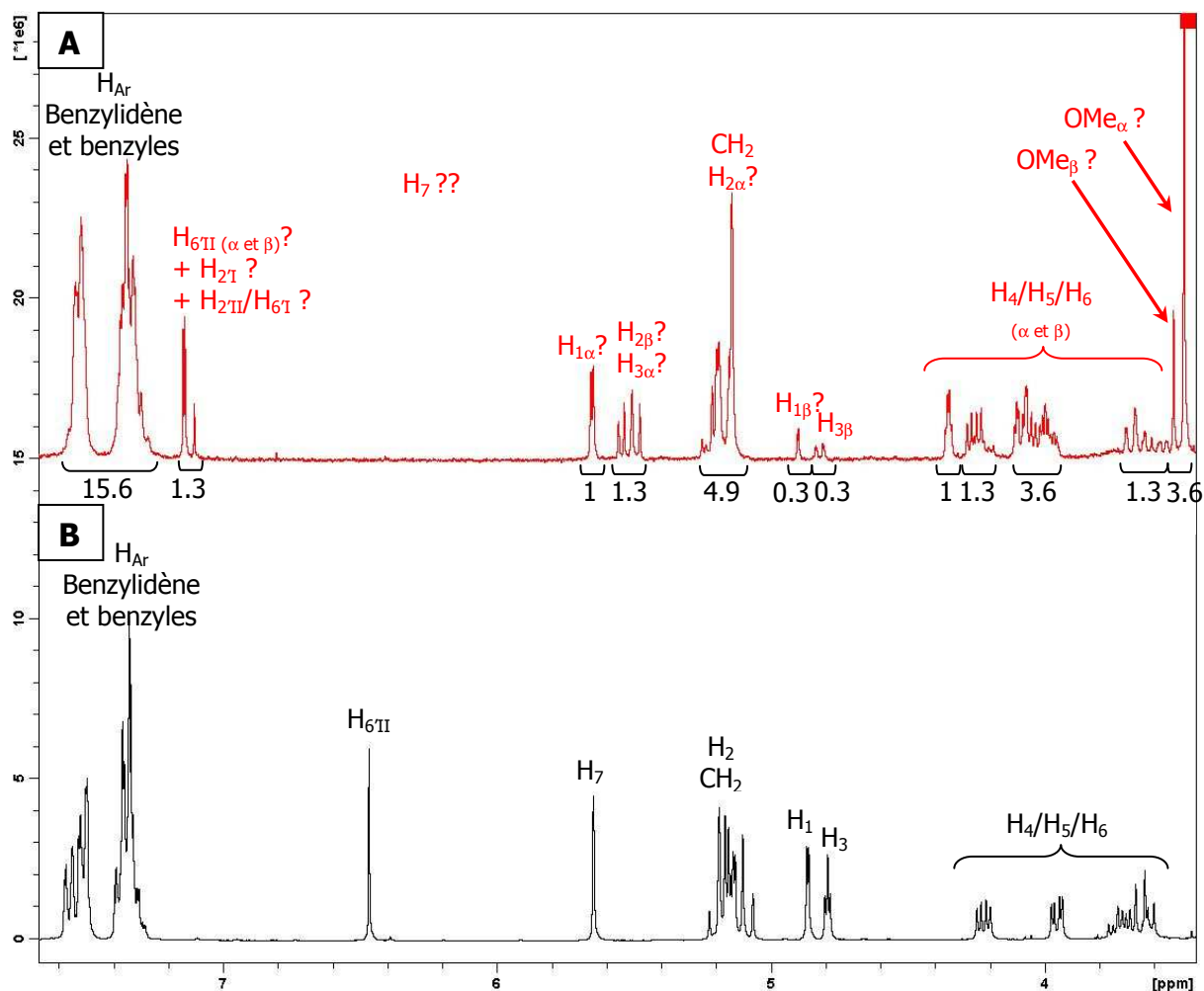
Figure 55. Structure de l'épimère majoritaire 234β

b. Caractérisation du composé minoritaire

Le second composé, isolé difficilement par purification par HPLC préparative, n'a pu être obtenu qu'en très faibles quantités et moins propre que le composé majoritaire **234β**. Nous pensions à l'origine disposer du second épimère **234α** mais les analyses RMN ^1H et de spectrométrie de masse ont infirmé cette hypothèse.

En effet, l'analyse de masse en mode négatif a montré que le produit isolé après purification possédait une masse $m/z = 781$ équivalent à l'ion moléculaire $[\text{M}_{234}+32 - \text{H}]^-$. Cette masse supplémentaire de 32 Da pourrait correspondre à une molécule de méthanol (MeOH). Les analyses de masses étant différentes avant (suivi de la réaction) et après purification par HPLC préparative, l'addition de méthanol a dû se produire lors de l'étape de purification.

Le spectre RMN ^1H , présenté en Figure 56, montre des déplacements chimiques complètement différents de ceux de l'épimère **234β** ainsi que de l'épimère poly-hydroxylé **233α**. Le produit obtenu n'est donc pas le second épimère (**234α**).



Spectre A : RMN ^1H (acétone- d_6) du composé minoritaire obtenu
 Spectre B : RMN ^1H (acétone- d_6) de l'épimère **264β**

Figure 56. Spectres RMN ^1H de l'épimère majoritaire 234β et du second composé isolé

Malgré la réalisation d'une expérience RMN bidimensionnelle ^1H - ^1H (COSY), l'attribution n'a pas pu être effectuée complètement et seules quelques suppositions sur la structure sont annoncées :

- Deux produits sont présents (sûrement des anomères car les déplacements sont similaires) avec un ratio 1:0.3 calculé d'après les intégrations des signaux
- Deux singulets à des déplacements proches de 3.5 ppm peuvent correspondre à un groupement méthyle
- Trois signaux apparaissent dans la région des protons aromatiques des galloyles et sont très déblindés (ces déplacements correspondent plutôt à des galloyles non couplés, donc pas d'unité HHBP ?)
- Le proton H_7 du groupement benzylidène n'a pas pu être attribué avec certitude mais la présence du benzylidène est prouvée par l'intégration du multiplet de protons aromatiques et par le temps de rétention assez élevé du composé observé en HPLC en phase inverse.

IV.4.3. Sur le précurseur D non couplé 181c (voie II)

Après des résultats très satisfaisants obtenus dans la voie I en version couplée (formation majoritaire des épimères poly-hydroxylé **233β** et *para*-benzylé **234β** souhaités), les mêmes essais ont été réalisés sur leurs analogues non couplés porteurs de deux unités galloyles (précurseurs **D**, voie II).

Seul l'essai réalisé sur le composé *para*-benzylé **210c** sera détaillé ci-après car le résultat est similaire à celui obtenu sur le composé poly-hydroxylé **181c**.

Les conditions à pH = 7.5 (dans un mélange 1:1 de méthanol et de solution de tampon phosphate à 60°C) ont été reproduites sur le composé **210c** (Schéma 78).

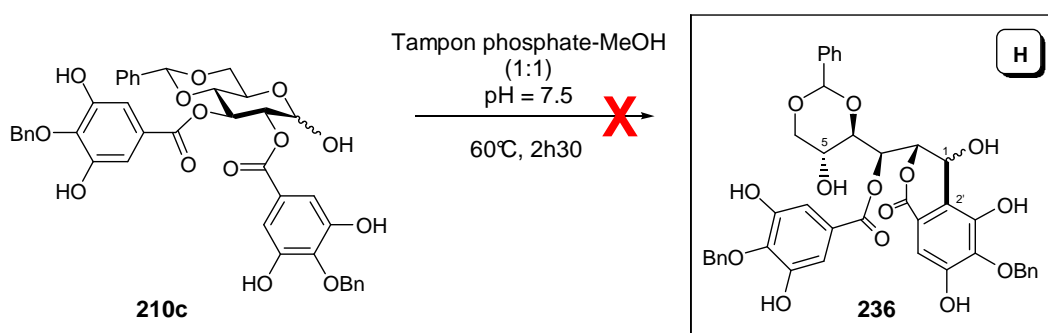
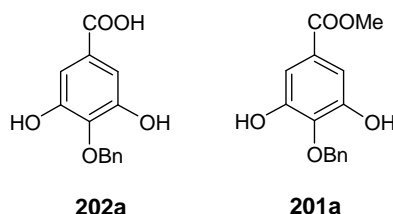


Schéma 78. C-arylglicosidation en version non couplée (voie II)

Après seulement 2h30 de réaction, le produit de départ est entièrement consommé et laisse place à trois nouveaux produits **a**, **b** et **c** (Figure 57). La réaction a donc été stoppée par acidification et extraction à l'acétate d'éthyle.

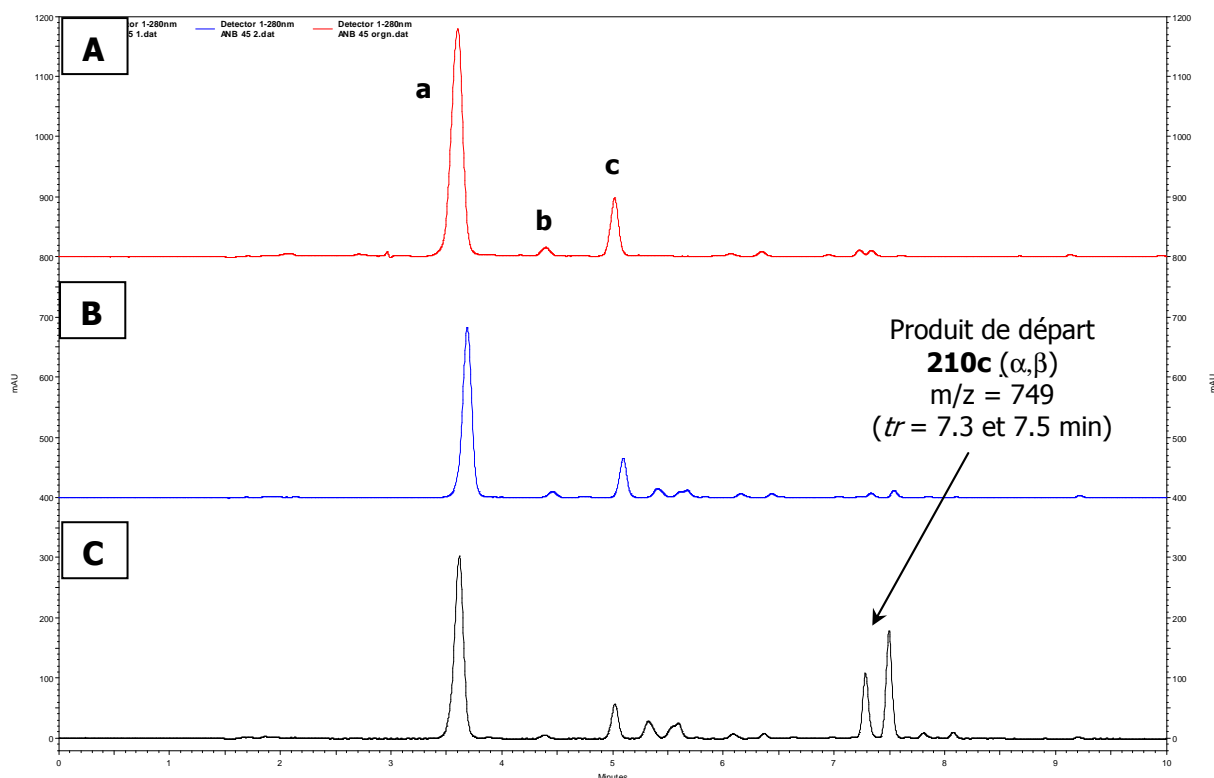
Une analyse LC-MS du mélange a donné les résultats suivants :

- Composé **a** : pas d'ionisation
- Composé **b** : deux pics de masse à $m/z = 259$ et $m/z = 305$ correspondant respectivement aux unités galloyles **202a** (acide) et **201a** (ester méthylique)



- Composé **c** : trois pics de masse à $m/z = 959$, 799 et 411 non attribués

Ainsi, ces conditions semblent favoriser une réaction de transestérification à la place de la C-arylglicosidation.



Profil A : Trace UV (280 nm) de la phase organique après acidification et extraction à l'acétate d'éthyle

Profil B : Trace UV (280 nm) après 2h30 de réaction

Profil C : Trace UV (280 nm) après 1h de réaction

Colonne : Pursuit 3 C18 (150 x 4.6 mm), Solvants : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeCN + 0.1% HCOOH, Méthode : gradient de 40 à 100% de B en 10 min, Débit : 1mL/min, Détection UV : 280nm.

Figure 57. Suivi par HPLC analytique de la C-arylglicosidation en version non couplée (voie II)

La construction de l'unité HHBP est donc nécessaire avant de réaliser la réaction de C-arylglicosidation. Cette information confirme le schéma biosynthétique qui est supposé mener à la famille des ellagitannins C-arylglicosidiques (cf § 1.2.3., Schéma 3).

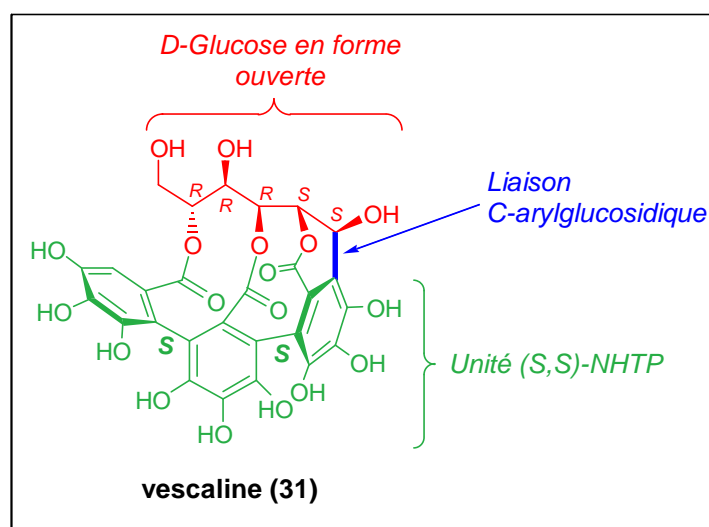
Le composé *para*-benzylé **234β** sera utilisé dans le cadre de la synthèse totale de la vescaline (**31**) afin de disposer, après galloylation en position 5- d'une unité galloyle *para*-benzylée, d'un substrat protégé de manière adéquate pour subir le couplage aux complexes de cuivre(II) pour la construction de l'unité (*S,S*)-NHTP.

Quant au composé poly-hydroxylé **233β**, il est actuellement exploité dans l'équipe dans le but de mener à la synthèse totale de la puniacortéine A (**34**). Les travaux réalisés dans ce cadre ne sont pas détaillés dans ce mémoire.

Conclusion générale et perspectives

Dans le premier chapitre de ce manuscrit, nous avons exposé les raisons qui nous ont poussés à nous intéresser aux ellagitannins ainsi que les principales stratégies synthétiques réalisées à ce jour pour élaborer ces molécules naturelles. Malgré les nombreuses études réalisées dans ce domaine, aucune molécule de la classe des ellagitannins *C*-arylglicosidiques n'a été obtenue par synthèse totale.

Nous nous sommes plongés au cœur de ce challenge en focalisant nos efforts sur la synthèse totale biomimétique de la vescaline (**31**). La voie rétrosynthétique envisagée, reposant sur la construction de l'unité (*S,S*)-NHTP, a été décrite au début du second chapitre.



Les deux étapes synthétiques clés à développer étaient :

- une méthodologie de couplage biarylique oxydant intramoléculaire et atroposélectif transposable à la construction de l'unité (*S,S*)-NHTP de la vescaline
- l'ouverture du glucopyranose par la formation intramoléculaire d'une liaison *C*-arylglicosidique

Pour mener à bien le premier objectif, de nombreux précurseurs sucrés porteurs de deux unités galloyles ont été synthétisés. L'introduction adéquate de différents groupements protecteurs sur ces unités nous a permis d'accéder à la différenciation des fonctions phénols du motif pyrogallol. La synthèse de ces intermédiaires a été décrite lors du second chapitre.

Le chapitre suivant a été consacré à la présentation des résultats obtenus lors du développement de la première étape clé de la synthèse : le couplage oxydant intramoléculaire atroposélectif. Dans le contexte actuel de chimie verte, et afin de se rapprocher au plus près d'une synthèse biomimétique, notre choix s'est tout d'abord porté sur un couplage à l'*o*-chloranil, oxydant non métallique doux et sélectif. Nous avons ainsi développé la première méthode de couplage biarylique se déroulant sur des motifs galloyles poly-hydroxylés. Cette méthodologie fut développée sur une architecture modèle possédant un groupement méthoxyle en position anomérique. Par la suite, ces conditions de couplage

oxydant « non-métallique » ont été appliquées à deux substrats déprotégeables en position anomérique du sucre, condition nécessaire à la poursuite de la synthèse, mais n'ont pas conduit aux produits couplés attendus.

Une solution à cette difficulté a finalement été trouvée en s'inspirant des travaux du groupe de Yamada,¹¹⁹ basés sur l'utilisation de complexes cuivre(II)-amine. Ce couplage a été appliqué avec succès sur un intermédiaire non protégé en position anomérique et portant des groupements benzyles situés en *para* des unités galloyles.

Le composé couplé ainsi obtenu nous a permis d'étudier la deuxième étape clé de la synthèse : la *C*-arylglicosidation, décrite dans le quatrième chapitre. Deux étapes interviennent dans la formation de la nouvelle liaison carbone-carbone : la mutarotation du glucose (ouverture du cycle) et une réaction de type aldolisation induite par la pseudo fonction énol de l'unité HHBP.¹³⁰ La réaction fut conduite dans une solution de tampon phosphate à différents pH et le composé *C*-arylglicosidique a pu être obtenu avec un rendement optimisé de 25% à pH = 7.5.

Notons que les mêmes essais de *C*-arylglicosidation réalisés sur des substrats portant deux unités galloyles non couplées (voie II de notre rétrosynthèse) n'ont pas conduit à la formation de la nouvelle liaison carbone-carbone attendue. La construction préalable de l'unité HHBP (voie I) est de ce fait indispensable à la réussite de cette étape clé. Cette information confirme le schéma biosynthétique supposé mener à la famille des ellagitannins *C*-arylglicosidiques.

Au terme de ces travaux, nous avons ainsi pu développer une voie d'accès biomimétique à la famille des ellagitannins *C*-arylglicosidiques. Cette stratégie synthétique est représentée dans le Schéma 79.

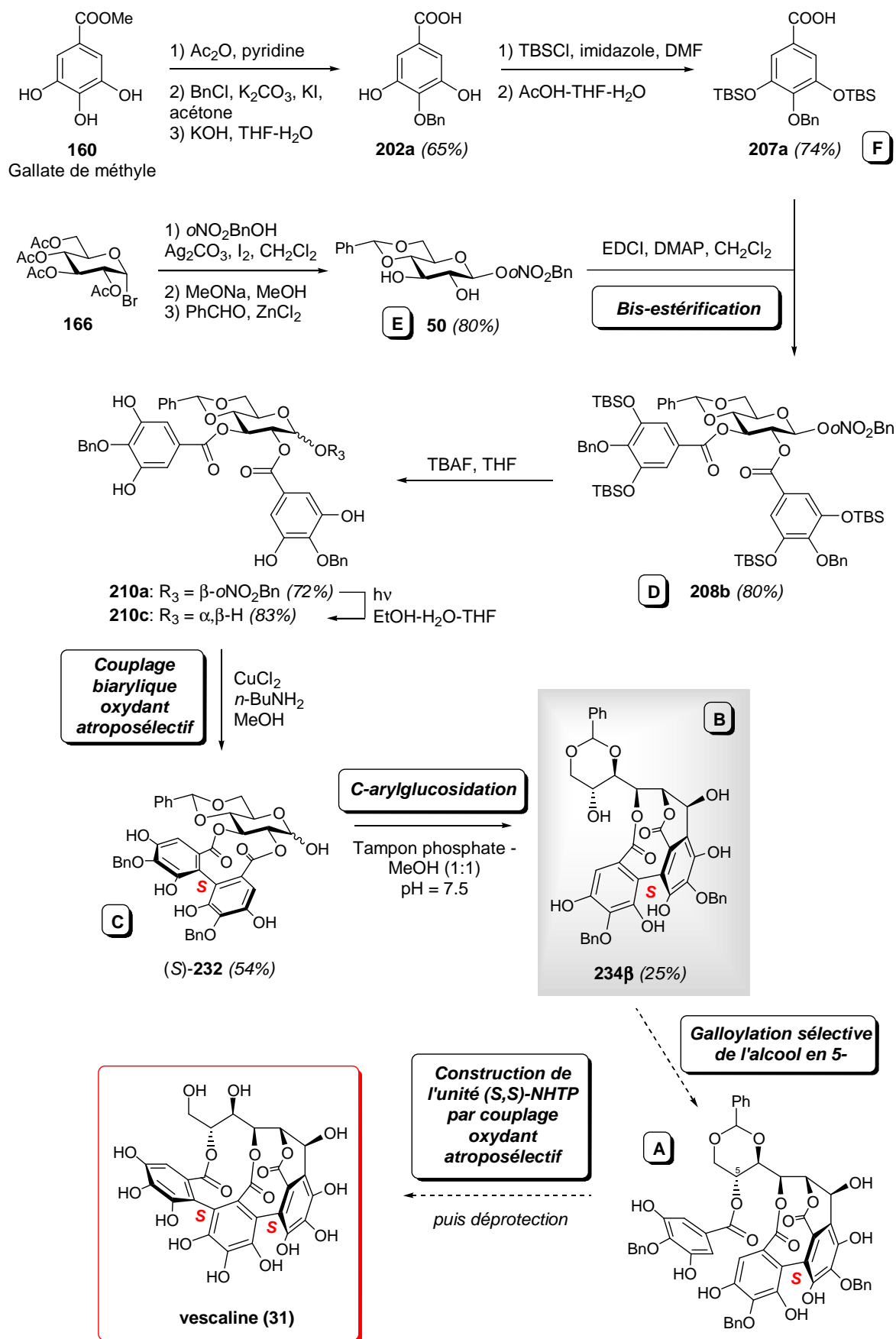


Schéma 79. Stratégie de synthèse conduisant au précurseur B de la vescaline

Il nous reste désormais à réaliser les trois dernières étapes de la synthèse totale de la vescaline (**31**), à savoir :

- (i) l'estérification sélective en position 5- de l'architecture sucrée d'une unité galloyle *para*-benzylée,
- (ii) la formation de l'unité (*S,S*)-NHTP par couplage oxydant intramoléculaire dans les mêmes conditions (complexes cuivre(II)-amine) développées pour la synthèse de l'unité HHBP,
- (iii) une dernière étape de déprotection par hydrogénéolyse des groupements benzyle et benzylidène.

Néanmoins, à ce stade, nous sommes en mesure de synthétiser un premier membre de la classe des ellagitannins *C*-arylglicosidiques : l'épi-punicacortéine A dégalloylée (**34c**, *Quercus aliena*),²⁰⁹ par déprotection de notre précurseur **B** (Schéma 80).

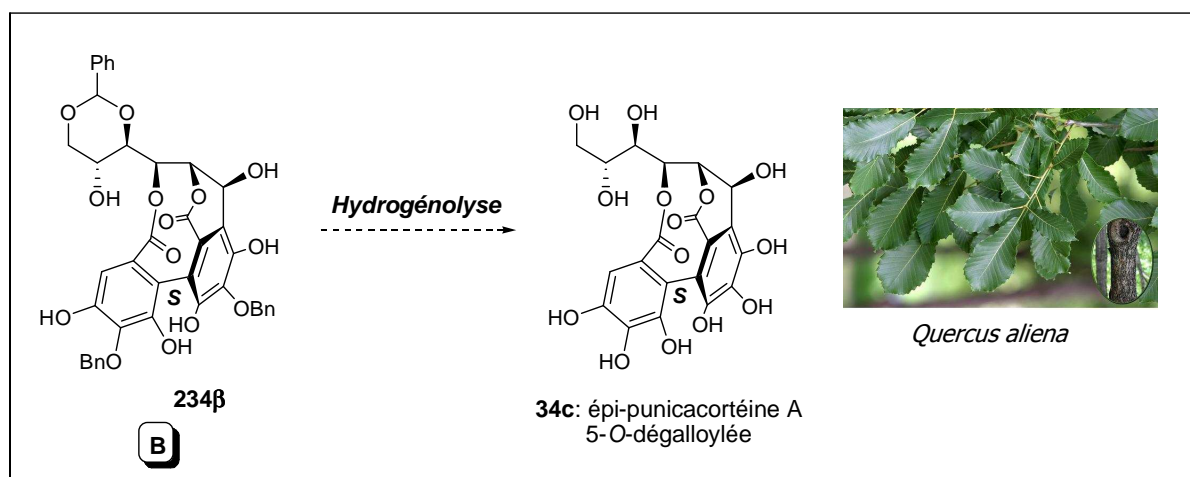


Schéma 80. Vers la synthèse d'un premier ellagitannin *C*-arylglicosidique

Certes, cette synthèse totale n'a pas encore abouti, mais nous sommes confiants et espérons avoir ouvert suffisamment de portes pour qu'elle soit rapidement achevée.

Chapitre V.
Partie expérimentale

V.1. Conditions expérimentales générales

Les solvants de réaction sont purifiés juste avant utilisation :

- Le tétrahydrofurane (THF), l'éther diéthylique (Et₂O), le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et le toluène sont séchés sur alumine et prélevés sous azote juste avant utilisation.
- Le diméthylformamide (DMF), l'acétonitrile (MeCN) et les amines (triéthylamine, diisopropyléthylamine, pyridine et *n*-butylamine) sont purifiés par distillation sous argon sur hydrure de calcium (CaH₂).
- Le méthanol (MeOH) est purifié par distillation sous argon sur magnésium (Mg).
- Le benzaldéhyde est purifié par distillation fractionnée avec du toluène (azéotrope)
- Le chlorure de benzyle est purifié par distillation fractionnée sous vide.

Les réactions anhydres sont conduites sous atmosphère d'azote ou d'argon séchés au CaCl₂, en utilisant un montage à rampe vide/azote, dans de la verrerie préalablement flammée sous vide ou séchée à l'étuve à 110°C.

Les réactifs commerciaux sont utilisés sans purification préalable, sauf indications contraires. Le tamis moléculaire est activé par séchage à l'étuve (110°C). Le chlorure de zinc (ZnCl₂) est flammé sous vide jusqu'à fusion juste avant utilisation. Le DMAP·HCl est préparé par bullage d'HCl gazeux dans une solution de THF concentrée à 10% en masse de DMAP et récupéré par filtration. L'*o*-chloranil est purifié par recristallisation dans le benzène et a l'aspect de longues aiguilles rouge vif.

Les solutions de tampon phosphate utilisées sont de concentration 0,2M et sont préparées juste avant utilisation selon cette procédure : 6 g de KH₂PO₄ sont dissous dans 240 mL d'eau de qualité Milli-Q (Millipore) et la solution obtenue est de pH = 7,7. Le pH de la solution tampon est ensuite ajusté à la valeur souhaitée par ajout de solutions aqueuses (2M) d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium.

Les réactions photochimiques sont réalisées avec une lampe UV Fischer Scientific Bioblock à 365 nm (6W) dans des tubes à essais de 20 mL et sont lancées au maximum sur 300 mg de produit de départ.

Les purifications sur colonnes chromatographiques sont réalisées sous pression positive d'air ou d'azote, avec de la silice de granulométrie 40-63 µm (Merck). Les solvants d'élution sont indiqués en rapport de volume et sont utilisés sans purification. Les suivis des purifications et des réactions se font par chromatographies sur couche mince (CCM ou TLC) sur gel de silice 60 F₂₅₄ (Merck), révélées sous UV (254 nm et 365 nm) et/ou par une solution de KMnO₄. Une solution à 5% de FeCl₃ dans l'HCl (0,5M) est utilisée pour révéler les motifs de type catéchol. Dans le cas de composés de polarité élevée, le suivi des réactions s'effectue par CCM sur gel de silice modifié (RP-18 F_{254s}, Merck) en phase inverse.

La température ambiante (ta ou rt) se situe entre 20 et 25°C. Les réactions à basse température sont réalisées dans un bain de glace (0°C) ou dans un bain éthanol/azote liquide (0°C à -78°C). Un cryostat Julabo FT 901 a été utilisé pour les réactions réclamant une température inférieure à 0°C pendant de longues périodes. Les évaporations sont effectuées sous pression réduite, à des températures inférieures à 45°C, sauf mentions contraires.

Les rendements sont exprimés en pourcentages molaires (%) par rapport au produit de départ.

V.2. Techniques analytiques

Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC)

Les analyses HPLC sont réalisées sur un appareil SpectraSystem Thermo-Finigan équipé d'un dégazeur SCM 1000, de pompes P1000 XR, d'un passeur d'échantillons AS 3000 et d'un détecteur UV-visible 6000 LP à barrette de diodes (200-600 nm), piloté par le logiciel d'acquisition ChromQuest 3.0. Le débit utilisé est de 1 mL/min et le volume injecté est de 10 µL. La détection UV-visible est suivie en particulier à 280 nm. Les colonnes de phase inverse utilisées sont des Pursuit C18 (Varian) : modèle 3 (150 x 4,6 mm) ou 5 (250 x 4,6 mm). Les solvants utilisés (méthanol ou acétonitrile) sont de qualité analytique. L'eau utilisée est de qualité Milli-Q (Millipore). Les échantillons sont dissous dans l'acétonitrile à une concentration de 1 mg/mL. La solution ainsi obtenue est placée dans un vial serti de façon hermétique avant injection.

Les purifications par HPLC semi-préparative ont été réalisées sur un système Varian équipé de pompes PrepStar SD-1 et d'un détecteur ProStar UV-Vis 325. La colonne de phase inverse utilisée est une Microsorb 100-8 C18 (Varian) (250 x 41,4 mm) associée à une colonne de garde Microsorb guard-8 C18 (Varian) (41,4 mm). Les échantillons sont solubilisés dans 1,7 mL d'acétonitrile avant injection. Les solvants ainsi que le gradient utilisé sont indiqués pour chaque composé purifié.

Mesure du point de fusion (m.p.)

Les températures de fusion, mesurées sur un appareil à point de fusion digital Buchi B-540 au moyen de tubes capillaires, ne sont pas corrigées.

Mesure du pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^t$

Les pouvoirs rotatoires sont mesurés à température ambiante sur un polarimètre Krüss P3001 Electronic dans une cellule de 1 mL ($l = 0.5$ dm). La source lumineuse monochrome génère la raie D du sodium ($\lambda = 589$ nm). La concentration de l'échantillon (c) est exprimée en g/100 mL. La température ($^{\circ}\text{C}$), la concentration et le solvant de mesure sont précisés pour chaque mesure.

Spectroscopie infrarouge (IR)

Les spectres d'absorption infra-rouge sont enregistrés au moyen d'un spectromètre Bruker IFS55. Tous les échantillons liquides ont été analysés sous forme de film de produit pur entre deux plaques de NaCl ou sur une pastille de Zinc-Sélénium (neat). Les échantillons solides sont soit dissous dans du dichlorométhane et analysés sous forme de film par évaporation du solvant, soit broyés et mélangés avec du KBr et analysés sous forme de pastille. Toutes les valeurs de fréquence (ν) sont exprimées en cm^{-1} . Seules les bandes caractéristiques sont décrites.

Résonance magnétique nucléaire (NMR)

Les spectres RMN (^1H , ^{13}C , DEPT 135, J -MOD) sont réalisés sur des appareils Bruker Avance 300 et 400. Pour chaque composé, le solvant est précisé lors de la description des spectres. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ (ppm) relativement au solvant utilisé comme référence interne :

- chloroforme- d_1 : 7.26 ppm pour la RMN ^1H , 77.0 ppm pour la RMN ^{13}C
- acétone- d_6 : 2.05 ppm pour la RMN ^1H , 29.84 ppm pour la RMN ^{13}C
- DMSO- d_6 : 2.50 ppm pour la RMN ^1H , 39.52 ppm pour la RMN ^{13}C
- méthanol- d_4 : 3.31 ppm pour la RMN ^1H , 49.00 ppm pour la RMN ^{13}C

Les constantes de couplages (J) sont exprimées en Hz par ordre croissant. Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux : s (singulet), brs (singulet large), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), dt (triplet dédoublé), q (quadruplet), m (massif complexe ou multiplet). Les systèmes AB ont été calculés par les formules mathématiques appropriées. La multiplicité des carbones est déterminée par des expériences DEPT 135 et J -MOD. Des expériences de RMN bidimensionnelle (COSY, HMQC, HMBC et ROESY) ont permis d'approfondir les caractérisations spectroscopiques.

Les attributions sont faites selon la numérotation précisée sur chaque figure. Les abréviations H_{Ar} (proton aromatique), CH_{Ar} (carbone tertiaire aromatique) et Cq (carbone quaternaire) sont utilisées pour désigner les signaux dont l'attribution n'est pas certaine.

Spectrométrie de masse (MS)

Les techniques de spectrométrie de masse utilisées sont :

- l'impact électronique (EI)
- l'ionisation chimique (CI)
- l'électrospray (ESI)

Les analyses EI basse résolution (EIMS) et CI basse résolution (CIMS) ont été réalisées en mode positif sur un spectromètre Thermo Finnigan Trace MS à source combinée EI et CI avec une énergie d'ionisation de 70 eV. L'ammoniac est utilisé comme gaz ionisant pour réaliser les analyses CIMS. Les analyses ESI basse résolution (ESIMS) ont été réalisées en mode positif ou négatif sur un spectromètre ThermoElectron LCQ Advantage équipé d'un détecteur à trappes d'ions et d'une source électrospray à pression atmosphérique. Les analyses ESI de spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) sont obtenues au Laboratoire de Spectrométrie de Masse des Macromolécules Biologiques, Institut Européen de Chimie et de Biologie (IECB), Bordeaux, France.

Seuls les pics de masse principaux sont mentionnés et exprimés en unité de masse par charge élémentaire m/z . L'intensité relative de chaque signal est précisée.

Analyses élémentaires

Les analyses élémentaires pour les éléments C, H, N et Si sont réalisées au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO) à Rennes et au Service Central d'Analyses (SCA) à Vernaison.

V.3. Synthèse et caractérisation des composés

Les différents composés synthétisés seront classés par type de structure et par réaction clé :

V.3.1. Synthèse des précurseurs D (**D₁** à **D₅**)

- Sucres **E**
- Unités galloyles **F** (**F₁** à **F₄**)
- Anhydrides d'acide
- Essais d'estérification directe (sans protection des phénols)
- Bis-estérification en conditions classiques et déprotection orthogonale des groupements R₂

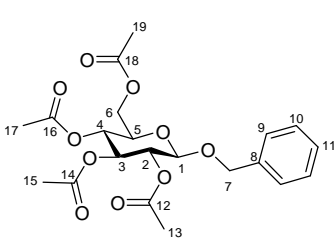
V.3.2. Séquence alternative menant à **C** *via* la formation d'une unité HHBP (\pm)-**I**

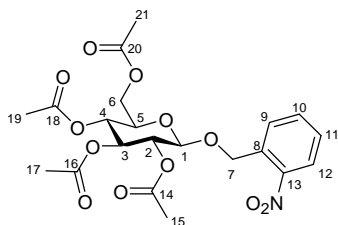
V.3.3. Couplage biarylique oxydant menant à **C**

V.3.4. C-arylglicosidation menant à **B**

V.3.1. Synthèse des précurseurs D

A. Sucres E

167a	
Benzyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucoopyranoside	
	$C_{21}H_{26}O_{10}$ MW = 438,43 Da CAS : [10343-13-2]
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁷⁰ Ag₂CO₃ (2.01 g, 7.29 mmol, 3 eq) and a crystal of iodine were added to a solution of commercially available benzyl alcohol (1.31 g, 12.15 mmol, 5 eq) in dry CH₂Cl₂ (15 mL) and the mixture was stirred over 4 Å molecular sieves for 15 minutes. A solution of commercially available 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosyl bromide (166, 1 g, 2.43 mmol, 1 eq) in dry CH₂Cl₂ (5 mL) (also stirred over 4 Å molecular sieves for 15 minutes) was then added dropwise. The reaction flask was shielded from light and stirred at room temperature under nitrogen for 20 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite®, and concentrated <i>in vacuo</i>. Crude was purified by column chromatography (4:1 cyclohexane:EtOAc) to give 167a as a white solid (976 mg, 92%).</p>	
<p>m.p. 93-94°C [lit.²¹⁰ m.p. 93-93.3°C (EtOH)]</p> <p>R_f = 0.05 (4:1 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>[α]²¹_D = -52.0° (c = 1, CHCl₃) [lit.²¹⁰ [α]²⁵_D = -51.0° (c = 1, CHCl₃)]</p> <p>IR (NaCl) ν_{max} 1752, 1369, 1221 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 1.98-2.09 (m, 12H, H₁₃/H₁₅/H₁₇/H₁₉), 3.63-3.69 (m, 1H, H₅), 4.15 (dd, J = 2.4, 12.2 Hz, 1H, H₆), 4.26 (dd, J = 4.7, 12.3 Hz, 1H, H₆), 4.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H₁), 4.61 and 4.88 (AB, J_{AB} = 12.3 Hz, 2H, H₇), 5.02-5.19 (m, 3H, H₂/H₄/H₃), 7.25-7.36 (m, 5H, H₉/H₁₀/H₁₁)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 170.4/170.0/169.2/169.0 (C₁₂/C₁₄/C₁₆/C₁₈), 136.6 (C₈), 128.3/127.8/127.6 (C₉/C₁₀/C₁₁), 99.2 (C₁), 72.7 (C₃), 71.7 (C₅), 71.2 (C₇), 70.6 (C₂), 68.4 (C₄), 61.8 (C₆), 20.5/20.4/20.4 (C₁₃/C₁₅/C₁₇/C₁₉)</p> <p>CIMS <i>m/z</i> (%) 457 [M+NH₄]⁺ (100), 331 (54)</p>	

167b**2-Nitrobenzyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside**C₂₁H₂₅NO₁₂

MW = 483,42 Da

CAS : [34546-55-9]

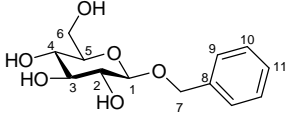
According to the procedure described in the literature,¹⁷⁰ to a solution of commercially available 2-nitrobenzyl alcohol (3.72 g, 24.32 mmol, 5 eq) in dry CH₂Cl₂ (20 mL) were added Ag₂CO₃ (4.02 g, 14.58 mmol, 3 eq), and one crystal of iodine. The reaction was stirred over 4 Å molecular sieves for 15 minutes. A solution of commercially available 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosyl bromide (**166**, 2 g, 4.86 mmol, 1 eq) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) (also stirred over 4 Å molecular sieves for 15 minutes) was then added dropwise. The reaction flask was shielded from light and stirred at room temperature under nitrogen for 6 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite®, and concentrated *in vacuo*. Crude material was purified by column chromatography (8:2 cyclohexane:EtOAc) to afford **167b** as white crystals (2.27 g, 100 %).

m.p. 67-68°C**R_f** = 0.20 (7:3 cyclohexane:EtOAc)**[α]_D²⁴** = -1.96° (c = 0.51, acetone)**IR** (NaCl) ν_{max} 2962, 1740, 1530, 1369, 1227, 1042 cm⁻¹

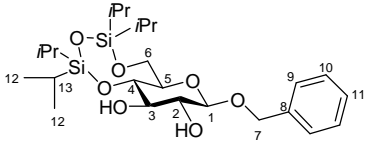
¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 2.02 (s, 3H, CH₃ from Ac groups), 2.03 (s, 3H, CH₃ from Ac groups), 2.06 (s, 3H, CH₃ from Ac groups), 2.08 (s, 3H, CH₃ from Ac groups), 3.73-3.78 (m, 1H, H₅), 4.15 (dd, *J* = 2.2, 12.3 Hz, 1H, H₆), 4.30 (dd, *J* = 4.8, 12.4 Hz, 1H, H₆), 4.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₁), 5.06 and 5.26 (AB, *J*_{AB} = 14.5 Hz, 2H, H₇), 5.10-5.25 (m, 3H, H₂/H₃/H₄), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₁₁), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₉), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₁₀), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₁₂)

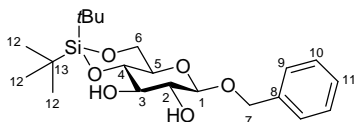
¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 170.6/170.1/169.4 (C₁₄/C₁₆/C₁₈/C₂₀), 147.1 (C₁₃), 133.8 (C₉), 133.4 (C₈), 128.9 (C₁₀), 128.4 (C₁₁), 124.7 (C₁₂), 100.5 (C₁), 72.0 (C₅), 72.7/71.3/68.4 (C₂/C₃/C₄), 68.1 (C₇), 61.8 (C₆), 20.6/20.6/20.5 (C₁₅/C₁₇/C₁₉/C₂₁)

CIMS *m/z* (%) 501 [M+NH₄]⁺ (100), 455 (61), 366 (34), 331 (33), 106 (76)**Anal.** calcd for C₂₁H₂₅NO₁₂ : C, 52.18; H, 5.21; N, 2.90. Found : C, 52.22; H, 5.24; N, 2.80

168a Benzyl-β-D-glucopyranoside	
	$C_{13}H_{18}O_6$ MW = 270,28 Da CAS : [4304-12-5]
<p>According to the procedure described in the literature,²¹⁰ a catalytic amount of sodium methoxide was added to a solution of 167a (2.87 g, 6.55 mmol) in dry MeOH (40 mL). TLC analysis indicated after 3 hours complete conversion of starting material. The solution was then neutralized with Dowex[®] 50X8-400 ion-exchange resin (H⁺ form), filtered, and concentrated <i>in vacuo</i> to leave 168a in pure form as white crystals (1.77 g, 100%).</p>	
<p>m.p. 104°C [lit.²¹⁰ m.p. 105-106°C (CHCl₃-PET)]</p> <p>R_f = 0.34 (5% acetone in EtOAc)</p> <p>[α]²¹_D = -56.3° (c = 0.9, MeOH) [lit.²¹⁰ [α]²⁵_D = -49.9° (c = 1, MeOH)]</p> <p>IR (KBr) ν_{max} 3502 (st), 3062, 2931, 2883, 1497, 1455, 1370, 1280, 1157, 1083, 1048, 990 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, methanol-<i>d</i>₄) δ 3.20-3.33 (m, 4H, H₂/H₃/H₄/H₅), 3.66 (dd, J = 5.2, 11.8 Hz, 1H, H₆), 3.86 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H₆), 4.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H₁), 4.63 and 4.89 (AB, J_{AB} = 11.8 Hz, 2H, H₇), 7.20-7.39 (m, 5H, H₉/H₁₀/H₁₁)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, methanol-<i>d</i>₄) δ 139.0 (C₈), 129.2/129.2/128.6 (C₉/C₁₀/C₁₁), 103.2 (C₁), 78.0/77.9/75.1/71.7 (C₂/C₃/C₄/C₅), 71.6 (C₇), 62.8 (C₆)</p> <p>CIMS <i>m/z</i> (%) 288 [M+NH₄]⁺ (100), 270 [M+H]⁺ (82), 180 (89), 108 (68), 91 (27)</p>	

168b	
2-Nitrobenzyl-β-D-glucopyranoside	
	$C_{13}H_{17}NO_8$ MW = 315,28 Da CAS : [34546-53-7]
<p>According to the procedure described in the literature,²¹⁰ a catalytic amount of sodium methoxide was added to a stirred solution of 167b (4.60 g, 3.36 mmol) in dry MeOH (20 mL). TLC analysis indicated after 30 minutes complete conversion of starting material. The solution was then neutralized with Dowex[®] 50X8-400 ion-exchange resin (H⁺ form), filtered, and concentrated <i>in vacuo</i>. Crude material was purified by column chromatography (5% acetone in EtOAc) to yield 168b as white crystals (3.10 g, 100%).</p>	
<p>m.p. 125°C [lit.¹⁶⁹ m.p. 131°C (H₂O)] R_f = 0.15 (5% acetone in EtOAc) [α]²¹_D = -36.4° (c = 0.55, pyridine) [lit.¹⁶⁹ [α]²⁵_D = -4.39° (c = 0.55, pyridine)] IR (KBr) ν_{max} 3302 (st), 1522, 1336, 1077, 1037, 737 cm⁻¹ ¹H NMR (300 MHz, methanol-<i>d</i>₄) δ 3.29-3.40 (m, 4H, H₂/H₃/H₄/H₅), 3.66 (dd, <i>J</i> = 4.9, 11.9 Hz, 1H, H₆), 3.85 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H, H₆), 4.41 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, H₁), 5.05 and 5.25 (AB, <i>J</i>_{AB} = 15.3 Hz, 2H, H₇), 7.47 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, H₁₀), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H, H₁₁), 7.99 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, H₁₂), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, H₉) ¹³C NMR (75 MHz, methanol-<i>d</i>₄) δ 148.7 (C₁₃), 135.7 (C₈), 134.7 (C₁₁), 130.3 (C₁₂), 129.2 (C₁₀), 125.5 (C₉), 104.0 (C₁), 78.0/75.1/71.5 (C₂/C₃/C₄/C₅), 68.4 (C₇), 62.6 (C₆) CIMS <i>m/z</i> (%) 333 [M+NH₄]⁺ (100), 180 (49), 122 (47), 120 (73), 88 (41) Anal. calcd for C₁₃H₁₇NO₈: C, 49.53; H, 5.44; N, 4.44. Found : C, 49.32; H, 5.64; N, 4.00</p>	

169	
Benzyl-4,6-O-(tetraisopropylidisiloxane-1,3-diyl)-β-D-glucopyranoside	
	$C_{25}H_{44}O_7Si_2$ MW = 512,78 Da CAS : [89291-61-2]
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁷¹ dichlorotetraisopropylidisiloxane (2.84 mL, 8.88 mmol, 1.2 eq) was added dropwise to a solution of 168a (2 g, 7.40 mmol, 1 eq) and imidazole (2.51 g, 37.0 mmol, 5 eq) in dry DMF (150 mL). After 5 hours, excess of silylating agent was decomposed by the addition of 10 mL of MeOH, which was followed by the addition of 100 mL of EtOAc. The solution was poured into 150 mL of brine and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated <i>in vacuo</i>. Crude was purified by column chromatography (9:1 → 8:2 cyclohexane:EtOAc) to give 169 as a yellow oil (2.33 g, 61%).</p>	
<p>R_f = 0.48 (7:3 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>[α]²¹_D = -74.5° (c = 0.9, CHCl₃) [lit.²¹⁰ [α]²⁵_D = -72.3° (c = 1, CHCl₃)]</p> <p>IR (NaCl) ν_{max} 3429, 1252, 1036 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 1.02-1.11 (m, 28H, H₁₂/H₁₃), 3.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H, H₅), 3.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H, H₂), 3.57 (t, J = 9.0 Hz, 1H, H₃), 3.85 (t, J = 9.1 Hz, 1H, H₄), 4.01 and 4.12 (AB, J_{AB} = 12.5 Hz, 2H, H₆), 4.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H₁), 4.59 and 4.98 (AB, J_{AB} = 11.7 Hz, 2H, H₇), 7.28-7.36 (m, 5H, H₉/H₁₀/H₁₁)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 137.1 (C₈), 128.4/128.1/127.8 (C₉/C₁₀/C₁₁), 101.8 (C₁), 76.7 (C₅), 76.1 (C₃), 73.9 (C₂), 70.8 (C₇), 69.2 (C₄), 60.9 (C₆), 17.3/17.3/17.2/17.2/17.2/17.0 (C₁₂), 13.6/13.2/12.5/12.5 (C₁₃)</p> <p>CIMS <i>m/z</i> (%) 531 [M+NH₄]⁺ (100), 423 (30), 405 (35), 108 (36), 91 (42)</p>	

170**Benzyl-4,6-*O*-*t*-butylsilylanediyl-β-D-glucopyranoside**C₂₁H₃₄O₆Si

MW = 410,58 Da

No CAS

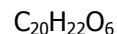
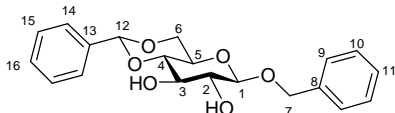
According to the procedure described in the literature,¹⁷² **168a** (1.35 g, 4.99 mmol, 1 eq) was azeotropically dried with benzene (3 x 5 mL) and taken up in DMF (8 mL). The mixture was cooled to -40°C and stirred for 30 minutes. Addition of di-*tert*-butylsilyl ditriflate (1.82 mL, 4.99 mmol, 1 eq) over 5 minutes afforded a clear solution that was further stirred at -40°C for 1 hour. Upon warming to room temperature, the reaction mixture was diluted with 100 mL of diethyl ether and washed with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL), H₂O (30 mL) and brine (30 mL). The organic layer was then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to provide a very hygroscopic white solid. Crude was purified by column chromatography (75:25 cyclohexane:EtOAc) to give **170** as a very hygroscopic white foam (1,73 g, 84%).

R_f = 0.44 (7:3 cyclohexane:EtOAc)**[α]_D²⁴** = +7.0° (*c* = 0.1, CH₂Cl₂)

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 1.00 (s, 9H, H₁₂), 1.06 (s, 9H, H₁₂), 2.46 (brs, 1H, OH), 2.72 (brs, 1H, OH), 3.38-3.61 (m, 3H, H₂/H₃/H₅), 3.74 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₄), 3.95 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H, H₆), 4.20 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H, H₆), 4.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₁), 4.62 and 4.91 (AB, *J*_{AB} = 11.7 Hz, 1H, H₇), 7.31-7.37 (m, 5H, H₉/H₁₀/H₁₁)

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 136.8 (C₈), 128.5/128.1/128.0 (C₉/C₁₀/C₁₁), 102.0 (C₁), 76.7 (C₄), 76.3 (C₃), 73.6 (C₂), 71.3 (C₇), 70.5 (C₅), 66.1 (C₆), 27.4/27.0 (C₁₂), 22.6/19.9 (C₁₃)

CIMS *m/z* (%) 411 [M+H]⁺ (100)

49**Benzyl-4,6-O-benzylidene-β-D-glucopyranoside**

MW = 358,39 Da

CAS : [113973-86-7]

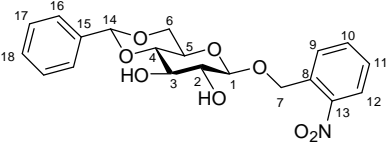
According to the procedure described in the literature,¹⁰⁰ zinc chloride (13.8 g, 0.10 mol, 5.3 eq) was added under nitrogen to a suspension of **168a** (5.13 g, 19 mmol, 1 eq) in 50 mL of benzaldehyde and the mixture was allowed to stir at room temperature for 16 hours. The reaction solution was then diluted with ice, and the crude product was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The organic layer was washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The liquid residue (containing an excess of benzaldehyde) was purified by column chromatography (10:0 → 9:1 CH₂Cl₂:acetone) to give **49** as a white solid (6.1 g, 90%).

m.p. 158.5°C**R_f** = 0.10 (3:2 cyclohexane:EtOAc)**[α]_D²⁴** = -61.0° (*c* = 1.2, CHCl₃)**IR** (neat) *v*_{max} 3434, 3063, 3031, 2917, 2874, 1455, 1380, 1094, 1027, 1002 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 2.65 (brs, OH), 3.46 (dt, *J* = 4.8, 9.5 Hz, 1H, H₂), 3.53-3.60 (m, 2H, H₄/H₅), 3.78-3.85 (m, 2H, H₃/H₆), 4.37 (dd, *J* = 4.8, 10.5 Hz, 1H, H₆), 4.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₁), 4.64 and 4.94 (AB, *J*_{AB} = 11.5 Hz, 2H, H₇), 5.54 (s, 1H, H₁₂), 7.32-7.51 (m, 10H, H_{Ar})

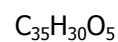
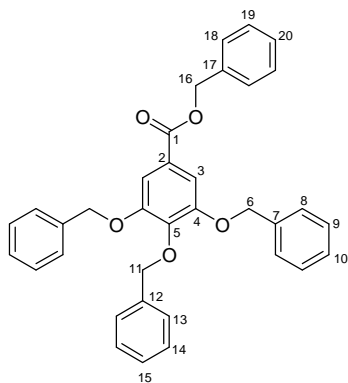
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 137.9/137.8 (C₈/C₁₃), 128.8 (C₁₁ or C₁₆), 128.2/128.0/127.6/126.4 (C₉/C₁₀/C₁₄/C₁₅), 127.5 (C₁₁ or C₁₆), 103.0 (C₁), 100.7 (C₁₂), 80.6 (C₄), 74.4 (C₂), 72.9 (C₃), 70.2 (C₇), 68.0 (C₆), 65.9 (C₅)

ESIMS *m/z* (%) 739 [2M+Na]⁺ (100)

50	
2-Nitrobenzyl-4,6-O-benzylidene-β-D-glucopyranoside	
	$C_{20}H_{21}NO_8$ MW = 403,38 Da CAS : [173204-63-2]
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁰⁰ zinc chloride (22.9 g, 168.1 mmol, 5.3 eq) was added under nitrogen to a suspension of 168b (10 g, 31.7 mmol, 1.0 eq) in 100 mL of benzaldehyde and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction solution was then poured into ice, and the crude product was extracted with EtOAc (3 x 75 mL). The combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated <i>in vacuo</i>. Further concentration under high vacuum using Kugelrohr to remove excess of benzaldehyde furnished an orange solid which was purified by column chromatography (8:2 → 4:6 cyclohexane:EtOAc) to yield 50 as a slight yellow solid (10.20 g, 80%).</p>	
<p>m.p. 165°C</p> <p>R_f = 0.10 (3:2 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>[α]²⁴_D = -82.8° (c = 0.99, acetone)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 3430, 3050, 3025, 2921, 2871, 1749, 1443, 1379, 1087, 998 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 3.41-3.64 (m, 3H, H₂/H₄/H₅), 3.72-3.85 (m, 2H, H₃/H₆), 4.35 (dd, <i>J</i> = 4.8, 10.5 Hz, 1H, H₆), 4.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, H₁), 5.10 and 5.26 (AB, <i>J</i>_{AB} = 14.7 Hz, 2H, H₇), 5.52 (s, 1H, H₁₄), 7.35-7.50 (m, 6H, H₁₆/H₁₇/H₁₈/H₁₀), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, H₁₁), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, H₁₂), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, H₉)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 147.3 (C₁₃), 136.9 (C₁₅), 133.7 (C₁₁), 133.6 (C₈), 129.3 (C₁₈), 129.1 (C₁₂), 128.3/128.3 (C₁₆/C₁₇), 126.3 (C₁₀), 124.7 (C₉), 102.8 (C₁), 101.9 (C₁₄), 80.4 (C₄), 74.6 (C₂), 73.3 (C₃), 68.5 (C₆), 68.1 (C₇), 66.4 (C₅)</p> <p>CIMS <i>m/z</i> (%) 404 [M+H]⁺ (48), 122 (94), 108 (100)</p>	

B. Unités galloyles F₁

99	
Methyl 3,4,5-tribenzyloxybenzoate	
	$C_{29}H_{26}O_5$ MW = 454,51 Da CAS : [70424-94-1]
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁷⁷ a mixture of methyl gallate (160, 2 g, 10.86 mmol, 1.0 eq), KI (0.8 g, 4.78 mmol, 0.5 eq) and anhydrous powdered K₂CO₃ (8.8 g, 63.64 mmol, 5.9 eq) in 120 mL of acetone was stirred at room temperature for 20 minutes. Benzyl chloride (4 mL, 34.75 mmol, 3.2 eq) was dissolved in 20 mL of acetone and added to the reaction mixture. The suspension was refluxed for 20 hours at which time TLC showed full conversion of the starting material. The mixture was filtered through Celite[®] and the filtrate was evaporated <i>in vacuo</i> to give 99 as a pale yellow solid (4.94 g, 100%).</p>	
<p>m.p. 97°C [lit.¹¹⁸ m.p. 99-100°C (hexane)]</p> <p>R_f = 0.45 (4:1 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>IR (NaCl) ν_{max} 3064, 3033, 2950, 2892, 1715, 1126 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 3.89 (s, 3H, H₁₆), 5.12 (s, 2H, H₁₁), 5.14 (s, 4H, H₆), 7.25-7.45 (m, 17H, H_{Ar})</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 166.5 (C₁), 152.5 (C₄), 142.4 (C₅), 137.4 (C₁₂), 136.6 (C₇), 128.4/128.4/128.1/127.9/127.8/127.5 (C₈/C₉/C₁₀/C₁₃/C₁₄/C₁₅), 125.2 (C₂), 109.0 (C₃), 75.0 (C₁₁), 71.1 (C₆), 52.1 (C₁₆)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 931 [2M+Na]⁺ (55), 477 [M+Na]⁺ (100), 455 [M+H]⁺ (67)</p> <p>HRMS calcd for C₂₉H₂₆O₅ [M+H]⁺ 455.1858, found 455.1855</p>	

173**Benzyl 3,4,5-tribenzyloxybenzoate**

MW = 530,61 Da

CAS : [475161-97-8]

According to the procedure described in the literature,¹⁷⁸ gallic acid (**7**, 1 g, 5.88 mmol, 1 eq) was dissolved in acetone (60 mL). K_2CO_3 (3.6 g, 25.87 mmol, 4.4 eq) and benzyl bromide (3.1 mL, 25.87 mmol, 4.4 eq) were added to the solution and the mixture was stirred under reflux for 18 hours. After adding H_2O (200 mL), the mixture was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The solvent was removed *in vacuo*, and the residual oil was crystallized from ethanol to yield **173** (1.18 g, 38%) as white crystals.

m.p. 92-93°C (EtOH) [lit.¹⁷⁸ m.p. 93.5-94.5°C (EtOH)]

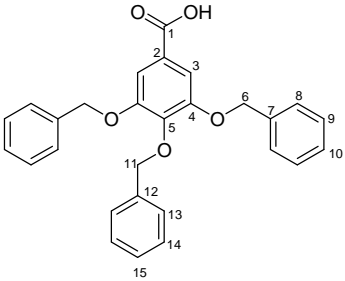
R_f = 0.70 (4:1 PET:EtOAc)

IR (NaCl) ν_{max} 1714, 1428, 1335, 1205 cm^{-1}

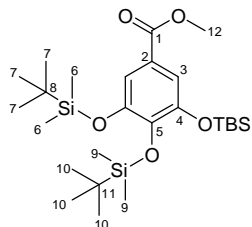
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.06 (s, 2H, H_{11}), 5.19 (s, 4H, H_6), 5.33 (s, 2H, H_{16}), 7.27-7.46 (m, 22H, H_{Ar})

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165.1 (C_1), 152.1 (C_4), 141.5 (C_5), 137.3 (C_{12}), 136.7 (C_{17}), 136.2 (C_7), 128.5/128.2/128.1/128.0/127.9/127.8/127.6 (CH_{Ar}), 124.7 (C_2), 108.2 (C_3), 74.2 (C_{11}), 70.3 (C_6), 66.1 (C_{16})

CIMS m/z (%) 549 [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺ (84), 532 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (45), 108 (100), 91 (92)

51 3,4,5-tribenzyloxybenzoic acid	
	$C_{28}H_{24}O_5$ MW = 440,49 Da CAS : [1486-48-2]
<p><u>Via hydrolysis of methyl ester 99 : ¹⁷⁷</u></p> <p>To a suspension of crude 99 (5.91 g) in 100 mL of ethanol was added NaOH (708 mg, 17.70 mmol, 1.6 eq). The mixture was heated to reflux for 2 hours. The hot solution was poured into 100 mL of 1M aqueous solution of HCl and the resulting mixture was stirred for 10 minutes before the solid was filtered off. The product was washed successively with a 1:1 mixture of ethanol and water (20 mL), pure water (20 mL), ethanol (20 mL), methanol (20 mL) and Et₂O (20 mL). The solid was then crystallized from ethanol to afford 51 as a white solid (3.93 g, 82%).</p> <p><u>Via hydrolysis of benzyl ester 173 : ¹⁷⁸</u></p> <p>A suspension of 173 (945 mg) in 50 mL of a methanolic solution of KOH (3N) was heated to reflux for 9 hours. The hot solution was then acidified at room temperature with a solution of HCl (3N) until pH = 1. The resulting precipitate was filtered off and the product was dissolved in EtOAc (100 mL). The organic layer was washed with water (3 x 30 mL), dried over MgSO₄ and concentrated <i>in vacuo</i>. The solid was then crystallized from ethanol to afford 51 as a white solid (340 mg, 43%).</p>	
<p>m.p. 194-195°C (EtOH) [lit.²¹¹ m.p. 196-196.5°C (benzene-PET)]</p> <p>R_f = 0.40 (1:1 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>IR (KBr) ν_{max} 1688, 1428, 1124 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 5.04 (s, 2H, H₁₁), 5.18 (s, 4H, H₆), 7.27-7.48 (m, 17H, H_{Ar}), 12.95 (s large, 1H, H₁₆)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 166.9 (C₁), 152.0 (C₄), 141.0 (C₅), 137.4 (C₁₂), 136.9 (C₇), 128.4/128.2/128.1/127.9/127.6 (C₈/C₉/C₁₀/C₁₃/C₁₄/C₁₅), 126.1 (C₂), 108.2 (C₃), 74.2 (C₁₁), 70.2 (C₆)</p> <p>CIMS <i>m/z</i> (%) 459 [M+NH₄]⁺ (100), 368 (49), 108 (51), 91 (39)</p>	

51b 3,4,5-tribenzyloxybenzoyl chloride	
	$C_{28}H_{23}ClO_4$ MW = 458,93 Da CAS : [1486-47-1]
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁷⁷ a suspension of 51 (1 g, 2.27 mmol, 1 eq) in 25 mL of dry toluene and 0.1 mL of dry DMF was stirred at room temperature. A solution of oxalyl chloride (292 μL, 3.41 mmol, 1.5 eq) in 3 mL of dry toluene was then added slowly <i>via</i> a dropping funnel. After being stirred at room temperature for an additional 15 minutes, the mixture was heated to 50°C. The ceasing of gas evolution indicated the end of the reaction after 45 min. The solvent was evaporated <i>in vacuo</i> to give 51b as white crystals (1.05 g, 100%, based on TLC analysis and ¹H NMR analysis on crude).</p>	
<p>m.p. 114°C [lit.¹⁷⁷ m.p. 116-117°C (toluene-cyclohexane)]</p> <p>R_f = 0.91 (1:1 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 5.04 (s, 2H, H₁₁), 5.18 (s, 4H, H₆), 7.27-7.48 (m, 17H, H₃/H_{Ar})</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 166.8 (C₁), 152.0 (C₄), 141.0 (C₅), 137.4 (C₁₂), 136.9 (C₇), 128.4/128.2/128.1/128.1/127.9/127.6 (C₈/C₉/C₁₀/C₁₃/C₁₄/C₁₅), 126.0 (C₂), 108.3 (C₃), 74.3 (C₁₁), 70.2 (C₆)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 481 [M+Na]⁺ (100)</p>	

174**Methyl 3,4,5-tri[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]benzoate**C₂₆H₅₀O₅Si₃

MW = 526,93 Da

CAS : [121056-97-1]

According to the procedure described in the literature,¹⁷⁹ imidazole (2.6 g, 38.01 mmol, 7 eq) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (3.3 g, 21.72 mmol, 4 eq) were added to a solution of methyl gallate (**160**, 1 g, 5.43 mmol, 1 eq) in dry DMF (15 mL). The mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 4 hours at which time TLC showed full conversion of the starting material and a single product spot. The reaction mixture was poured into 30 mL of 5% aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO₄. Concentration *in vacuo* afforded **174** as white crystals (2.85 g, 100%).

m.p. 67-68°C [lit.¹⁷⁹ m.p. 69-70°C (MeOH)]

R_f = 0.80 (9:1 PET:EtOAc)

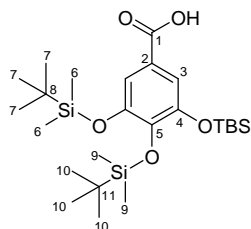
IR (NaCl) ν_{max} 2956, 2889, 1726, 1259, 1096 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 0.18 (s, 6H, H₉), 0.27 (s, 12H, H₆), 0.97 (s, 18H, H₇), 1.03 (s, 9H, H₁₀), 3.83 (s, 3H, H₁₂), 7.25 (s, 2H, H₃)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 166.7 (C₁), 149.4 (C₄), 143.8 (C₅), 123.4 (C₂), 116.3 (C₃), 52.3 (C₁₂), 26.6 (C₇/C₁₀), 19.4 (C₈), 19.1 (C₁₁), -3.4 (C₆), -3.6 (C₉)

CIMS *m/z* (%) 528 [M+H]⁺ (100), 470 (17), 323 (16), 88 (39)

176	
<i>tert</i>-Butyldimethylsilyl 3,4,5-tri[(<i>tert</i>-butyldimethylsilyl)oxy]benzoate	
	$C_{31}H_{62}O_5Si_4$ MW = 627,16 Da CAS : [185462-50-4]
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁸⁵ gallic acid (7, 5 g, 29.39 mmol, 1 eq) was dissolved in dry DMF (75 mL). Imidazole (20 g, 0.293 mol, 10 eq) and <i>tert</i>-butyldimethylsilyl chloride (25 g, 165.87 mmol, 5.6 eq) were then added and the mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 24 hours. The reaction mixture was diluted with 400 mL of Et₂O and washed with H₂O (6 x 200 mL). After drying over MgSO₄, the solvent was evaporated in vacuo giving 176 as a white solid (18.43 g, 100%).</p>	
<p>m.p. 85-86°C</p> <p>R_f = 0.74 (4:1 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>IR (NaCl) ν_{max} 1259, 1089 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 0.14 (s, 6H, H₉), 0.24 (s, 12H, H₆), 0.36 (s, 6H, H₁₂), 0.95 (s, 18H, H₇), 0.99 (s, 9H, H₁₀), 1.01 (s, 9H, H₁₃), 7.22 (s, 2H, H₃)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 166.3 (C₁), 148.3 (C₄), 143.2 (C₅), 123.3 (C₂), 115.9 (C₃), 26.2 (C₇), 26.1 (C₁₀), 25.6 (C₁₃), 18.8 (C₈), 18.5 (C₁₁), 17.7 (C₁₄), -3.6 (C₆), -3.9 (C₉), -4.8 (C₁₂)</p> <p>CIMS <i>m/z</i> (%) 628 [M+H]⁺ (100), 570 (27), 90 (37)</p> <p>Anal. calcd for C₃₁H₆₂O₅Si₄: C, 59.37; H, 9.96. Found : C, 58.90; H, 9.91</p>	

175**3,4,5-tri[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]benzoic acid**C₂₅H₄₈O₅Si₃

MW = 512,90 Da

CAS : [121056-98-2]

According to the procedure described in the literature,¹³⁷ crude **176** (8.24 g, 13.14 mmol) was dissolved in 200 mL of THF at room temperature. A 3:1 mixture of AcOH-H₂O (270 mL) was then added to the solution and the mixture was allowed to stir at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was poured into ice-cold H₂O (400 mL) and the product was extracted with EtOAc (3 x 250 mL), washed with brine (2 x 200 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give **175** as white crystals (6.23 g, 92%).

m.p. 222°C [lit.¹⁸⁵ m.p. 237°C (MeOH)]

R_f = 0.53 (4:1 cyclohexane:EtOAc)

IR (NaCl) ν_{max} 3400, 1689, 1259, 1095 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 0.16 (s, 6H, H₉), 0.25 (s, 12H, H₆), 0.96 (s, 18H, H₇), 1.00 (s, 9H, H₁₀), 7.30 (s, 2H, H₃)

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 172.1 (C₁), 148.5 (C₄), 143.9 (C₅), 121.4 (C₂), 116.1 (C₃), 26.2 (C₇), 26.1 (C₁₀), 18.8 (C₈), 18.5 (C₁₁), -3.6 (C₆), -3.9 (C₉)

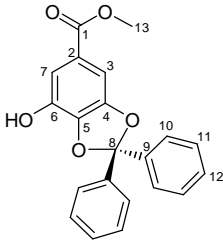
CIMS *m/z* (%) 514 [M+H]⁺ (100)

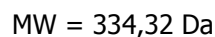
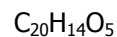
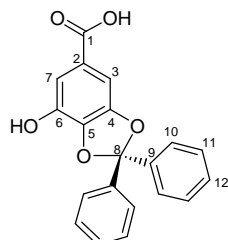
175b	
3,4,5-tri[(tert-butyl)dimethylsilyloxy]benzoyl chloride	
	$C_{25}H_{47}ClO_4Si_3$ MW = 531,35 Da No CAS
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁸⁹ to a stirred solution of 175 (1.16 g, 2.26 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (20 mL) at room temperature under nitrogen was added dropwise Ghosez's reagent, <i>i.e.</i> 1-dimethylamino-1-chloro-2-methyl-1-propene (0.6 mL, 4.54 mmol, 2 eq). The resulting pale yellow solution was stirred for 2 hours and 30 minutes at room temperature and the solvent was then stripped off. The excess of Ghosez's reagent was finally removed <i>in vacuo</i> to give crude 175b as a colorless oil which was used without further purification in next step (1.20 g, 100%, based on TLC analysis and 1H NMR analysis on crude).</p>	
<p>R_f = 0.90 (10:1 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>1H NMR (300 MHz, chloroform-d_1) δ 0.16 (s, 6H, H₉), 0.26 (s, 12H, H₆), 0.95 (s, 9H, H₁₀), 0.99 (s, 18H, H₇), 7.31 (s, 2H, H₃)</p> <p>^{13}C NMR (75 MHz, chloroform-d_1) δ 168.8 (C₁), 148.8 (C₅/C₄), 124.6 (C₂), 117.4 (C₃), 26.1/26.0 (C₇/C₁₀), 19.1/18.8/18.5 (C₈/C₁₁), -3.7/-3.9 (C₆/C₉)</p> <p>CIMS m/z (%) 531 [M+H]⁺ (100)</p>	

177 3,4,5-triacetoxybenzoic acid	
	$C_{13}H_{12}O_8$ MW = 296,23 Da CAS : [6635-24-1]
<p><u>Method A</u> : ¹⁸⁶</p> <p>Gallic acid (7, 3 g, 17.63 mmol) was dissolved in 10 mL of acetic anhydride and heated to 130°C for 3 hours. The resulting clear solution was cooled and decomposed with caution by adding it dropwise to ice-cold H₂O (50 mL). After stirring for 2 hours at 0°C, the white solid was filtered off, washed with ice-cold H₂O (20 mL) and dried to give 177 as a white solid (4.44 g, 85%).</p> <p><u>Method B</u> : ¹⁸⁷</p> <p>To a suspension of gallic acid (7, 3.0 g, 17.63 mmol) in acetic anhydride (12 mL) was added, at room temperature, one drop of concentrated sulfuric acid. The resulting clear solution was heated at 80°C for 10 minutes, cooled, and decomposed with caution by adding it dropwise to ice-cold H₂O (30 mL). After stirring 2 hours at 0°C, the white solid that separated was filtered, washed with ice-cold H₂O (10 mL) and dried to give 177 as a white solid (4,12 g, 79%).</p>	
<p>m.p. 160°C (lit.¹⁸⁷ m.p. 163°C)</p> <p>R_f = 0.14 (1:1 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>IR (NaCl) ν_{\max} 1781, 1701, 1434, 1376, 1325, 1190 (st), 1055 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 2.31 (s, 6H, H₇), 2.33 (s, 3H, H₉), 7.81 (s, 2H, H₃)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 168.5/167.4/165.8 (C₁/C₆/C₈), 144.8/129.3/123.6 (C₂/C₄/C₅), 123.0 (C₃), 20.5 (C₉), 20.0 (C₇)</p> <p>CIMS <i>m/z</i> (%) 314 [M+NH₄]⁺ (100), 272 (58)</p>	

177b 3,4,5-triacetoxybenzoyl chloride	
	$C_{13}H_{11}ClO_7$ MW = 314,67 Da CAS : [70475-59-1]
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁸⁷ thionyl chloride (1.5 mL, 20.25 mmol, 3 eq) and a catalytic amount of dry DMF (0.4 mL) were added to a suspension of 177 (2 g, 6.75 mmol, 1 eq) in anhydrous benzene (20 mL). The mixture was stirred under reflux for 2 hours. Evaporation to dryness gave 177b as a pale yellow solid (2.12 g, 100%, based on TLC analysis and ¹H NMR analysis on crude).</p>	
<p>R_f = 0.68 (1:1 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 2.32 (s, 6H, H₇), 2.36 (s, 3H, H₉), 7.97 (s, 2H, H₃)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 168.4 (C₆), 167.1 (C₈), 166.8 (C₁), 145.1 (C₄), 142.3 (C₅), 131.3 (C₂), 124.6 (C₃), 20.5 (C₇), 20.0 (C₉)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 337 [M+Na]⁺ (100)</p>	

C. Unités galloyles F₂

182	
Methyl 3,4-(diphenylmethylenedioxy)-5-hydroxybenzoate	
	<p>C₂₁H₁₆O₅ MW = 348,35 Da CAS : [68829-46-5]</p>
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁹⁵ a mixture of methyl gallate (160, 20 g, 109 mmol, 1 eq) and α,α-dichlorodiphenylmethane (21 mL, 109 mmol, 1 eq) was maintained at 170-180°C for 5 minutes. The cooled reaction mixture was extracted with warm toluene (200 mL). After dilution with cyclohexane (300 mL), a crystalline solid precipitated. This solid was collected, washed with warm H₂O, solubilized in MeOH at 65°C and then concentrated <i>in vacuo</i> to give 182 as a white solid (29.81 g, 79%).</p>	
<p>m.p. 165°C [lit.¹⁹⁵ m.p. 165°C (MeOH)] R_f = 0.25 (4:1 cyclohexane:EtOAc) IR (NaCl) ν_{\max} 3389, 1695 cm⁻¹ ¹H NMR (300 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 3.81 (s, 3H, H₁₃), 7.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H₃ or H₇), 7.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H₃ or H₇), 7.42-7.48 (m, 6H, H₁₀/H₁₂), 7.60-7.63 (m, 4H, H₁₁), 9.00 (s, 1H, OH) ¹³C NMR (75 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 166.5 (C₁), 149.3 (C₈), 141.3 (C₆), 140.8 (C₉), 139.0 (C₄), 130.2 (C₁₂), 129.3 (C₁₁), 126.9 (C₁₀), 125.5 (C₅), 118.8 (C₂), 114.8 (C₇), 102.8 (C₃), 52.3 (C₁₃) ESIMS <i>m/z</i> (%) 347 [M-H]⁻ (100)</p>	

183**3,4-(diphenylmethylenedioxy)-5-hydroxybenzoic acid**

According to the procedure described in the literature,¹³⁷ a solution of hydrated lithium hydroxide (LiOH.H₂O, 1.20 g, 28.71 mmol, 5 eq) in 14 mL of H₂O was added to a solution of **182** (2 g, 5.74 mmol, 1 eq) in 40 mL of MeOH. The mixture was heated to reflux for 2 hours. The solution was then cooled, diluted with 100 mL of EtOAc, washed with ice-cold 1M aqueous solution of H₃PO₄ (100 mL) and brine (100 mL), dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The resultant crude product was purified by column chromatography (5:1 → 3:2 cyclohexane:EtOAc) to give **183** as a white solid (1.57 g, 81%).

m.p. 174°C (lit.¹³⁷ m.p. 174-176°C)

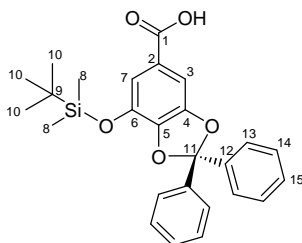
R_f = 0.11 (7:3 cyclohexane:EtOAc)

IR (NaCl) ν_{max} 3600-3200, 3100-2500, 1686 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 7.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H₃ or H₇), 7.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H₃ or H₇), 7.42-7.47 (m, 6H, H₁₀/H₁₂), 7.61 (d, J = 1.2 Hz, 2H, H₁₁), 7.63 (d, J = 1.7 Hz, 2H, H₁₁)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 166.9 (C₁), 149.2 (C₈), 141.3 (C₆), 140.9 (C₉), 138.8 (C₄), 130.2 (C₁₂), 129.3 (C₁₁), 126.9 (C₁₀), 125.8 (C₅), 118.6 (C₂), 114.9 (C₇), 103.0 (C₃)

ESIMS *m/z* (%) 667 [2M-H]⁻ (85), 333 [M-H]⁻ (100)

54**3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-4,5-(diphenylmethylenedioxy)benzoic acid**C₂₆H₂₈O₅Si

MW = 448,58 Da

CAS : [146300-70-1]

According to the procedure described in the literature,¹³⁷ compound **183** (4.5 g, 13.4 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 130 mL of DMF under nitrogen. After cooling to 0°C, diisopropylethylamine (5.6 mL, 32.0 mmol, 2.4 eq) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (6.1 g, 40.5 mmol, 3.0 eq) were added. The solution was warmed to room temperature and stirred for 16 hours. The mixture was quenched by addition of an ice-cold 1M solution of H₃PO₄ (100 mL) and extracted with 150 mL of Et₂O. The organic layer was washed with H₂O (2 x 50 mL) and brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford crude disilylated compound as a white solid that was used in the next step without further purification.

Crude disilylated compound was then dissolved in 120 mL of a 3:1:1 mixture of AcOH:THF:H₂O, and the solution was stirred at room temperature for 4 hours. Addition of saturated aqueous solution of NaHCO₃ (100 mL) quenched the reaction. After extraction with EtOAc (150 mL), the organic layer was then washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Crude was purified by column chromatography (5:1 → 3:2 cyclohexane:EtOAc) to afford **54** as a white solid (5.17 g, 86%).

m.p. 202°C (lit.¹³⁷ m.p. 202-204°C)

R_f = 0.52 (1:1 PET:Et₂O)

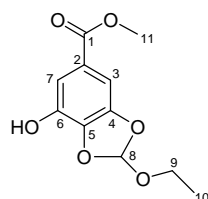
IR (NaCl) ν_{max} 3100-2630, 1686 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 0.23 (s, 6H, H₈), 1.03 (s, 9H, H₁₀), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 2H, H₃/H₇), 7.40-7.46 (m, 6H, H₁₃/H₁₅), 7.60-7.63 (m, 4H, H₁₄)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 166.7 (C₁), 149.5 (C₁₁), 141.9 (C₆), 140.8 (C₁₂), 139.4 (C₄), 130.3 (C₁₅), 129.3 (C₁₄), 126.9 (C₁₃), 125.8 (C₅), 119.2 (C₇), 119.0 (C₂), 104.7 (C₃), 25.9 (C₁₀), 18.9 (C₉), -4.3 (C₈)

ESIMS *m/z* (%) 447 [M-H]⁻ (100)

54b	
3-(<i>tert</i>-butyldimethylsilyl)-4,5-(diphenylmethylenedioxy)benzoyl chloride	
	$C_{26}H_{27}ClO_4Si$ MW = 467,03 Da No CAS
<p>A suspension of 54 (1 g, 2.23 mmol, 1 eq) in 20 mL of dry toluene and 0.2 mL of dry DMF was stirred at room temperature. A solution of oxalyl chloride (286 μL, 3.34 mmol, 1.5 eq) in 3 mL of dry toluene was then added slowly <i>via</i> a dropping funnel. The ceasing of gas evolution indicated the end of the reaction after 1 hour. The solvent was evaporated <i>in vacuo</i> to give 54b as a yellow oil (1 g, 96%, based on TLC analysis and 1H NMR analysis on crude).</p>	
<p>R_f = 0.95 (1:1 PET:Et₂O)</p> <p>1H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 0.21 (s, 6H, H₈), 1.01 (s, 9H, H₁₀), 7.34-7.57 (m, 12H, H_{Ar})</p> <p>^{13}C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 166.6 (C₁), 148.9 (C₁₁), 143.8 (C₆), 139.3 (C₁₂), 138.8 (C₄), 129.5 (C₁₅), 128.4 (C₁₄), 126.9 (C₅), 126.1 (C₁₃), 121.2 (C₇), 119.2 (C₂), 105.6 (C₃), 25.5 (C₁₀), 18.2 (C₉), -4.5 (C₈)</p> <p>ESIMS m/z (%) 489 [M+Na]⁺ (100)</p>	

Methyl 3-hydroxy-4,5-(ethoxymethylenedioxy)-benzoateC₁₁H₁₂O₆

MW = 240,21 Da

CAS : [526221-05-6]

According to the procedure described in the literature,¹⁹⁶ to a suspension of methyl gallate (**160**, 2.22 g, 12.06 mmol, 1 eq) in 200 mL of benzene were added a catalytic amount of AmberlystTM A15 (150 mg) and triethyl orthoformate (3.0 mL, 18.08 mmol, 1.5 eq). The mixture was refluxed for 24 hours with azeotropic removal of the ethanol/benzene mixture by using a Dean Stark trap. After completion, the reaction mixture was filtered and the residual solid was washed with EtOAc (20 mL). After evaporation of the solvent, purification of the crude by column chromatography (2:1 cyclohexane:AcOEt) gave Methyl 3-hydroxy-4,5-(ethoxymethylenedioxy)-benzoate as a white solid (2.56 g, 89%).

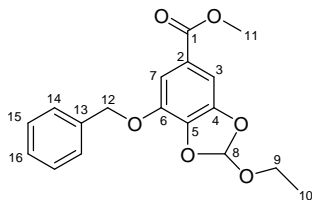
m.p. 91°C (lit.¹⁹⁶ m.p. 91-92°C)

R_f = 0.60 (1:1 cyclohexane:EtOAc)

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₁₀), 3.73 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₉), 3.87 (s, 3H, H₁₁), 6.92 (s, 1H, H₈), 6.95 (brs, 1H, OH), 7.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H₃ or H₇), 7.40 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H₃ or H₇)

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 167.1 (C₁), 147.1/138.9/137.2 (C₄/C₅/C₆), 123.9 (C₂), 120.0 (C₃), 114.0 (C₇), 102.6 (C₈), 59.7 (C₉), 52.3 (C₁₁), 14.7 (C₁₀)

CIMS *m/z* (%) 258 [M+NH₄]⁺ (45), 241 [M+H]⁺ (100)

184**3-benzyloxy-4,5-(ethoxymethylenedioxy)-benzoate**C₁₈H₁₈O₆

MW = 330,33 Da

CAS : [1084695-75-9]

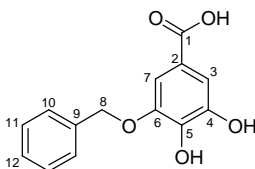
To a solution of Methyl 3-hydroxy-4,5-(ethoxymethylenedioxy)-benzoate (480 mg, 2.0 mmol, 1 eq) in dry acetonitrile (20 mL) were added K₂CO₃ (415 mg, 3.0 mmol, 1.5 eq) and benzyl bromide (360 μL, 3.0 mmol, 1.5 eq). After stirring 16 hours at 70°C, the mixture was filtered and the residual solid was washed with EtOAc (50 mL). After concentration *in vacuo*, the residue was dissolved in EtOAc (60 mL) and the organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL), H₂O (30 mL), brine (30 mL) and then dried over Na₂SO₄. After evaporation of the solvent, crude was purified by column chromatography (6:1 → 2:1 cyclohexane:EtOAc) to give **184** as a white solid (640 mg, 97%).

R_f = 0.65 (3:1 cyclohexane:AcOEt)

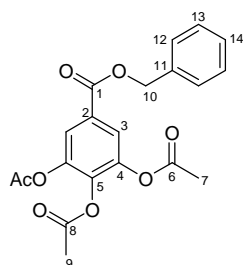
¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₁₀), 3.64-3.81 (m, 2H, H₉), 3.89 (s, 3H, H₁₁), 5.23 (s, 2H, H₁₂), 6.96 (s, 1H, H₈), 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H₃ or H₇), 7.33-7.47 (m, 6H, H₃ or H₇/H₁₄/H₁₅/H₁₆)

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 166.3 (C₁), 147.2/141.6/138.4/136.2 (C₄/C₅/C₆/C₁₃), 128.2 (C₁₆), 128.6/127.7 (C₁₄/C₁₅), 124.3 (C₂), 120.0 (C₃), 112.1 (C₇), 103.6 (C₈), 71.6 (C₁₂), 59.6 (C₉), 52.1 (C₁₁), 14.8 (C₁₀)

CIMS *m/z* (%) 331 [M+H]⁺ (100)

186	
3-benzyloxy-4,5-hydroxybenzoic acid	
	$C_{14}H_{12}O_5$ MW = 260,24 Da CAS : [219781-88-1]
<p>Compound 184 (1.48 g, 4.47 mmol, 1 eq) was dissolved in dry THF (60 mL) and a solution of KOH (1.25 g, 22.28 mmol, 5 eq) in H₂O (15 mL) was added at room temperature. After stirring 16 hours at 70°C, a 4M aqueous solution of HCl (12 mL, 10 eq) was added dropwise and the mixture was stirred at room temperature for an additional 4 hours. After removal of THF <i>in vacuo</i>, the product was extracted with EtOAc (3 x 40 mL). The organic layer was washed with brine (2 x 40 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated <i>in vacuo</i> to give 186 as a yellow solid (828 mg, 71%).</p>	
<p>R_f = 0.10 (1:3 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 5.19 (s, 2H, H₈), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H₃ or H₇), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H₃ or H₇), 7.33-7.42 (m, 3H, H₁₀ or H₁₁/H₁₂), 7.50-7.53 (m, 2H, H₁₀ or H₁₁)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, methanol-<i>d</i>₄) δ 170.1 (C₁), 147.9/146.4 (C₄/C₅), 140.3/138.3 (C₆/C₉), 129.4/128.9/128.7 (C₁₀/C₁₁/C₁₂), 121.9 (C₂), 112.2/108.5 (C₃/C₇), 72.1 (C₈)</p> <p>CIMS <i>m/z</i> (%) 278 [M+NH₄]⁺ (100)</p>	

Benzyl 3,4,5-triacetoxybenzoate



$$C_{20}H_{18}O_8$$

$$MW = 386,35 \text{ Da}$$

$$CAS : [182183-06-8]$$

According to the procedure described in the literature,¹⁶³ benzyl alcohol (385 μ L, 3.72 mmol, 1.1 eq), Et₃N (565 μ L, 4.06 mmol, 1.2 eq) and DMAP (83 mg, 0.68 mmol, 0.2 eq) were successively added to an ice-cold stirring solution of **177b** (1.06 g, 3.38 mmol, 1 eq) in dry CH₂Cl₂ (10 mL). The solution was maintained at 0°C for 30 minutes, then allowed to warm up to room temperature. Stirring was continued for 24 hours, after which time the reaction mixture was poured over ice-cold H₂O (20 mL). After extraction with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), the combined organic layers were washed with aqueous 1M solution of HCl (3 x 20 mL) and H₂O (3 x 20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Crude was purified by column chromatography (4:1 → 3:2 cyclohexane:EtOAc) to give Benzyl 3,4,5-triacetoxybenzoate as a pale yellow solid (632 mg, 48%).

m.p. 105°C [lit.¹⁶³ m.p. 106-107°C (CH₂Cl₂-PET)]

R_f = 0.44 (3:2 cyclohexane:EtOAc)

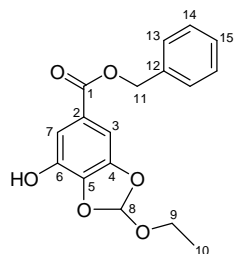
IR (NaCl) ν_{\max} 1779, 1721, 1184 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 2.29 (s, 6H, H₇), 2.30 (s, 3H, H₉), 5.34 (s, 2H, H₁₀), 7.34-7.40 (m, 5H, H₁₂/H₁₃/H₁₄), 7.82 (s, 2H, H₃)

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 167.5 (C₆), 166.3 (C₈), 164.1 (C₁), 143.4 (C₄), 138.7 (C₁₁), 135.4 (C₅), 128.6/128.3/128.3 (C₁₂/C₁₃/C₁₄), 128.2 (C₂), 122.2 (C₃), 67.2 (C₁₀), 20.4 (C₇), 20.0 (C₉)

CIMS m/z (%) 404 [M+NH₄]⁺ (100), 314 (34)

187	
Benzyl-3,4,5-trihydroxybenzoate	
	$C_{14}H_{12}O_5$ MW = 260,24 Da CAS : [50888-96-5]
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁶³ a solution of Benzyl 3,4,5-triacetoxybenzoate (200 mg, 0.518 mmol, 1 eq) in a 5:1:1 mixture of MeOH-H₂O-CH₂Cl₂ (7 mL) was treated with powdered K₂CO₃ (715 mg, 5.18 mmol, 10 eq) at 0°C with vigorous stirring. After formation of a beige creamy precipitate, the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. Stirring was continued for 2 hours, after which time the reaction mixture was cautiously acidified with concentrated HCl (2 mL) and diluted with EtOAc (20 mL). The organic layer was then washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated <i>in vacuo</i>. Crude was purified by column chromatography (1:1 cyclohexane:EtOAc) to give 187 as a white solid (84 mg, 62%).</p>	
<p>m.p. 144°C (lit.²¹² m.p. 145-149°C) R_f = 0.13 (3:2 cyclohexane:EtOAc) IR (NaCl) ν_{max} 3373 (large), 1234 cm⁻¹ ¹H NMR (300 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 5.28 (s, 2H, H₆), 7.15 (s, 2H, H₃), 7.31-7.48 (m, 5H, H₈/H₉/H₁₀), 8.17 (brs, 3H, OH) ¹³C NMR (75 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 166.6 (C₁), 146.0 (C₄), 138.8 (C₅), 137.6 (C₇), 129.3/128.8 (C₈/C₉/C₁₀), 121.7 (C₂), 110.0 (C₃), 66.7 (C₆) CIMS <i>m/z</i> (%) 278 [M+NH₄]⁺ (100)</p>	

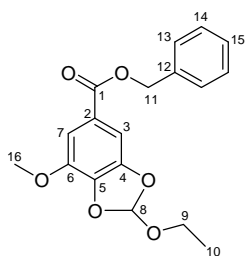
188**Benzyl 3-hydroxy-4,5-(ethoxymethylenedioxy)-benzoate**C₁₇H₁₆O₆

MW = 316,31 Da

No CAS

To a suspension of **187** (200 mg, 0.77 mmol, 1 eq) in 100 mL of benzene were added a catalytic amount of Amberlyst™ A15 (20 mg) and triethyl orthoformate (190 μ L, 1.15 mmol, 1.1 eq). The mixture was refluxed for 24 hours with azeotropic removal of the ethanol/benzene mixture by using a Dean Stark trap. After completion, the reaction mixture was filtered and the residual solid was washed with EtOAc (20 mL). After evaporation of the solvent, purification of the crude by column chromatography (4:1 cyclohexane:EtOAc) gave **188** as a white solid (236 mg, 97%).

m.p. 111.5°C**R_f** = 0.26 (4:1 cyclohexane:EtOAc)**IR** (neat) ν_{\max} 3380 (st), 2985, 2956, 2930, 1715, 1646, 1522, 1453, 1383, 1343, 1234, 1175, 1080, 1040 cm⁻¹**¹H NMR** (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₁₀), 3.75 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₉), 5.32 (s, 2H, H₁₁), 7.07 (s, 1H, H₈), 7.12 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H₃ or H₇), 7.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H₃ or H₇), 7.34-7.50 (m, 5H, H₁₃/H₁₄/H₁₅), 8.93 (brs, 1H, OH)**¹³C NMR** (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 166.2 (C₁), 147.1 (C₆), 138.7 (C₄), 137.2 (C₁₂), 135.7 (C₅), 128.6/128.3/128.1 (C₁₃/C₁₄/C₁₅), 124.0 (C₂), 120.0 (C₈), 114.1 (C₇), 102.8 (C₃), 67.0 (C₉), 59.7 (C₁₁), 14.7 (C₁₀)**CIMS** *m/z* (%) 334 [M+NH₄]⁺ (100), 317 [M+H]⁺ (41)**Anal.** calcd for C₁₇H₁₆O₆: C, 64.55; H, 5.10. Found: C, 64.54; H, 5.31.

Benzyl 3-methoxy-4,5-(ethoxymethylenedioxy)-benzoateC₁₈H₁₈O₆

MW = 330,33 Da

No CAS

To a solution of **188** (105 mg, 0.33 mmol, 1 eq) in dry acetonitrile (10 mL) were added K₂CO₃ (70 mg, 0.50 mmol, 1.5 eq) and methyl iodide (40 μL, 0.63 mmol, 1.9 eq). After stirring overnight at 60°C, the mixture was filtered and the residual solid was washed with EtOAc (20 mL). After concentration *in vacuo*, the residue was dissolved in EtOAc (20 mL) and the organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), H₂O (20 mL), brine (20 mL) and then dried over MgSO₄. Concentration *in vacuo* gave Benzyl 3-methoxy-4,5-(ethoxymethylenedioxy)-benzoate as a yellow oil (110 mg, 100%).

R_f = 0.58 (4:1 cyclohexane:EtOAc)

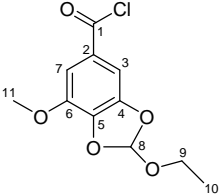
IR (NaCl) ν_{max} 1712, 1631, 1434, 1376, 1317, 1234, 1175, 1106, 1080, 1033 cm⁻¹

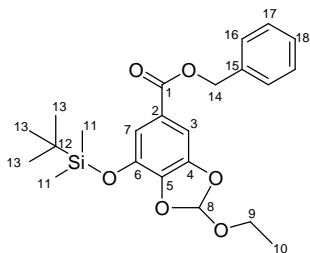
¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₁₀), 3.71 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₉), 3.90 (s, 3H, H₁₆), 5.30 (s, 2H, H₁₁), 6.91 (s, 1H, H₈), 7.22-7.40 (m, 7H, H₃/H₇/H₁₃/H₁₄/H₁₅)

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 166.5 (C₁), 146.9 (C₆), 142.6 (C₄), 137.9 (C₁₂), 136.0 (C₅), 128.4/128.1/128.0 (C₁₃/C₁₄/C₁₅), 124.1 (C₂), 120.0 (C₃), 109.8 (C₇), 103.4 (C₈), 66.6 (C₁₁), 59.4/56.4 (C₉/C₁₆), 14.6 (C₁₀)

CIMS *m/z* (%) 348 [M+NH₄]⁺ (69), 331 [M+H]⁺ (100)

189	
3-methoxy-4,5-(ethoxymethylenedioxy)benzoic acid	
	$C_{11}H_{12}O_6$ MW = 240,21 Da No CAS
<p>A solution of Benzyl 3-methoxy-4,5-(ethoxymethylenedioxy)-benzoate (131 mg, 0.414 mmol) and 10% Pd/C (50 mg) in 15 mL of anhydrous THF was purged 3 times with H₂. The mixture was stirred at room temperature under H₂ for 18 hours, filtered through Celite[®] and concentrated <i>in vacuo</i> to give 189 as a pale yellow solid (99 mg, 100%).</p>	
<p>m.p. 146-147°C</p> <p>R_f = 0.10 (4:1 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>IR (KBr) ν_{\max} 2977 (st), 1686, 1635, 1442, 1321, 1113, 1095, 1036 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 1.28 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H₁₀), 3.77 (q, J = 6.9 Hz, 2H, H₉), 3.96 (s, 3H, H₁₁), 6.98 (s, 1H, H₈), 7.33 (s, 1H, H₃ or H₇), 7.42 (s, 1H, H₃ or H₇)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 171.4 (C₁), 147.1 (C₆), 142.8 (C₄), 138.7 (C₅), 120.2 (C₈/C₂), 110.4 (C₇), 104.1 (C₃), 59.7/56.6 (C₉/C₁₁), 14.8 (C₁₀)</p> <p>CIMS <i>m/z</i> (%) 258 [M+NH₄]⁺ (69), 241 [M+H]⁺ (100)</p>	

189b	
3-methoxy-4,5-(ethoxymethylenedioxy)benzoyl chloride	
	$C_{11}H_{11}ClO_5$ MW = 258,65 Da No CAS
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁸⁹ to a stirred solution of 189 (462 mg, 1.92 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (10 mL) at room temperature under nitrogen was added dropwise Ghosez's reagent, <i>i.e.</i> 1-dimethylamino-1-chloro-2-methyl-1-propene (0.50 mL, 3.84 mmol, 2 eq). The mixture was then stirred for 3 hours at room temperature and the solvent was then stripped off. The excess of Ghosez's reagent was finally removed <i>in vacuo</i> to give crude 189b as a yellow oil which was used without further purification in next step (497 mg, 100%, based on TLC analysis).</p>	
$R_f = 0.94$ (7:3 cyclohexane:EtOAc)	

Benzyl 3-*tert*-butyldimethylsilyl-4,5-(ethoxymethylenedioxy)benzoateC₂₃H₃₀O₆Si

MW = 430,57 Da

No CAS

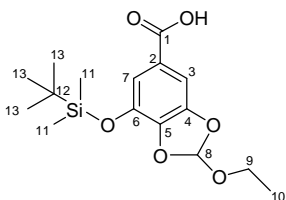
Compound **188** (500 mg, 1.58 mmol, 1 eq) in DMF (10 mL) was added imidazole (248 mg, 3.64 mmol, 2.3 eq) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (310 mg, 2.05 mmol, 1.3 eq). The mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 3 hours, poured into 10 mL of H₂O and extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over MgSO₄. After concentration *in vacuo*, crude was purified by column chromatography (98:2 PET:EtOAc) to give Benzyl 3-*tert*-butyldimethylsilyl-4,5-(ethoxymethylenedioxy)benzoate as a pale yellow oil (452 mg, 66%).

R_f = 0.50 (95:5 PET:EtOAc)

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 0.23 (s, 6H, H₁₁), 1.01 (s, 9H, H₁₃), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₁₀), 3.72 (dq, J = 2.6, 7.1 Hz, 2H, H₉), 5.32 (s, 2H, H₁₄), 6.91 (s, 1H, H₈), 7.26-7.44 (m, 7H, H₃/H₇/H₁₆/H₁₇/H₁₈)

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 165.6 (C₁), 147.3 (C₆), 140.4 (C₄), 138.1 (C₁₅), 136.1 (C₅), 128.5/128.1/128.0 (C₁₆/C₁₇/C₁₈), 124.0 (C₂), 119.6 (C₈), 118.4 (C₇), 103.5 (C₃), 66.6 (C₁₄), 59.4 (C₉), 25.5 (C₁₃), 18.2 (C₁₂), 14.8 (C₁₀), -4.6 (C₁₁)

CIMS *m/z* (%) 449 [M+NH₄]⁺ (81), 432 [M+H]⁺ (100)

190**3-*tert*-butyldimethylsilyl-4,5-(ethoxymethylenedioxy)benzoic acid**C₁₆H₂₄O₆Si

MW = 340,44 Da

No CAS

A solution of Benzyl 3-*tert*-butyldimethylsilyl-4,5-(ethoxymethylenedioxy)benzoate (306 mg, 0.71 mmol) and 10% Pd/C (50 mg) in 30 mL of anhydrous THF was purged 3 times with H₂. The mixture was stirred at room temperature under H₂ for 18 hours, filtered through Celite[®] and concentrated *in vacuo* to give **190** as a pale yellow oil (242 mg, 100%).

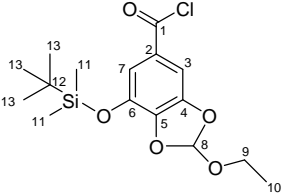
R_f = 0.25 (4:1 cyclohexane:AcOEt)

IR (neat) ν_{\max} 2956, 2934, 2861, 1693, 1635, 1434, 1310, 1102, 1040, 843 cm⁻¹

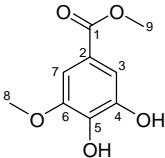
¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 0.24 (s, 6H, H₁₁), 1.01 (s, 9H, H₁₃), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H₁₀), 3.75 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 2H, H₉), 5.32 (s, 2H, H₁₄), 6.93 (s, 1H, H₈), 7.28 (s, 1H, H₃ or H₇), 7.34 (s, 1H, H₃ or H₇)

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 171.8 (C₁), 147.4 (C₆), 141.1 (C₄), 138.2 (C₅), 123.1 (C₂), 119.8 (C₈), 119.0 (C₇), 104.0 (C₃), 59.6 (C₉), 25.5 (C₁₃), 18.2 (C₁₂), 14.8 (C₁₀), -4.6 (C₁₁)

CIMS *m/z* (%) 358 [M+NH₄]⁺ (100)

190b	
3-<i>tert</i>-butyldimethylsilyl-4,5-(ethoxymethylenedioxy)benzoyl chloride	
	$C_{16}H_{23}ClO_5Si$ MW = 358,89 Da No CAS
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁸⁹ to a stirred solution of 190 (554 mg, 1.63 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (15 mL) at room temperature under nitrogen was added dropwise Ghosez's reagent, <i>i.e.</i> 1-dimethylamino-1-chloro-2-methyl-1-propene (0.45 mL, 3.40 mmol, 2.1 eq). The resulting pale yellow solution was stirred for 1 hour at room temperature and the solvent was then stripped off. The excess of Ghosez's reagent was finally removed <i>in vacuo</i> to give crude 190b as a colorless oil which was used without further purification in next step (585 mg, 100%, based on TLC analysis and 1H NMR analysis on crude).</p>	
<p>R_f = 0.63 (9:1 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>1H NMR (300 MHz, chloroform-d_1) δ 0.24 (s, 6H, H_{11}), 1.00 (s, 9H, H_{13}), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_{10}), 3.71-3.79 (m, 2H, H_9), 6.95 (s, 1H, H_8), 7.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H_3 or H_7), 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H_3 or H_7)</p> <p>ESIMS m/z (%) 381 $[M+Na]^+$ (100)</p>	

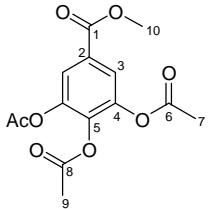
D. Unités galloyles F₃

194	
Methyl 3-methoxy-4,5-hydroxybenzoate	
	<p>C₉H₁₀O₅</p> <p>MW = 198,17 Da</p> <p>CAS : [3934-86-9]</p>
<p>According to the procedure described in the literature,^{197,213} commercially available methyl gallate (160, 1 g, 5.43 mmol, 1.0 eq.) was added at room temperature to a solution of sodium tetraborate (2.73 g, 13.56 mmol, 2.5 eq.) in H₂O (55 mL). After stirring for 1 hour, dimethylsulfate (2 mL, 21.18 mmol, 3.9 eq.) and a 6.5 M aqueous solution of NaOH (3.5 mL) were added dropwise successively. After stirring for an additional 18 hours, the mixture was acidified to pH 2 with concentrated H₂SO₄. The mixture was poured into H₂O (50 mL) and extracted with EtOAc (4 x 100 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated <i>in vacuo</i>. The resultant crude product was purified by column chromatography (7:3 → 1:1 cyclohexane:EtOAc) to give 194 as a white solid (905 mg, 84%).</p>	
<p>m.p. 107.5-108.7°C [lit.²¹⁴ m.p. 111-113°C (EtOH)]</p> <p>R_f = 0.35 (1:1 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>IR (neat) ν_{\max} 3397 (st), 2960, 2845, 1698, 1617, 1520, 1461, 1439, 1350, 1210, 1095 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 3.81 (s, 3H, H₉), 3.87 (s, 3H, H₈), 7.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H₃ or H₇), 7.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₃ or H₇), 8.07 (brs, 2H, OH)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 167.2 (C₁), 148.5 (C₆), 145.8 (C₄), 139.6 (C₅), 121.7 (C₂), 111.6 (C₃), 105.7 (C₇), 56.5 (C₈), 52.0 (C₉)</p> <p>CIMS <i>m/z</i> (%) 216 [M+NH₄]⁺ (100), 199 [M+H]⁺ (47)</p>	

195	
Methyl 3-methoxy-4,5-benzyloxybenzoate	
	$C_{23}H_{22}O_5$ MW = 378,42 Da CAS : [70845-72-6]
<p>A mixture of 194 (1.70 g, 8.58 mmol, 1 eq), K_2CO_3 (4.77 g, 34.52 mmol, 4 eq), KI (429 mg, 2.59 mmol, 0.3 eq) in acetone (80 mL) was stirred at room temperature for 20 min. A solution of benzyl chloride (2.2 mL, 2.40 g, 18.98 mmol, 2.2 eq) in acetone (10 mL) was then added dropwise and the heterogeneous mixture was heated under reflux for 24 hours. The reaction mixture was then filtered through Celite[®] and the filter cake was washed with acetone (100 mL). After concentration <i>in vacuo</i>, 195 was obtained as a yellow solid (3.25 g, 100%).</p>	
<p>m.p. 74°C [lit.²¹⁵ m.p. 88-89°C] R_f = 0.80 (1:1 PET:EtOAc) IR (neat) ν_{max} 3063, 3033, 2945 (st), 2882, 2845, 1720, 1594, 1502, 1458, 1424, 1343, 1339, 1254, 1224, 1128, 1002 cm^{-1} ¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 3.88 (s, 3H, H₁₉), 3.90 (s, 3H, H₈), 5.14 (s, 4H, H₉/H₁₄), 7.30-7.47 (m, 12H, H₃/H₇/H₁₁/H₁₂/H₁₃/H₁₆/H₁₇/H₁₈) ¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 166.4 (C₁), 153.2/152.1 (C₄/C₆), 141.5 (C₅), 137.2/136.4 (C₁₀/C₁₅), 127.8/127.7 (C₁₃/C₁₈), 128.3/128.2/128.0/127.3 (C₁₁/C₁₂/C₁₆/C₁₇), 125.0 (C₂), 108.4 (C₃), 106.9 (C₇), 74.8 (C₁₄), 70.9 (C₉), 56.0 (C₈), 51.9 (C₁₉) ESIMS <i>m/z</i> (%) 795 [2M+K]⁺ (100), 779 [2M+Na]⁺ (65), 401 [M+Na]⁺ (5)</p>	

196 3-methoxy-4,5-benzyloxybenzoic acid	
	$C_{22}H_{20}O_5$ MW = 364,39 Da CAS : [70845-73-7]
<p>To a stirred solution of 195 (3.29 g, 8.69 mmol, 1 eq) in 5.2 mL of 5M aqueous solution of NaOH (1.04 g, 26.08 mmol, 3 eq) was added 30 mL of MeOH and the mixture was stirred under reflux for 15 hours. Addition of 3M aqueous solution of HCl (10 mL) quenched the reaction. After extraction with EtOAc (50 mL), the organic layer was washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated <i>in vacuo</i> to give 196 as a pale yellow solid (2.95 g, 93%).</p>	
<p>m.p. 148.9-149.9°C (EtOH) [lit.²¹⁵ m.p. 149-150°C (EtOH)]</p> <p>R_f = 0.23 (1:1 PET:EtOAc)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 3067-2841, 1690, 1587, 1505, 1461, 1424, 1383, 1332, 1280, 1232, 1124 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 3.90 (s, 3H, H₈), 5.10 (s, 2H, H₉ or H₁₄), 5.20 (s, 2H, H₉ or H₁₄), 7.29-7.54 (m, 12H, H₃/H₇/H₁₁/H₁₂/H₁₃/H₁₆/H₁₇/H₁₈)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 167.3 (C₁), 154.5/153.3 (C₄/C₆), 142.6 (C₅), 138.9/138.1 (C₁₀/C₁₅), 129.3/129.0/128.9/128.7/128.6/128.5 (C₁₁/C₁₂/C₁₃/C₁₆/C₁₇/C₁₈), 126.5 (C₂), 109.5/108.1 (C₃/C₇), 75.3 (C₁₄), 71.6 (C₉), 56.5 (C₈)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 727 [2M-H]⁻ (100), 363 [M-H]⁻ (53)</p>	

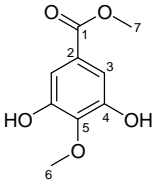
E. Unités galloyles F₄

199	
Methyl 3,4,5-triacetoxybenzoate	
	<p>C₁₄H₁₄O₈</p> <p>MW = 310,26 Da</p> <p>CAS : [20189-90-6]</p>
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁹⁸ a mixture of commercially available methyl gallate (160, 5 g, 0.027 mol) and acetic anhydride (10 mL, 0.106 mol, 4 eq) in pyridine (25 mL) was stirred 16 hours at room temperature. The reaction mixture was then poured into 10% solution of HCl in brine (100 mL) and extracted with EtOAc (3 x 75 mL). The combined organic layers were washed with 10% aqueous solution of NaHCO₃ until pH 8 and brine (75 mL), dried over MgSO₄ and evaporated <i>in vacuo</i>. After recrystallisation in EtOH, 199 was obtained as white crystals (6.26 g, 75%).</p>	
<p>m.p. 127°C (EtOH) [lit.¹⁹⁸ m.p. 126.5-128°C (EtOH)]</p> <p>R_f = 0.28 (3:2 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>IR (neat) ν_{\max} 1783, 1720, 1430, 1370, 1325, 1166 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 2.27 (s, 6H, H₇), 2.28 (s, 3H, H₉), 3.88 (s, 3H, H₁₀), 7.78 (s, 2H, H₃)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 167.5 (C₆), 166.4/164.8 (C₁/C₈), 143.3 (C₄), 138.5 (C₅), 128.1 (C₂), 122.1 (C₃), 52.5 (C₁₀), 20.4 (C₇), 20.0 (C₉)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 638 [2M+NH₄]⁺ (58), 328 [M+NH₄]⁺ (100)</p>	

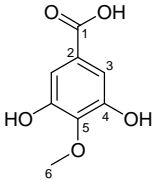
200a	
Methyl-3,5-diacetoxy-4-(benzyloxy)benzoate	
	$C_{19}H_{18}O_7$ MW = 358,34 Da CAS : [102019-30-7]
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁹⁸ a mixture of 199 (66.85 g, 0.215 mol, 1 eq), K_2CO_3 (89.15 g, 0.645 mol, 3 eq), KI (5.37 g, 0.032 mol, 0.15 eq) and benzyl chloride (50 mL, 54.43 g, 0.430 mol, 2 eq) was heated in acetone (500 mL) under reflux for 18 hours. The reaction mixture was then cooled, poured into water (500 mL) and extracted with Et_2O (3 x 300 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 x 200 mL), dried over $MgSO_4$ and evaporated <i>in vacuo</i>. After recrystallization in EtOH, 200a was obtained as white crystals (66.2 g, 86%).</p>	
<p>m.p. 94°C (EtOH) [lit.¹⁹⁸ m.p. 94-96°C (EtOH)]</p> <p>R_f = 0.61 (3:2 PET:EtOAc)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 1776, 1722, 1499, 1435, 1374, 1325, 1183, 1041 cm^{-1}</p> <p>1H NMR (300 MHz, chloroform-d_1) δ 2.18 (s, 6H, H_7), 3.87 (s, 3H, H_{13}), 5.05 (s, 2H, H_8), 7.32-7.37 (m, 5H, $H_{10}/H_{11}/H_{12}$), 7.70 (s, 2H, H_3)</p> <p>^{13}C NMR (75 MHz, chloroform-d_1) δ 168.3 (C_6), 165.0 (C_1), 147.3 (C_9), 144.0 (C_4), 136.5 (C_5), 128.2 (C_{12}), 128.4/127.5 (C_{10}/C_{11}), 125.4 (C_2), 122.5 (C_3), 75.5 (C_8), 52.2 (C_{13}), 20.4 (C_7)</p> <p>ESIMS m/z (%) 359 $[M+H]^+$ (100)</p>	

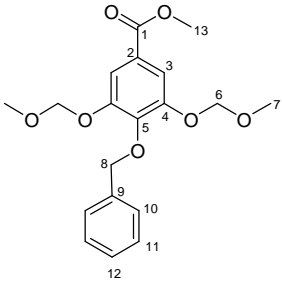
200b	
Methyl-3,5-diacetoxy-4-(methoxy)benzoate	
	$C_{13}H_{14}O_7$ MW = 282,25 Da CAS : [13089-97-9]
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁹⁹ to a solution of 199 (7 g, 22.54 mmol) in dry DMF (60 mL) were added K_2CO_3 (9.45 g, 67.62 mmol, 3 eq) and methyl iodide (2.81 mL, 6.41 g, 45.08 mmol, 2 eq). The resulting mixture was heated at 40°C for 4 days. The resulting yellow mixture was diluted with EtOAc and filtered to remove inorganic salts. The organic layer was then washed with H_2O (3 x 40 mL). Orange aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 30 mL) and combined organic layers were washed with brine (2 x 40 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated <i>in vacuo</i> to give a crude yellow oil. One night under high vacuum gave crude 200b as white crystals (6.36 g, 100%).</p>	
<p>m.p. 89.5°C [lit.¹⁹⁹ m.p. 83°C (EtOAc-heptane)]</p> <p>R_f = 0.75 (50:1 CH_2Cl_2:MeOH)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 2.27 (s, 6H, H₇), 3.81 (s, 6H, H₈/H₉), 7.62 (s, 2H, H₃)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 168.2 (C₆), 164.9 (C₁), 148.0 (C₉), 143.5 (C₄/C₅), 124.9 (C₂), 122.3 (C₃), 60.8 (C₈), 52.1 (C₁₃), 20.3 (C₇)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 305 [M+Na]⁺ (100), 283 [M+H]⁺ (47)</p>	

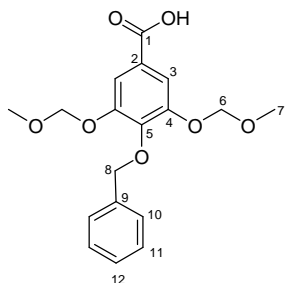
201a	
Methyl-4-(benzyloxy)-3,5-dihydroxybenzoate	
	$C_{15}H_{14}O_5$ MW = 274,27 Da CAS : [91925-82-5]
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁹⁸ a solution of K_2CO_3 (45.82 g, 331.53 mmol, 6.6 eq) in water (200 mL) was added to a solution of 200a (18 g, 50.23 mmol, 1 eq) in MeOH (400 mL). After being stirred at room temperature for 3 hours, the reaction mixture was acidified with an excess of 3M HCl until pH 1. The acidified aqueous solution was extracted with EtOAc (3 x 300 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 300 mL) and water (200 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated <i>in vacuo</i>. After recrystallization in 1:4 $CHCl_3$:pentane, 201a was obtained as orange crystals (12.54 g, 91%).</p>	
<p>m.p. 134°C (1:4 $CHCl_3$:pentane) [lit.¹⁹⁸ m.p. 133-134°C ($CHCl_3$-pentane)]</p> <p>R_f = 0.23 (7:3 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 3540, 1720, 1603, 1456, 1440, 1366, 1005 cm^{-1}</p> <p>1H NMR (300 MHz, acetone-d_6) δ 3.81 (s, 3H, H₁₁), 5.19 (s, 2H, H₆), 7.12 (s, 2H, H₃), 7.29-7.53 (m, 5H, H₈/H₉/H₁₀), 8.38 (brs, 2H, OH)</p> <p>^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d_6) δ 166.9 (C₁), 151.3 (C₄), 138.9/138.5 (C₅/C₇), 129.2/129.0 (C₈/C₉), 128.8 (C₁₀), 126.4 (C₂), 109.9 (C₃), 74.5 (C₆), 52.2 (C₁₁)</p> <p>CIMS m/z (%) 292 [M+NH₄]⁺ (82), 275 [M+H]⁺ (100)</p>	

201b	
Methyl 4-(methoxy)-3,5-dihydroxybenzoate	
	$C_9H_{10}O_5$ MW = 198,17 Da CAS : [24093-81-0]
<p>To a solution of 200b (6.1 g, 21.4 mmol) in a 1:4 mixture of H₂O:MeOH (125 mL) was added solid K₂CO₃ (17.7 g, 128 mmol, 6 eq.). After being stirred at room temperature for 15 minutes, MeOH was evaporated <i>in vacuo</i>. The resulting red solution was acidified with 10% aqueous solution of HCl until pH 2 (aqueous layer turned bright yellow). Aqueous layer was then extracted with EtOAc (4 x 40 mL). Combined organic layers were washed with H₂O (40 mL), brine (3 x 40 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated <i>in vacuo</i> to give crude 201b as an orange solid (4.20 g, 99%).</p>	
<p>m.p. 144°C [lit.¹⁹⁹ m.p. 148°C (EtOAc-heptane)]</p> <p>R_f = 0.15 (50:1 CH₂Cl₂:MeOH)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 3540, 1720, 1603, 1456, 1440, 1366, 1005 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 3.81 (s, 3H, H₆), 3.87 (s, 3H, H₇), 7.10 (s, 2H, H₃), 8.32 (brs, 2H, OH)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 167.0 (C₁), 151.1 (C₄), 140.4 (C₅), 126.4 (C₂), 109.8 (C₃), 60.7 (C₆), 52.2 (C₇)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 199 [M+H]⁺ (100)</p>	

202a	
4-(benzyloxy)-3,5-dihydroxybenzoic acid	
	$C_{14}H_{12}O_5$ MW = 260,24 Da CAS : [100622-15-9]
<p><i>Via hydrolysis of 200a :</i></p> <p>To a stirred solution of 200a (563 mg, 1.57 mmol, 1 eq) in a 1:1 mixture of THF:H₂O (40 mL) was added KOH (1.76 g, 31.40 mmol, 20 eq) and the resulting mixture was heated to 50°C for 16 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with 40 mL of water. The mixture was then washed with EtOAc to remove excess of THF. 1M aqueous solution HCl was then added to the aqueous layer until pH 1. After extraction with EtOAc (3 x 50 mL), the organic layer was washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and evaporated <i>in vacuo</i> to give 202a as an orange powder (408 mg, 100%).</p> <p><i>Via hydrolysis of 201a :</i></p> <p>A 5M aqueous solution of NaOH (28 mL, 0.14 mol, 3.3 eq) was added to a solution of 201a (11.48 g, 0.042 mol, 1 eq) in MeOH (33 mL) and the mixture was stirred under reflux for 2 hours and 30 minutes. After cooling to room temperature, excess of MeOH was evaporated and 5M aqueous solution of HCl (30 mL) was added to acidified the reaction mixture. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the organic layer was washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and evaporated <i>in vacuo</i> to give 202a as an orange powder (10.78 g, 99%).</p>	
<p>m.p. 170°C [lit.²¹⁶ m.p. 169.5-170.5°C (Et₂O-PET); lit.¹⁹⁵ m.p. 170°C (aqueous MeOH)]</p> <p>R_f = 0.05 (3:2 PET:EtOAc)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 3305, 1691, 1599, 1456, 1344, 1265, 1181, 1055 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 5.19 (s, 2H, H₆), 7.13 (s, 2H, H₃), 7.28-7.54 (m, 5H, H₈/H₉/H₁₀), 8.35 (brs, 1H, OH)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 168.0 (C₁), 151.2 (C₄), 138.9/138.4 (C₅/C₇), 129.2/128.9 (C₈/C₉), 128.7 (C₁₀), 126.4 (C₂), 110.2 (C₃), 74.5 (C₆)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) no ionisation</p>	

202b	
4-(methoxy)-3,5-dihydroxybenzoic acid	
	$C_8H_8O_5$ MW = 184,15 Da CAS : [4319-02-2]
<p>A 5M aqueous solution of NaOH (10 mL, 49.96 mmol, 3.3 eq) was added to a solution of 200b (3 g, 15.14 mmol, 1 eq) in MeOH (13 mL) and the mixture was stirred under reflux for 2 hours and 30 minutes. After cooling to room temperature, excess of MeOH was evaporated and 5M aqueous solution of HCl (10 mL) was added to acidified the reaction mixture. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 30 mL) and the organic layer was washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and evaporated <i>in vacuo</i> to give 202b as an orange powder (2.71 g, 97%).</p>	
<p>m.p. 240-242°C (lit.²¹⁷ m.p. 245°C) R_f = 0.05 (4:1 PET:EtOAc) IR (neat) ν_{max} 3300, 2956, 2934, 2860, 1687, 1601, 1454, 1340, 1265, 1180, 1054 cm⁻¹ ¹H NMR (300 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 3.87 (s, 3H, H₆), 7.13 (s, 2H, H₃), 8.30 (brs, 2H, OH) ¹³C NMR (75 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 167.3 (C₁), 149.0 (C₄), 140.4 (C₅), 126.5 (C₂), 110.3 (C₃), 60.5 (C₆) ESIMS <i>m/z</i> (%) no ionisation</p>	

205	
Methyl-4-(benzyloxy)-3,5-(dimethoxymethoxy)benzoate	
	$C_{19}H_{22}O_7$ MW = 362,37 Da CAS : [1034343-25-3]
<p>According to the procedure described in the literature,²⁰⁰ to an ice-cold solution of 201a (2 g, 7.29 mmol, 1 eq) in dry CH_2Cl_2 (50 mL) and dimethoxymethane (15 mL) was added P_2O_5 (8.10 g, 57 mmol, 8 eq) in three portions. The mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The liquid phase was then separated. The residual solid was washed with CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) and the combined CH_2Cl_2 layers were washed with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (50 mL), 1M aqueous solution of NaOH (50 mL), water (2 x 50 mL), brine (50 mL), dried over $MgSO_4$ and evaporated <i>in vacuo</i>. The resulting liquid residue was purified by column chromatography (7:3 cyclohexane:EtOAc) to give 205 as a colorless syrup (1.10 g, 42%).</p>	
<p>R_f = 0.48 (7:3 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>1H NMR (300 MHz, chloroform-d_1) δ 3.48 (s, 6H, H_7), 3.88 (s, 3H, H_{13}), 5.13 (s, 2H, H_8), 5.19 (s, 4H, H_6), 7.29-7.47 (m, 5H, $H_{10}/H_{11}/H_{12}$), 7.52 (s, 2H, H_3)</p> <p>^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d_6) δ 166.4 (C_1), 150.9 (C_4/C_5), 137.3 (C_9), 128.4/128.3 (C_{10}/C_{11}), 128.1 (C_{12}), 125.6 (C_2), 112.0 (C_3), 95.4 (C_6), 75.2 (C_8), 56.4 (C_7), 52.2 (C_{13})</p> <p>ESIMS m/z (%) 361 [$M-H$]⁻ (100)</p>	

206**4-(benzyloxy)-3,5-(dimethoxymethoxy)benzoic acid**C₁₈H₂₀O₇

MW = 348,35 Da

CAS : [1034343-24-2]

According to the procedure described in the literature,¹¹⁹ a solution of LiOH·H₂O (579 mg, 13.80 mmol, 5 eq) in H₂O (3 mL) was added to a solution of **205** (1 g, 2.76 mmol, 1 eq) in MeOH (22 mL) and THF (11 mL). The stirred resulting mixture was then heated to reflux for 2 hours. After cooling to room temperature, a 1M aqueous solution of HCl (20 mL) was added to the reaction mixture. After evaporation of MeOH and THF, the resulting mixture was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The organic layer was successively washed with water (30 mL) and brine (30 mL), dried over MgSO₄ and evaporated *in vacuo* to afford **206** as a white solid (961 mg, 100%).

m.p. 114°C (lit.¹¹⁹ m.p. 113-116°C)

R_f = 0.15 (7:3 cyclohexane:EtOAc)

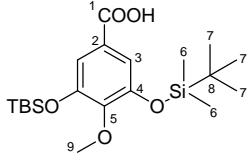
IR (neat) ν_{\max} 2956, 2628, 1686, 1584, 1430, 1320, 1225, 1158, 1110, 1045, 920 cm⁻¹

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

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

ESIMS *m/z* (%) 347 [M-H]⁻ (100)

207a	
4-(benzyloxy)-3,5-[di(<i>tert</i>-butyldimethylsilyl)oxy]benzoic acid	
	$C_{26}H_{40}O_5Si_2$ MW = 488,76 Da No CAS
<p>Compound 202a (5.55 g, 0.021 mol, 1 eq) was dissolved in dry DMF (35 mL). Imidazole (14.52 g, 0.107 mol, 10 eq) and <i>tert</i>-butyldimethylsilyl chloride (16.07 g, 0.213 mol, 5 eq) were then added and the mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 24 hours. After addition of Et₂O (300 mL), the organic layer was washed 8 times with a 1:1 mixture of H₂O:brine (8 x 250 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated <i>in vacuo</i> to afford the trisilylated product as an orange oil.</p> <p>Crude material was dissolved in 60 mL of THF at room temperature. A 3:1 mixture of AcOH:H₂O (160 mL) was then added to the solution and the mixture was allowed to stir at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with slow addition of NaHCO₃ (10 g) and the mixture was stirred for 10 minutes. After addition with caution of water (100 mL), the resulting aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 250 mL). Combined organic layers were washed with water until aqueous layer turned to pH 5-6, then washed with brine (200 mL), dried over MgSO₄ and concentrated <i>in vacuo</i> to yield crude material as an orange oil. Crystallization in MeOH gave 207a as pale yellow crystals (7.70 g, 74%).</p>	
<p>m.p. 155°C (MeOH)</p> <p>R_f = 0.49 (4:1 PET:EtOAc)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 2955, 2930, 2889, 2859, 1686, 1578, 1431, 1346, 1265, 1213, 1102 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 0.18 (s, 12H, H₆), 0.97 (s, 18H, H₇), 5.07 (s, 2H, H₉), 7.29-7.44 (m, 7H, H₃/H₁₁/H₁₂/H₁₃)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 172.1 (C₁), 149.8 (C₄), 147.1 (C₅), 137.5 (C₁₀), 128.1/127.8 (C₁₁/C₁₂), 127.7 (C₁₃), 124.0 (C₂), 116.5 (C₃), 74.2 (C₉), 25.7 (C₇), 18.3 (C₈), -4.5 (C₆)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 487 [M-H]⁻ (100)</p> <p>HRMS calcd for C₂₆H₃₉O₅Si₂ [M-H]⁻ 487.2336, found 487.2360</p>	

207b	
4-(methoxy)-3,5-[di(<i>tert</i>-butyldimethylsilyl)oxy]benzoic acid	
	$C_{20}H_{36}O_5Si_2$ MW = 412,67 Da No CAS
<p>Compound 202b (2.60 g, 14.12 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry DMF (20 mL). Imidazole (9.61 g, 141.19 mmol, 10 eq) and <i>tert</i>-butyldimethylsilyl chloride (10.64 g, 70.59 mmol, 5 eq) were then added and the mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 23 hours. After addition of Et₂O (150 mL), the organic layer was washed 8 times with a 1:1 mixture of H₂O:brine (1.5 L), dried over Na₂SO₄ and evaporated <i>in vacuo</i> to afford trisilylated product as a yellow solid.</p> <p>Crude material was dissolved in 40 mL of THF at room temperature. A 3:1 mixture of AcOH:H₂O (160 mL) was then added to the solution and the mixture was allowed to stir at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with slow addition of solid NaHCO₃ (5 g) and the mixture was stirred for 10 minutes. After addition with caution of H₂O (100 mL), the resulting aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 200 mL). Combined organic layers were washed with H₂O, until aqueous layer turned to pH 5-6, then washed with brine (200 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated <i>in vacuo</i> to yield crude material as an orange solid. Crystallisation in MeOH (15 days at -18°C) gave 207b as white crystals (4.39 g, 75%).</p>	
<p>m.p. 203-204°C (MeOH)</p> <p>R_f = 0.40 (4:1 PET:EtOAc)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 3211 (st), 2960, 2934, 2860, 1686, 1572, 1423, 1343, 1208, 1091, 843, 832, 781 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 0.20 (s, 12H, H₆), 1.02 (s, 18H, H₇), 3.80 (s, 3H, H₉), 7.27 (s, 2H, H₃)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 172.1 (C₁), 149.7 (C₄), 148.2 (C₅), 124.1 (C₂), 116.7 (C₃), 60.0 (C₉), 25.7 (C₇), 18.3 (C₈), -4.6 (C₆)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 823 [2M-H]⁻ (32), 411 [M-H]⁻ (100)</p> <p>HRMS calcd for C₂₀H₃₇O₅Si₂ [M+H]⁺ 413.2180, found 413.2183</p>	

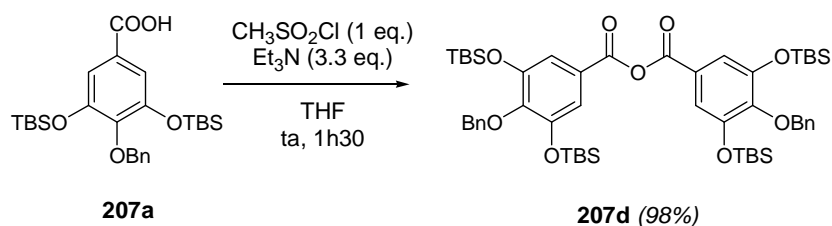
207c	
4-(benzyloxy)-3,5-[di(<i>tert</i>-butyldimethylsilyl)oxy]benzoyl chloride	
	$C_{26}H_{39}ClO_4Si_2$ MW = 507,21 Da No CAS
<p>According to the procedure described in the literature,¹⁸⁹ to a stirred solution of 207a (100 mg, 0.205 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (2 mL) at room temperature under nitrogen was added dropwise Ghosez's reagent, <i>i.e.</i> 1-dimethylamino-1-chloro-2-methyl-1-propene (55 μL, 0.409 mmol, 2 eq). The resulting pale yellow solution was stirred for 3 hours at room temperature and the solvent was then stripped off. The excess of Ghosez's reagent was finally removed <i>in vacuo</i> to give crude 207c as a pale yellow oil which was used without further purification in next step (105 mg, 100%, based on TLC analysis and 1H NMR analysis on crude).</p>	
<p>R_f = 0.90 (9:1 PET:EtOAc)</p> <p>1H NMR (300 MHz, chloroform-d_1) δ 0.21 (s, 12H, H₆), 0.99 (s, 18H, H₇), 5.13 (s, 2H, H₉), 7.30-7.44 (m, 7H, H₃/H₁₁/H₁₂/H₁₃)</p> <p>^{13}C NMR (75 MHz, chloroform-d_1) δ 167.2 (C₁), 149.9 (C₄), 148.6 (C₅), 137.1 (C₁₀), 128.2/127.9 (C₁₁/C₁₂/C₁₃), 127.6 (C₂), 117.8 (C₃), 74.3 (C₉), 25.7 (C₇), 18.3 (C₈), -4.5 (C₆)</p> <p>ESIMS m/z (%) 529 [M+Na]⁺ (100)</p>	

F. Anhydrides d'acide de type F₄

207d

4-(benzyloxy)-3,5-[di(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]benzoic anhydride

La méthode choisie pour la synthèse de l'anhydride **207d** consiste à activer la fonction carboxylique de l'acide **207a** par le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine dans le tétrahydrofurane.²¹⁸

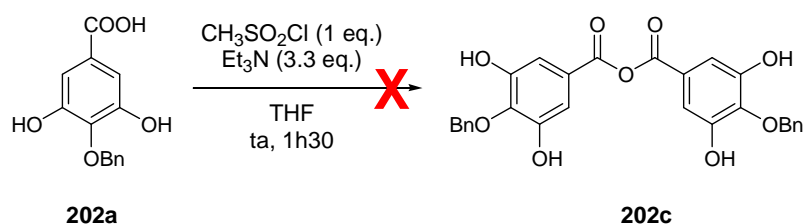


La différence entre les composés **207a** et **207d** est très peu visible en RMN ¹H mais se voit nettement en RMN ¹³C par un blindage significatif du carbonyle ($\delta = 172.1$ ppm pour **207a** et $\delta = 162.1$ ppm pour **207d**).

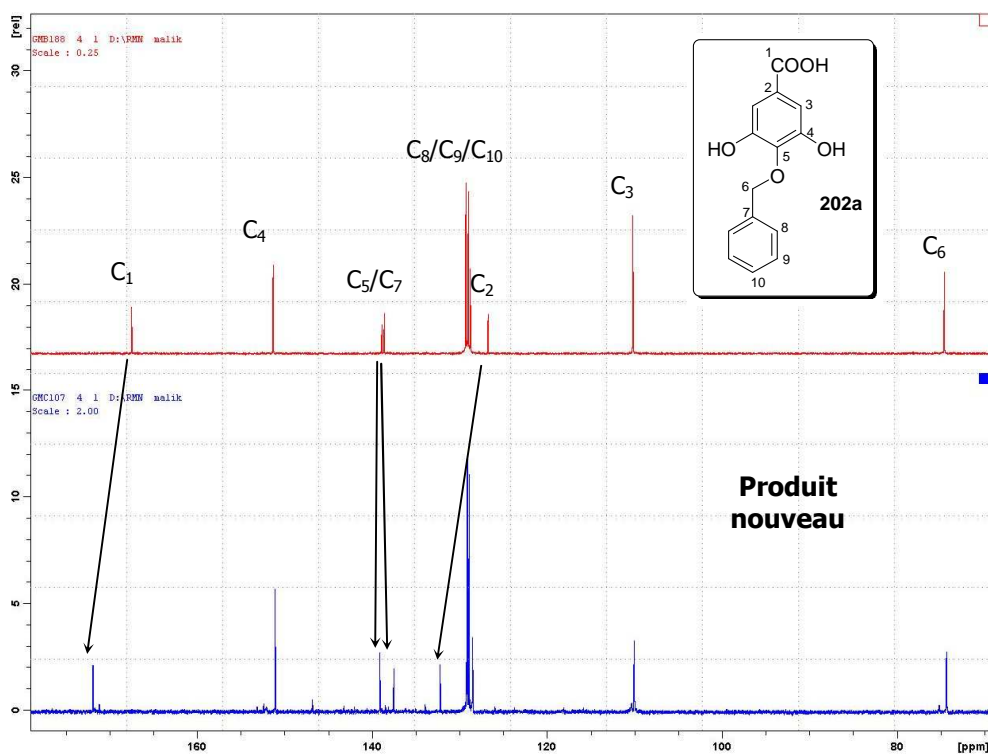
	<p>$\text{C}_{52}\text{H}_{78}\text{O}_9\text{Si}_4$ MW = 959,51 Da No CAS</p>
<p>Compound 207a (1.19 g, 2.43 mmol, 2 eq) was dissolved in dry THF (11 mL). After addition of MeSO_2Cl (100 μL, 1.28 mmol, 1.05 eq), the mixture was purged with nitrogen for 10 minutes and cooled to 0°C. A solution of NEt_3 (592 μL, 4.25 mmol, 3.5 eq) in dry THF (8 mL) was then added dropwise over 5 minutes and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour 30 minutes. Solvents were then removed <i>in vacuo</i> to give a colorless oil that was dissolved in CH_2Cl_2 (15 mL). The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution (10 mL), brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in <i>vacuo</i> to give 207d as a colorless oil (1.15 g, 98%).</p>	
<p>$R_f = 0.60$ (9:1 PET:EtOAc)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 2956, 2930, 2857, 1785, 1734, 1693, 1580, 1489, 1430, 1350, 1259, 1219, 1142, 1094, 960, 832, 785 cm^{-1}</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 0.15 (s, 24H, H₆), 0.93 (s, 36H, H₇), 5.07 (s, 4H, H₉), 7.21-7.40 (m, 14H, H₃/H₁₁/H₁₂/H₁₃)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 162.1 (C₁), 150.1 (C₄), 147.7 (C₅), 137.3 (C₁₀), 128.1/127.8 (C₁₁/C₁₂), 127.7 (C₁₃), 123.4 (C₂), 116.8 (C₃), 74.2 (C₉), 25.7 (C₇), 18.3 (C₈), -4.5 (C₆)</p> <p>ESIMS m/z (%) 976 [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺ (100), 603 (60)</p>	

202c**4-(benzyloxy)-3,5-dihydroxybenzoic anhydride**

Les mêmes conditions de formation d'anhydride ont été appliquées directement à l'acide **202a** afin de pouvoir obtenir l'anhydride déprotégé **202c** sans passer par la déprotection sélective de l'anhydride **207d**. Des réactions secondaires intervenant sur les fonctions phénols étaient prévisibles et se sont confirmées puisque l'anhydride souhaité n'est pas isolé dans ces conditions.



Un seul nouveau produit est formé mais ne correspond pas à l'anhydride **202c** attendu. Les changements entre l'acide **202a** et le produit brut obtenu sont minimes en RMN ^1H mais sont clairement visibles en RMN ^{13}C :



Spectres RMN ^{13}C de l'acide **202a et du produit nouveau (acétone- d_6)**

Quatre déplacements chimiques sont significatifs :

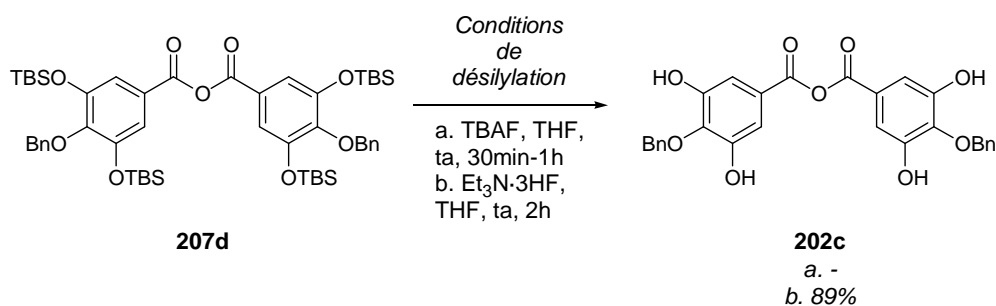
- Le carbone C=O est déblindé de 168 ppm à 172 ppm : le produit n'est donc sûrement pas l'anhydride car on s'attendrait plutôt à un blindage du C=O de

l'anhydride. De plus, une analyse infrarouge a montré une bande 3100 cm^{-1} caractéristique des acides carboxyliques.

- Les signaux des carbones C_5 et C_7 shiftent légèrement.
- Enfin, le signal du carbone C_2 est déblindé de 126 ppm à 132 ppm. Ce shift est normalement apparenté à une substitution sur un des carbones C_3 (formation d'une unité HHBP) mais ceci est peu probable vu qu'il n'y a aucun nouveau signal non présent dans l'acide (comme un carbone C_3 quaternaire).

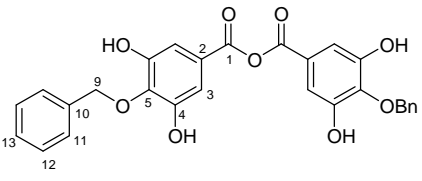
Une analyse de spectrométrie de masse en mode positif a été réalisée et le spectre obtenu ne présente qu'un pic d'intensité relative maximale à $m/z = 299.7\text{ Da}$. La masse exacte de l'acide étant de 260.1 Da , le produit nouveau correspond donc à $M_{\text{acide}} + 39$. La masse de 39 peut correspondre à un ion potassium mais aucun ion potassium n'intervient lors de la réaction ou du traitement. La structure du composé inconnu n'a donc pas été résolue à ce jour.

Cette option de synthèse directe de l'anhydride non protégé a donc été abandonnée et l'anhydride **202c** a été obtenu par déprotection du composé **207d**.



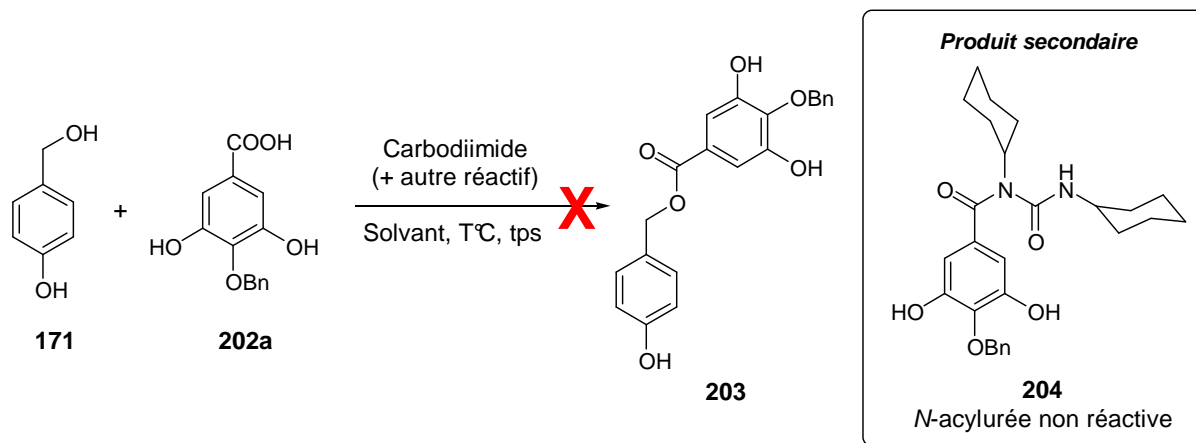
La déprotection des groupements silylés de **207d** a tout d'abord été tentée dans les conditions classiques (TBAF, THF) mais celles-ci ne se sont pas avérées satisfaisantes car un mélange de nombreux produits est obtenu (dont l'acide **202a** et l'anhydride souhaité **202c** en très faibles quantités). En effet, le groupe de Melman¹⁷⁵ rapporte que toutes les sources commerciales de TBAF contiennent au moins 3 équivalents d'eau ce qui expliquerait la formation de l'acide **202a**. Le TBAF anhydre aurait pu être envisagé mais c'est un réactif hautement basique qui se décompose facilement.

C'est pourquoi il a été envisagé d'utiliser une source d'ions fluorure alternative, le fluorure d'hydrogène-triéthylamine ($3\text{HF}\cdot\text{NEt}_3$).¹⁷⁵ Ce complexe neutre $3\text{HF}\cdot\text{NEt}_3$ est commercialisé sous forme anhydre. Après 2h de réaction et un traitement aqueux par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, l'anhydride **202c** est obtenu avec un rendement de 89%. Le blindage significatif du carbonyle est observé en RMN ^{13}C ($\delta = 168.0\text{ ppm}$ pour **202a** et $\delta = 162.8\text{ ppm}$ pour **202c**).

	<p style="text-align: center;">C₂₈H₂₂O₉ MW = 502,47 Da No CAS</p>
<p>To a stirred solution of 207d (105 mg, 0.109 mmol, 1 eq) in dry THF (5 mL) was added 3HF·NET₃ (143 μL, 0.875 mmol, 8 eq) and the mixture was stirred 2 hours at room temperature under nitrogen. Addition of saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL) quenched the reaction. The mixture was then extracted with EtOAc (20 mL). The organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated <i>in vacuo</i> to give 202c as a pale yellow solid (49 mg, 89%).</p>	
<p>R_f = 0.44 (TLC-RP-C₁₈, 40:60:0.1 H₂O:MeOH:HCOOH)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 5.26 (s, 4H, H₆), 7.21 (s, 4H, H₃), 7.31-7.55 (m, 5H, H₈/H₉/H₁₀)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 162.8 (C₁), 151.8 (C₄), 140.4/138.4 (C₅/C₇), 129.3/129.0 (C₈/C₉), 128.9 (C₁₀), 124.7 (C₂), 110.8 (C₃), 74.6 (C₆)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) degradation in the source</p>	

G. Essais d'estérification directe d'unités galloyles F₄

Les différentes conditions d'estérification directe de l'acide **202a** sont résumées dans le Tableau 8.



Entrée	171	202a	Carbodiimide (eq.)	Autre réactif (eq.)	Solvant	T [°] C	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	1 eq.	2 eq.	DCC (3 eq.)	-	THF (0.1M)	60°C	2h	204 (98%)
2	1 eq.	1 eq.	DCC (1.5 eq.)	-	THF (0.1M)	ta	1h	204 (97%)
3	1 eq.	1 eq.	DCC (1.5 eq.)	-	CH ₂ Cl ₂ (0.1M)	ta	1h	204 (-) ^a
4	1 eq.	3 eq.	EDCI (3 eq.)	-	THF (0.04M)	60°C	40h	Pas de réaction ^b
5	1 eq.	1 eq.	DCC (1.5 eq.)	DMAP (1.5 eq.)	THF (0.1M)	ta	1h 48h	Pas de réaction <i>N</i> -acylurée 204 en très faibles quantités Pas de réaction
6	1 eq.	3 eq.	DCC (2 eq.)	DMAP·HCl (2 eq.)	THF (0.04M)	60°C	40h	Pas de réaction ^b
7	1 eq.	1.2 eq.	DCC (1.2 eq.)	DMAP (0.5 eq.) DMAP·HCl (0.5 eq.)	THF (0.04M)	60°C	40h	Mélange complexe de dérivés de 202a sans formation de la <i>N</i> -acylurée 204 ^a

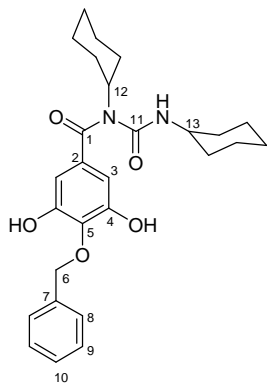
^a Pas de purification (résultat admis sur la base de la RMN ¹H). ^b Mauvaise solubilité.

Tableau 8. Essais d'estérification directe par l'acide 202a

La mise en réaction de l'acide **202a** avec la DCC dans le THF ou le CH₂Cl₂ forme instantanément la *N*-acylurée non réactive **204** et l'intermédiaire *O*-acylurée n'est pas observé (entrées 1 à 3). La *N*-acylurée **204** fut isolée et caractérisée avec des rendements

quasi quantitatifs dans les conditions au THF (entrées 1 et 2). Le changement de l'ordre d'addition des réactifs (ajout de la DCC sur l'alcool **171** puis addition de l'acide **202a**) ne modifie pas la réactivité. Par ailleurs, un autre carbodiimide, l'EDCI, a été tenté mais dans ce cas la solubilité étant très mauvaise, aucune conversion n'est observée (entrée 4).

Trois derniers essais ont consisté à introduire de la DMAP et/ou son sel hydrochloré DMAP·HCl au mélange réactionnel pour éviter la formation de la *N*-acylurée mais n'ont pas formé l'ester **203** désiré (entrées 5 à 7). Si la DMAP ou la DMAP·HCl sont ajoutées seules au mélange réactionnel, aucune réaction ne se produit (entrées 5 et 6). Dans le cas où elles sont ajoutées toutes deux en quantité catalytique au mélange (entrée 7), un mélange complexe de dérivés semblables en RMN ^1H et ^{13}C à l'acide **202a** se forme. Ce mélange n'a pas été purifié car ces conditions n'étaient à l'évidence pas satisfaisantes pour une formation propre de l'ester **203** désiré.

204**1-(4-Benzyloxy-3,5-dihydroxy-benzoyl)-1,3-dicyclohexyl-urea**C₂₇H₃₄N₂O₅

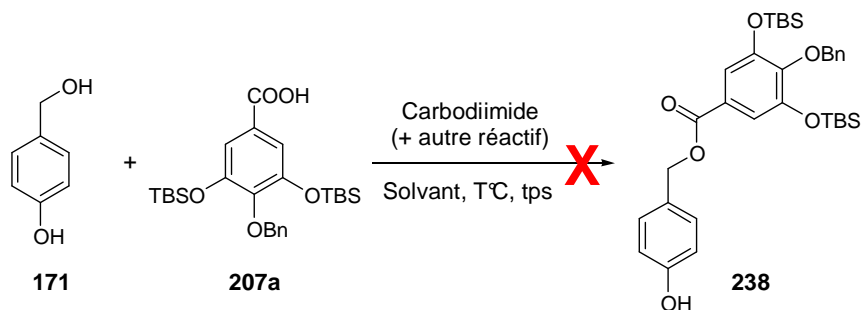
MW = 466,57 Da

No CAS

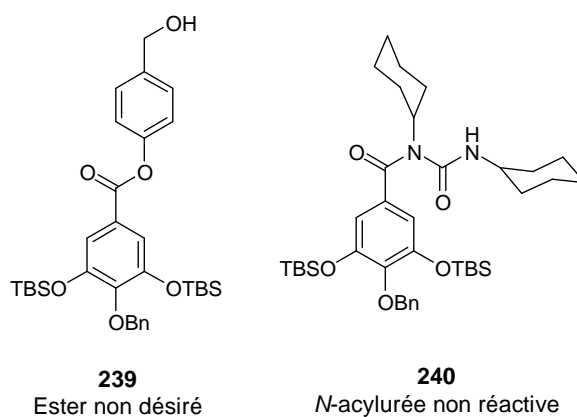
To a solution of **202a** (208 mg, 0.8 mmol, 2 eq) in dry THF (2 mL) stirred at room temperature was added DCC (248 mg, 1.2 mmol, 3 eq). After 5 minutes, commercially available *p*-hydroxybenzyl alcohol (**171**, 50 mg, 0.4 mmol, 1 eq) was added and the mixture was heated to 60°C for 2 hours. *N*-acyl urea **204** was formed immediately without apparition of *O*-acyl urea intermediate and the alcohol **171** didn't react even after 67h of reaction. Solvents were then removed *in vacuo* to give a brown foam that was purified by column chromatography (8:2 → 7:3 PET:EtOAc) to give **204** as a white solid (366 mg, 98%).

m.p. 97-99°C**R_f** = 0.50 (3:2 PET:EtOAc)**IR** (neat) ν_{\max} 3295 (st), 2934, 2857, 1682, 1635, 1591, 1529, 1452, 1379, 1350, 1237, 1058 cm⁻¹**¹H NMR** (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 0.94-1.96 (m, 20H, CH₂ cyclohexane), 3.38-3.41 (m, 1H, H₁₃), 4.21 (brs, 1H, H₁₂), 5.10 (s, 2H, H₆), 6.68 (s, 2H, H₃), 7.01 (brs, 1H, NH), 7.30-7.54 (m, 5H, H₈/H₉/H₁₀)**¹³C NMR** (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 169.3 (C₁), 155.5 (C₁₁), 151.1 (C₄), 138.8 (C₇), 137.0 (C₅), 133.8 (C₂), 129.2/129.0/128.6 (C₈/C₉/C₁₀), 108.1 (C₃), 74.8 (C₆), 55.5 (C₁₂), 50.5 (C₁₃), 32.6/31.4/26.8/25.4 (CH₂ cyclohexane)**ESIMS** *m/z* (%) 933 [2H+H]⁺ (100), 467 [M+H]⁺ (62)

Des conditions similaires d'estérification ont été tentées sur l'acide **F₄'** tri-protégé (**207a**) mais ont fourni les mêmes résultats (Tableau 9). En effet, la *N*-acylurée **240** est également formée instantanément par réaction avec la DCC (entrées 1 et 2) et a pu être isolée et caractérisée avec un rendement de 95%.



Produits secondaires



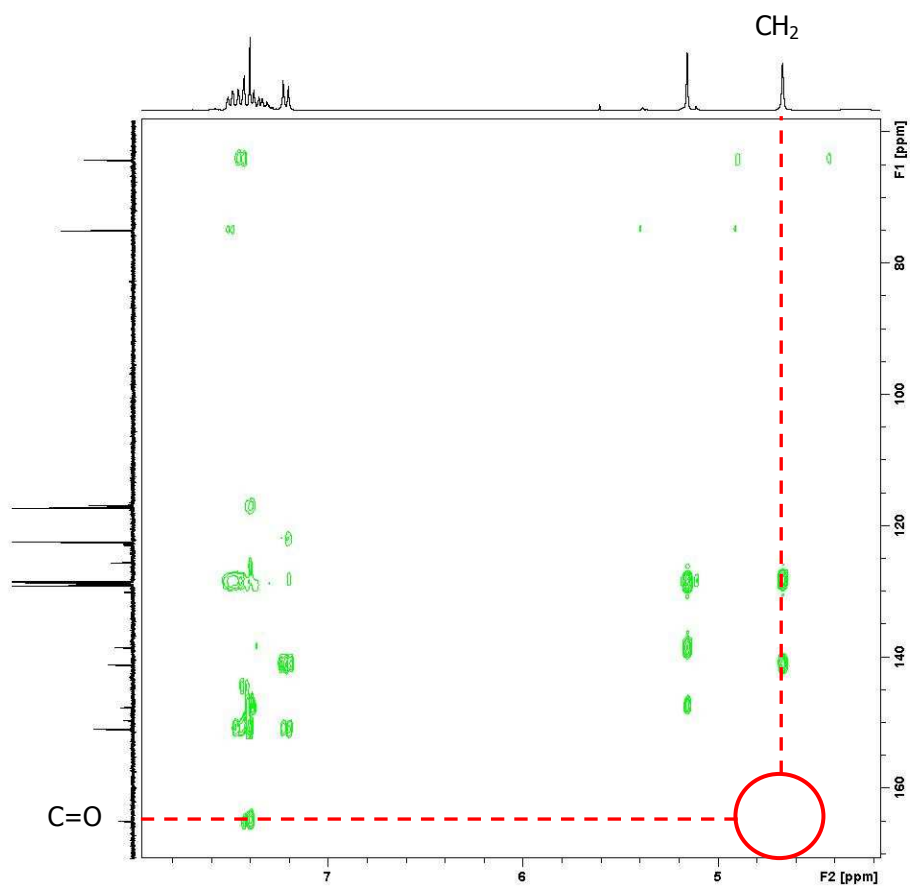
Entrée	171	207a	Carbodiimide (eq.)	Autre réactif (eq.)	Solvant	T°C	Temps de réaction	Résultats (rendement)
1	1 eq.	1 eq.	DCC (3 eq.)	-	THF (0.04M)	60°C	2h	240 (95%)
2	1 eq.	1.2 eq.	DCC (3 eq.)	-	CH ₂ Cl ₂ (0.04M)	ta	1h	240 (-) ^a
3	1 eq.	1.1 eq.	DCC (2.2 eq.)	DMAP (1.1 eq.)	CH ₂ Cl ₂ (0.05M)	ta	1h	239 (90%)

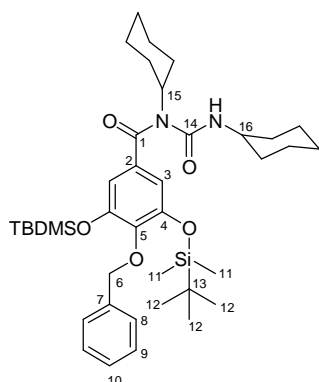
^a Pas de purification (résultat admis sur la base de la RMN ¹H).

Tableau 9. Essais d'estérification sélective alcool vs phénol par l'acide 207a

Lors de l'ajout de DMAP (entrée 3), une sélectivité phénol vs alcool est observée et l'ester **239** est isolé avec un rendement de 90%. En effet, en conditions basiques, la fonction phénol est déprotonnée et devient donc plus nucléophile que l'alcool aliphatique. Le même essai avec un quantité catalytique de DMAP (0.1 eq.) a fourni le même composé. La structure de l'ester **239** a été confirmée par une expérience RMN bidimensionnelle HMBC

montrant l'absence de corrélation entre les protons benzyliques (CH_2) et le carbone de la fonction carbonyle de l'ester formé.



204**1-[4-Benzyloxy-3,5-di(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-benzoyl]-1,3-dicyclohexyl-urea**C₃₉H₆₂N₂O₅Si₂

MW = 695,09 Da

No CAS

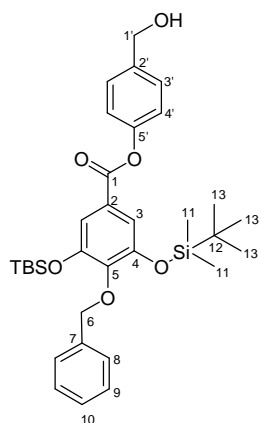
To a solution of **207a** (588 mg, 1.2 mmol, 3 eq) in dry THF (10 mL) stirred at room temperature was added DCC (246 mg, 1.2 mmol, 3 eq). After 5 minutes, commercially available *p*-hydroxybenzyl alcohol (**171**, 50 mg, 0.4 mmol, 1 eq) was added and the mixture was heated to 60°C for 2 hours. *N*-acyl urea **204** was formed immediately without apparition of *O*-acyl urea intermediate and the alcohol **171** didn't react even after 40h of reaction. Solvents were then removed *in vacuo* to give a pale yellow oil that was purified by column chromatography (10:0 → 9:1 PET:EtOAc) to give **204** as a white solid (264 mg, 95%).

m.p. 129°C**R_f** = 0.50 (9:1 PET:EtOAc)**IR** (neat) ν_{max} 2934, 2857, 1704, 1639, 1577, 1423, 1369, 1259, 1219, 1095, 832, 785 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 0.21 (s, 12H, H₁₁), 0.97 (s, 12H, H₁₂), 0.92-1.89 (m, 20H, CH₂ cyclohexane), 3.36-3.46 (m, 1H, H₁₆), 4.16-4.23 (m, 1H, H₁₅), 5.01 (s, 2H, H₆), 6.83 (s, 2H, H₃), 7.01 (brs, 1H, NH), 7.30-7.54 (m, 5H, H₈/H₉/H₁₀)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 168.7 (C₁), 155.0 (C₁₄), 150.2 (C₄), 144.3 (C₅), 138.6 (C₇), 134.1 (C₂), 128.8/128.2/128.1 (C₈/C₉/C₁₀), 114.5 (C₃), 74.6 (C₆), 55.2 (C₁₆), 50.2 (C₁₅₃), 32.9/31.3/26.7/25.4 (CH₂ cyclohexane), 26.1 (C₁₂), 18.8 (C₁₃), -4.3 (C₁₁)

ESIMS *m/z* (%) 1391 [2M+H]⁺ (100), 696 [M+H]⁺ (70)

203**4-hydroxymethyl-phenyl 4-Benzyloxy-3,5-bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzoate**C₃₃H₄₆O₆Si₂

MW = 594,89 Da

No CAS

To a solution of commercially available *p*-hydroxybenzyl alcohol (**171**, 50 mg, 0.4 mmol, 1 eq) and acid **207a** (215 mg, 0.44 mmol, 1.1 eq) in CH₂Cl₂ (8 mL) were added, at 0°C under nitrogen, DMAP (54 mg, 0.44 mmol, 1.1 eq) and DCC (182 mg, 0.88 mmol, 2.2 eq). The mixture was stirred at 0°C for 15 minutes and was allowed to warm to room temperature and was left stirring for 1 hour. The white precipitate (dicyclohexylurea DCU) was then filtered through Celite[®]. The filter cake was washed with AcOEt (2 x 30 mL) and the filtrate was washed with a 1M aqueous solution of H₃PO₄ (50 mL), brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford **203** in pure form as a colorless oil (215 mg, 90%).

R_f = 0.60 (9:1 PET:EtOAc)

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 0.24 (s, 12H, H₁₁), 1.00 (s, 12H, H₁₃), 4.67 (s, 2H, H_{1'}), 5.16 (s, 2H, H₆), 7.22 (d, 2H, H_{4'}), 7.31-7.51 (m, 7H, H₃/H₈/H₉/H₁₀), 7.40 (s, 2H, H₃)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 164.9 (C₁), 150.8 (C₄), 149.5 (C_{5'}), 147.5 (C_{2'}), 141.1 (C₅), 138.4 (C₇), 129.0 (C_{3'}), 128.6/128.6/128.3 (C₈/C₉/C₁₀), 125.5 (C₂), 122.3 (C_{4'}), 117.1 (C₃), 74.9 (C₆), 64.1 (C_{1'}), 26.1 (C₁₃), 18.9 (C₁₂), -4.2 (C₁₁)

ESIMS *m/z* (%) 1189 [2M+H]⁺ (67), 595 [M+H]⁺ (100)

H. Bis-estérification des unités per-protégées F₁-F₄ et déprotection sélective des groupements R₂ et/ou R₃ vs R₁

- General procedure a₁ (Steglich esterification) : ¹³⁹

To a solution of the appropriate glucose derivative **E** (1 eq) and acid **F** (2.2 eq) in dry CH₂Cl₂ (0.025M in glucose derivative, volume V) were added at 0°C DMAP (2.2 eq) and DCC (4.4 eq). The mixture was stirred under nitrogen at room temperature for 16-48h and then, the white precipitate (dicyclohexylurea DCU) was filtered through Celite[®]. The filter cake was washed with CH₂Cl₂ (2 x V) and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography with the indicated eluent to furnish the desired esters **D**.

- General procedure a₂ (modified Steglich esterification) : ¹⁴⁰

To a solution of the appropriate glucose derivative **E** (1 eq) and acid **F** (2.2 eq) in dry CH₂Cl₂ (0.025M in glucose derivative, volume V) were added DMAP (0.5 eq), DMAP·HCl (0.5 eq) and DCC (2.2 eq). The solution was purged with nitrogen and stirred under reflux for 15-24h. The solution was then returned to room temperature and the white precipitate (dicyclohexylurea DCU) was filtered through Celite[®]. The filter cake was washed with CH₂Cl₂ (2 x V) and the filtrate was worked-up as indicated (i, ii or iii). The residue was purified by column chromatography with the indicated eluent to furnish the desired esters **D**.

Work-up procedures :

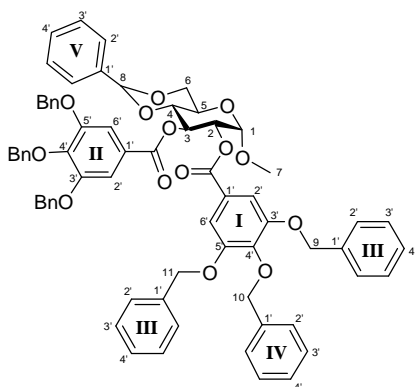
- (i) the filtrate is concentrated *in vacuo*.
- (ii) the filtrate is washed with H₂O (3 x V), brine (V), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*.
- (iii) the filtrate is poured into ice-cold 1M aqueous solution of H₃PO₄ (V) and the organic layer is separated, washed with brine (V), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*.

- General procedure a₃ : ¹¹⁹

To a solution of the appropriate glucose derivative **E** (1 eq) and acid **F** (2.5 eq) in dry CH₂Cl₂ (0.025M in glucose derivative) were added at 0°C DMAP (7 eq) and EDCI (5 eq). The solution was purged with nitrogen and stirred at room temperature for 8-18h. A 1M aqueous solution of H₃PO₄ was then added to quench the reaction and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x V). The organic layer was then washed with brine (2 x V), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography with the indicated eluent to furnish the desired esters **D**.

- General procedure b₁ (« two steps » acylation) :

To a solution of the appropriate glucose derivative **E** (1 eq) and DMAP (3 eq) in dry CH₂Cl₂ (0.025M in glucose derivative) was added slowly at 0°C the appropriate acyl chloride **F-Cl** (2.4 eq). The solution was purged with nitrogen and stirred at room temperature for 16-22h. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (V) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x V). The combined organic layers were washed with brine (2 x V), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography with the indicated eluent to furnish the desired esters **D**.

178a**Methyl-4,6-*O*-benzylidene-2,3-bis(3,4,5-tribenzyloxy)benzoyl- α -D-glucopyranoside**C₇₀H₆₂O₁₄

MW = 1127,23 Da

CAS : [183270-10-2]

By use of general procedure **a₂**, commercially available Methyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside (**120**, 1 g, 3.54 mmol, 1 eq) was coupled with acid **51** (3.43 g, 7.79 mmol, 2.2 eq). After the work-up procedure (i) and purification by column chromatography (7:3 → 8:2 CH₂Cl₂:PET), **178a** was obtained as a white solid (3.89 g, 97%).

By use of general procedure **b₁**, compound **120** (1 g, 3.54 mmol, 1 eq) was coupled with crude acyl chloride **51b** (3.9 g, 8.50 mmol, 2.4 eq) to afford **178a** as a white solid (3.19 g, 80%) following column chromatography (4:1 → 1:0 CH₂Cl₂:PET).

m.p. 177°C (lit.²¹⁹ m.p. 180-180.5°C)

R_f = 0.39 (4:1 CH₂Cl₂:PET)

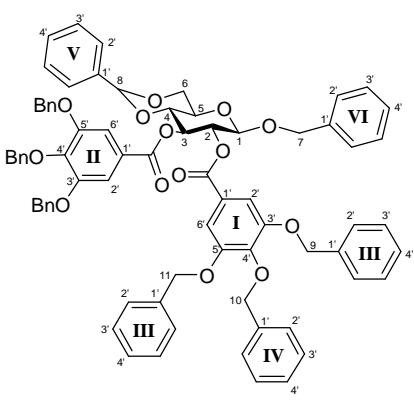
[α]²²_D = +61.5° (c = 1.04, CHCl₃)

IR (neat) ν_{max} 1723, 1588, 1431, 1339, 1201, 1102, 755, 741, 697 cm⁻¹

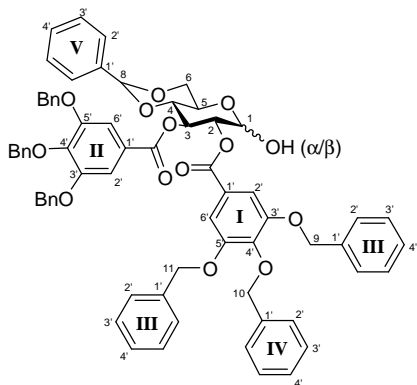
¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 3.45 (s, 3H, H₇), 3.88 (dt, J = 4.4, 9.6 Hz, 2H, H₄/H₆), 4.08 (dt, J = 4.9, 10.0 Hz, 1H, H₅), 4.38 (dd, J = 4.7 Hz, 10.2 Hz, 1H, H₆), 4.87-5.12 (m, 13H, H₂/H₉/H₁₀/H₁₁), 5.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H₁), 5.57 (s, 1H, H₈), 6.03 (t, J = 9.8 Hz, 1H, H₃), 7.19-7.43 (m, 39H, H_{Ar})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 165.6/165.4 (C_I=O/C_{II}=O), 152.5 (C_{3T}/C_{3II}/C_{5T}/C_{5II}), 142.9/142.8 (C_{4T}/C_{4II}), 137.4/137.4/136.9/136.5/136.5 (C_{1TIII}/C_{1TV}/C_{1V}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 126.2 (C_{2V}/C_{3V}), 124.7/124.0 (C_{1T}/C_{1II}), 109.4/109.3 (C_{2T}/C_{2II}/C_{6T}/C_{6II}), 101.6 (C₈), 97.8 (C₁), 79.2 (C₄), 75.1/75.0 (C₉/C₁₀/C₁₁), 73.1 (C₂), 71.2/71.1 (C₉/C₁₀/C₁₁), 69.9 (C₃), 68.9 (C₆), 62.6 (C₅), 55.5 (C₇)

ESIMS *m/z* (%) 1126 [M+H]⁺ (100)

178b	
Benzyl 4,6-<i>O</i>-benzylidene-2,3-bis(3,4,5-tribenzyloxy)benzoyl-β-D-glucopyranoside	
	$C_{76}H_{66}O_{14}$ MW = 1203,33 Da CAS : [154774-22-8]
<p>By use of general procedure a₂, compound 49 (500 mg, 1.40 mmol, 1 eq) was coupled with acid 51 (1.36 g, 3.08 mmol, 2.2 eq). After the work-up procedure (i) and purification by column chromatography (9:1 → 1:0 CH₂Cl₂:PET), 178b was obtained as a slight yellow solid (940 mg, 56%).</p>	
<p>m.p. 174.5-175.5°C</p> <p>R_f = 0.55 (4:1 CH₂Cl₂:PET)</p> <p>[α]²²_D = +37.4° (c = 0.97, CHCl₃)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 1723, 1588, 1427, 1332, 1201, 1099, 1000, 752, 734, 697 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 3.76 (dt, J = 4.8, 9.5 Hz, 1H, H₅), 3.95-4.05 (m, 2H, H₄/H₆), 4.54 (dd, J = 4.6, 10.3 Hz, 1H, H₆), 4.74 and 5.00 (AB, J_{AB} = 12.4 Hz, 2H, H₇), 4.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H₁), 5.06-5.17 (m, 12H, H₉/H₁₀/H₁₁), 5.63 (s, 1H, H₈), 5.63 (t, J = 8.6 Hz, 1H, H₂), 5.80 (t, J = 9.5 Hz, 1H, H₃), 7.23-7.52 (m, 44H, H_{Ar})</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 165.3/164.8 (C_I=O/C_{II}=O), 152.4/152.4 (C_{3T}/C_{3III}/C_{5T}/C_{5III}), 142.7 (C_{4T}/C_{4III}), 137.4/137.3/136.7/136.5/136.5 (C_{1TIII}/C_{1TV}/C_{1V}/C_{1VI}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 126.1 (C_{2V}/C_{3V}), 124.4/124.2 (C_{1T}/C_{1III}), 109.3 (C_{2T}/C_{2III}/C_{6T}/C_{6III}), 101.4 (C₈), 100.0 (C₁), 78.7 (C₄), 75.0 (C₉/C₁₀/C₁₁), 72.6 (C₂), 72.4 (C₃), 71.1 (C₉/C₁₀/C₁₁), 70.8 (C₇), 68.6 (C₆), 66.6 (C₅)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 1203 [M+H]⁺ (100)</p>	

178c	
2-Nitrobenzyl 4,6-O-benzylidene-2,3-bis(3,4,5-tribenzyloxy)benzoyl-β-D-glucopyranoside	
	$C_{76}H_{65}NO_{16}$ MW = 1248,33 Da CAS : [341035-12-9]
<p>By use of general procedure a₂, compound 50 (1 g, 2.48 mmol, 1 eq) was coupled with acid 51 (2.40 g, 5.45 mmol, 2.2 eq). After the work-up procedure (i) and purification by column chromatography (3:2 → 4:1 CH₂Cl₂:PET), 178c was obtained as a white solid (3.10 g, 100%).</p>	
<p>m.p. 165.5°C</p> <p>R_f = 0.60 (4:1 CH₂Cl₂:PET)</p> <p>[α]_D²² = +42.4° (c = 0.99, CHCl₃)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 1723, 1588, 1526, 1500, 1431, 1336, 1201, 1102, 1026, 1004, 752, 737, 697 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 3.67 (dt, J = 4.7, 9.4 Hz, 1H, H₅), 3.78-3.92 (m, 2H, H₄/H₆), 4.40 (dd, J = 4.6, 10.3 Hz, 1H, H₆), 4.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H₁), 4.93-5.27 (m, 14H, H₇/H₉/H₁₀/H₁₁), 5.48 (s, 1H, H₈), 5.51 (t, J = 8.2 Hz, 1H, H₂), 5.71 (t, J = 9.5 Hz, 1H, H₃), 7.14-7.37 (m, 41H, H_{Ar}), 7.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H_{2V}), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_{5V})</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 165.3/165.0 (C_I=O/C_{II}=O), 152.5/152.5 (C_{3T}/C_{3III}/C_{5T}/C_{5III}), 146.7 (C_{6VI}), 142.8/142.8 (C_{4T}/C_{4III}), 137.4/137.3/136.7/136.5/136.5 (C_{1III}/C_{1TV}/C_{1V}), 133.8/133.7 (C_{1VI}/C_{4VI}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (Cq), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 126.1 (C_{2V}/C_{3V}), 124.6 (C_{5VI}), 124.3/124.1 (C_{1T}/C_{1III}), 109.3/109.3 (C_{2T}/C_{2III}/C_{6T}/C_{6III}), 101.5 (C₈), 101.3 (C₁), 78.7 (C₄), 75.1 (C₉/C₁₀/C₁₁), 72.7 (C₂), 72.3 (C₃), 71.2/71.2 (C₉/C₁₀/C₁₁), 68.5 (C₆), 68.1 (C₇), 66.8 (C₅)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 1270 [M+Na]⁺ (100)</p>	

178e**4,6-*O*-benzylidene-2,3-bis(3,4,5-tribenzyloxy)benzoyl- α,β -D-glucopyranose**C₆₉H₆₀O₁₄

MW = 1113,21 Da

CAS : [173204-62-1]

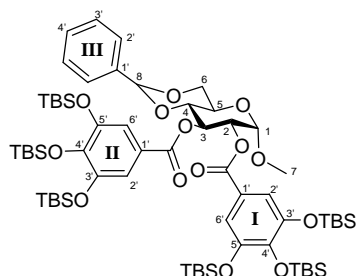
In a pyrex tube, **178c** (142 mg, 0.114 mmol) was dissolved in a mixture of THF (5 mL), EtOH (5 mL) and H₂O (100 μ L). The mixture was then irradiated at 365 nm for 24 hours. After removal of solvents *in vacuo*, the pale orange residue was purified by column chromatography (4:1 cyclohexane:EtOAc) to give **178e** (0.95:0.05 mixture of α and β anomers) as a white solid (71 mg, 56%).

R_f = 0.29 (7:3 cyclohexane:EtOAc) only one product is seen by TLC

ESIMS *m/z* (%) 1111 [M-H]⁻ (100)

A pure sample of α -**178e** or β -**178e** could not be separated, and only assignable peaks of compound α -**178e** from the mixture are listed.

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 3.86-3.94 (m, 2H, H₅/H₆), 4.31-4.40 (m, 2H, H₄/H₆), 4.89-5.15 (m, 13H, H₂/H₉/H₁₀/H₁₁), 5.58 (s, 1H, H₈), 5.73 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H₁), 6.08 (t, J = 9.7 Hz, 1H, H₃), 7.22-7.43 (m, 39H, H_{Ar})

179a**Methyl-4,6-*O*-benzylidene-2,3-bis[3,4,5-tris-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)]benzoyl- α -D-glucopyranoside**C₆₄H₁₁₀O₁₄Si₆

MW = 1272,06 Da

No CAS

By use of general procedure **a**₂, commercially available Methyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside (**120**, 500 mg, 1.77 mmol, 1 eq) was coupled with acid **175** (2 g, 3.90 mmol, 2.2 eq). After the work-up procedure (ii) and purification by column chromatography (9:1 PET:Et₂O), **179a** was obtained as pale yellow oil (2.25 g, 57%).

By use of general procedure **b**₁, compound **120** (254 mg, 0.90 mmol, 1 eq) was coupled with crude acyl chloride **175b** (1.20 g, 2.26 mmol, 2.6 eq) to afford **179a** as a yellow oil (912 mg, 80%) following column chromatography (1:0 → 10:1 cyclohexane:EtOAc). Monogalloylated compound was also obtained as a pale yellow oil (112 mg, 16%).

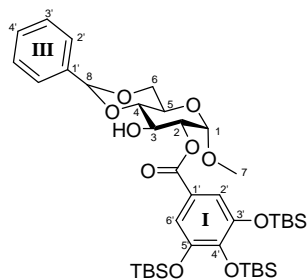
R_f = 0.59 (1:1 PET:Et₂O)**[α]²²_D** = +51.0° (c = 1.02, CHCl₃)**IR** (neat) ν_{\max} 2956, 2930, 2857, 1730, 1580, 1493, 1471, 1427, 1354, 1259, 1226, 1094, 894, 839, 832, 785 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 0.10-0.24 (m, 36H, Si-CH₃), 0.89-0.98 (m, 54H, Si-C(CH₃)₃), 3.42 (s, 3H, H₇), 3.77 (t, J = 9.6 Hz, 1H, H₄), 3.83-3.87 (m, 1H, H₆), 4.00-4.08 (m, 1H, H₅), 4.36 (dd, J = 4.8, 10.2 Hz, 1H, H₆), 5.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H₁), 5.17 (dd, J = 3.6, 9.8 Hz, 1H, H₂), 5.52 (s, 1H, H₈), 5.91 (t, J = 9.7 Hz, 1H, H₃), 7.16 (s, 2H, H_{2I}/H_{6I} or H_{2II}/H_{6II}), 7.20 (s, 2H, H_{2I}/H_{6I} or H_{2II}/H_{6II}), 7.29-7.43 (m, 5H, H_{2III}/H_{3III}/H_{4III})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 165.4/164.9 (C_I=O/C_{II}=O), 148.4/148.2/143.5/143.1 (C_{3I}/C_{3II}/C_{4I}/C_{4II}/C_{5I}/C_{5II}), 137.0 (C_{1III}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 126.1 (C_{2III}/C_{3III}), 121.6/120.7 (C_{1I}/C_{1II}), 115.7 (C_{2I}/C_{2II}/C_{6I}/C_{6II}), 101.4 (C₈), 97.9 (C₁), 79.9/71.8/69.2/68.9 (C₂/C₃/C₄/C₅), 62.4 (C₆), 55.5 (C₇), 26.2/26.1/26.1 (Si-C(CH₃)₃), 18.7/18.7/18.4 (Si-C(CH₃)₃), -3.7/-3.7/-3.9/-3.9/-3.9/-4.0 (Si-CH₃)

ESIMS *m/z* (%) 1272 [M+H]⁺ (100)**HRMS** calcd for C₆₄H₁₁₀O₁₄NaSi₆ [M+Na]⁺ 1293.6409, found 1293.6397

Methyl-4,6-*O*-benzylidene-2-[3,4,5-tris-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)]benzoyl- α -D-glucopyranoside


 $C_{39}H_{64}O_{10}Si_3$

MW = 777,18 Da

No CAS

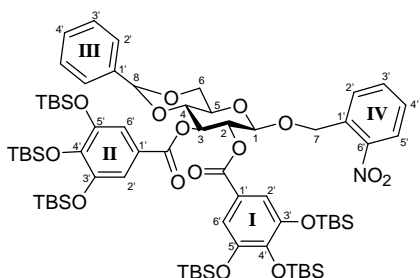
Pale yellow oil

$R_f = 0.40$ (1:1 PET:Et₂O)

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 0.15 (s, 6H, Si-CH₃ from TBS group in position 4'_I), 0.25 (s, 12H, Si-CH₃ from TBS groups in positions 3'_I and 5'_I), 0.96 (s, 18H, Si-C(CH₃)₃ from TBS groups in positions 3'_I and 5'_I), 1.00 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃ from TBS group in position 4'_I), 2.51 (brs, 1H, OH), 3.41 (s, 3H, H₇), 3.64 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H₃), 3.80 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H, H₄), 3.91 (dt, *J* = 4.8, 9.9 Hz, 1H, H₅), 4.28-4.35 (m, 2H, H₆), 4.96 (dd, *J* = 3.9, 9.3 Hz, 1H, H₂), 5.03 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H₁), 5.59 (s, 1H, H₈), 7.28 (s, 2H, H_{2T}/H_{6T}), 7.37-7.40 (m, 3H, H_{2III}/H_{3III}/H_{4III}), 7.51-7.54 (m, 2H, H_{2III}/H_{3III})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 165.8 (C_I=O), 148.4/143.5 (C_{3T}/C_{4T}/C_{5T}), 137.1 (C_{1III}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 126.3 (C_{2III}/C_{3III}), 121.2 (C_{1T}), 115.7 (C_{2T}/C_{6T}), 102.0 (C₈), 98.0 (C₁), 81.5/73.8/69.0/68.9/62.0 (C₂/C₃/C₄/C₅/C₆), 55.5 (C₇), 26.2 (Si-C(CH₃)₃ from TBS groups in position 3'_I and 5'_I), 26.1 (Si-C(CH₃)₃ from TBS group in position 4'_I), 18.5/18.8 (Si-C(CH₃)₃), -3.7 (Si-CH₃ from TBS groups in position 3'_I and 5'_I), -3.9 (Si-CH₃ from TBS group in position 4'_I)

ESIMS *m/z* (%) 777 [M+H]⁺ (100)

179b**2-Nitrobenzyl-4,6-O-benzylidene-2,3-bis[3,4,5-tris-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)]benzoyl- α -D-glucopyranoside**C₇₀H₁₁₃NO₁₆Si₆

MW = 1393,16 Da

no CAS

By use of general procedure **a₂**, compound **50** (500 mg, 1.24 mmol, 1 eq) was coupled with acid **175** (1.40 g, 2.73 mmol, 2.2 eq). After the work-up procedure (ii) and purification by column chromatography (9:1 PET:Et₂O), **179b** was obtained as a yellow oil (596 mg, 35%).

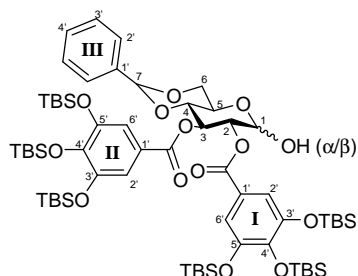
By use of general procedure **b₁**, compound **50** (2.17 g, 5.4 mmol, 1 eq) was coupled with crude acyl chloride **175b** (7.44 g, 14 mmol, 2.6 eq) to afford **179b** as a white foam (4.40 g, 59%) following column chromatography (9:1 PET:Et₂O).

m.p. 95-97°C**R_f** = 0.60 (1:1 PET:Et₂O)**[α]^{22_D} = +24.5° (c = 1.02, CHCl₃)****IR** (neat) ν_{\max} 2952, 2930, 2857, 1733, 1423, 1346, 1255, 1219, 1091, 843, 828, 788 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 0.11 (s, 12H, Si-CH₃), 0.18 (s, 24H, Si-CH₃), 0.90 (s, 36H, Si-C(CH₃)₃), 0.97 (s, 18H, Si-C(CH₃)₃), 3.72-3.76 (m, 1H, H₅), 3.85-3.92 (m, 2H, H₄/H₆), 4.47 (dd, J = 4.7, 10.4 Hz, 1H, H₆), 4.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H₁), 5.06 and 5.35 (AB, J_{AB} = 15.9 Hz, 2H, H₇), 5.50-5.56 (m, 2H, H₂/H₈), 5.69 (t, J = 9.4 Hz, 1H, H₃), 7.16 (s, 4H, H_{2T}/H_{2II}/H_{6T}/H_{6II}), 7.30-7.41 (m, 7H, H_{2TII}/H_{3TII}/H_{4TII}/H_{3TV}/H_{4TV}), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{2TV}), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{5TV})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 164.9/164.7 (C_I=O/C_{II}=O), 148.4/148.3/146.5/143.5/143.3 (C_{3T}/C_{3II}/C_{4T}/C_{4II}/C_{5T}/C_{5II}), 136.8 (C_{1TII}), 134.2/133.9 (C_{1TV}/C_{4TV}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 126.1 (C_{2TII}/C_{3TII}), 124.6 (C_{5TV}), 121.2/121.0 (C_{1T}/C_{1II}), 115.7 (C_{2T}/C_{2II}/C_{6T}/C_{6II}), 101.7 (C₁), 101.4 (C₈), 79.0 (C₄), 71.9 (C₂), 71.5 (C₃), 68.6 (C₆), 68.2 (C₇), 66.6 (C₅), 26.2/26.1/26.1 (Si-C(CH₃)₃), 18.7/18.7/18.4 (Si-C(CH₃)₃), -3.7/-3.7/-3.9/-3.9/-3.9/-4.0 (Si-CH₃)

ESIMS *m/z* (%) 1392 [M+H]⁺ (100)**HRMS** calcd for C₇₀H₁₁₃NO₁₆NaSi₆ [M+Na]⁺ 1414.6573, found 1414.6547

179c**4,6-*O*-benzylidene-2,3-bis[3,4,5-tris-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)]benzoyl- α,β -D-glucopyranose**C₆₃H₁₀₈O₁₄Si₆

MW = 1258,04 Da

No CAS

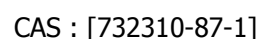
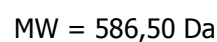
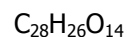
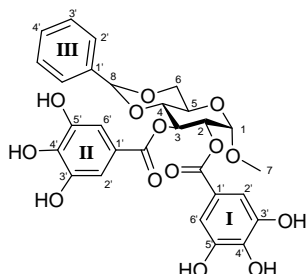
In a pyrex tube, **179b** (200 mg, 0.144 mmol) was dissolved in a mixture of THF (2 mL), EtOH (4 mL) and H₂O (100 μ L). The mixture was then irradiated at 365 nm for 24 hours. After removal of solvents *in vacuo*, the orange residue was purified by column chromatography (4:1 PET/Et₂O) to give **179c** (1:0.3 mixture of α and β anomers which lead to a 1:1 mixture in chloroform-*d*₁) as a pale yellow foam (146 mg, 81%).

m.p. 96-98°C**R_f** = 0.49 (7:3 PET/Et₂O) only one product is seen by TLC**IR** (neat) ν_{\max} 2956, 2934, 2861, 1730, 1577, 1493, 1427, 1354, 1259, 1223, 1099, 839, 832, 785 cm⁻¹**ESIMS** *m/z* (%) 1257 [M-H]⁻ (100)**HRMS** calcd for C₆₃H₁₀₈O₁₄NaSi₆ [M+Na]⁺ 1279.6252, found 1279.6229

A pure sample of α -**179c** or β -**179c** could not be separated, and only assignable peaks from the mixture are listed.

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 0.08-0.20 (m, 72H, Si-CH₃), 0.88-0.97 (m, 108H, Si-C(CH₃)₃), 3.76-4.10 (m, 5H, H_{4 α} /H_{4 β} /H_{5 β} /H_{6 α} /H_{6 β}), 4.25-4.37 (m, 2H, H_{5 α} /H_{6 α}), 4.45 (dd, J = 4.8, 10.3 Hz, 1H, H_{6 β}), 4.93 (t, J = 8.3 Hz, 1H, H_{1 β}), 5.17 (dd, J = 3.1, 9.9 Hz, 1H, H_{2 α}), 5.53 (s, 2H, H₇), 5.64 (t, J = 3.6 Hz, 1H, H_{1 α}), 5.72 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H_{3 β}), 5.96 (t, J = 9.8 Hz, 1H, H_{3 α}), 7.15 (s, 2H, H_{2 TBS} /H_{6 TBS} or H_{2 TBS} /H_{6 TBS}), 7.17 (s, 2H, H_{2 TBS} /H_{6 TBS} or H_{2 TBS} /H_{6 TBS}), 7.18 (s, 2H, H_{2 TBS} /H_{6 TBS} or H_{2 TBS} /H_{6 TBS}), 7.20 (s, 2H, H_{2 TBS} /H_{6 TBS} or H_{2 TBS} /H_{6 TBS}), 7.30-7.41 (m, 10H, H_{2 III} /H_{3 III} /H_{4 III})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 167.2 (C_{II β} =O), 165.4 (C_{II α} =O), 164.9 (C_{I α} =O), 164.8 (C_{I β} =O), 148.5/148.3 (C_{3 TBS} /C_{3 TBS} /C_{5 TBS} /C_{5 TBS}), 148.5/148.2 (C_{3 TBS} /C_{3 TBS} /C_{5 TBS} /C_{5 TBS}), 143.8/143.4 (C_{4 TBS} /C_{4 TBS}), 143.7/143.1 (C_{4 TBS} /C_{4 TBS}), 137.0 (C_{1 TBS}), 136.8 (C_{1 TBS}), 128.9 (CH_{Ar β}), 128.8 (CH_{Ar α}), 128.1 (CH_{Ar α}), 128.1 (CH_{Ar β}), 126.1 (C_{2 TBS} /C_{3 TBS}), 126.1 (C_{2 TBS} /C_{3 TBS}), 121.5/120.6 (C_{1 TBS} /C_{1 TBS}), 121.1/120.2 (C_{1 TBS} /C_{1 TBS}), 115.9/115.7 (C_{2 TBS} /C_{2 TBS} /C_{6 TBS} /C_{6 TBS}), 115.9/115.7 (C_{2 TBS} /C_{2 TBS} /C_{6 TBS} /C_{6 TBS}), 101.5 (C_{7 β}), 101.5 (C_{7 α}), 96.9 (C_{1 β}), 91.2 (C_{1 α}), 79.8 (C_{4 α}), 79.3 (C_{4 β}), 75.0 (C_{2 β}), 72.3 (C_{2 α}), 70.9 (C_{3 β}), 68.9 (C_{6 α}), 68.8 (C_{3 α}), 68.6 (C_{6 β}), 66.6 (C_{5 β}), 62.6 (C_{5 α}), 26.1 (Si-C(CH₃)₃), 18.7 (Si-C(CH₃)₃ from TBS groups in positions 3'_I/3'_{II}/5'_I/5'_{II}), 18.4 (Si-C(CH₃)₃ from TBS groups in positions 4'_I/4'_{II}), -3.7 (Si-CH₃ from TBS groups in positions 3'_I/3'_{II}/5'_I/5'_{II}), -3.9 (Si-CH₃ from TBS groups in positions 4'_I/4'_{II})

181a**Methyl-4,6-O-benzylidene-2,3-bis(3,4,5-trihydroxy)benzoyl- α -D-glucopyranoside**Via hydrogenolysis of **178a**:

A solution of **178a** (2.75 g, 2.44 mmol) and 10% Pd/C (500 mg) in 120 mL of anhydrous THF was purged 3 times with H₂. The mixture was stirred at room temperature under H₂ for 24 hours, filtered through Celite®. The filter cake was then washed with acetone (60 mL). Concentration *in vacuo* give **181a** as a black solid (1.43 g, 100%).

Via desilylation of **179a**:

To a solution of **179a** (271 mg, 0.21 mmol, 1 eq) in dry THF (8 mL) was added a 1M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (1.5 mL, 1.50 mmol, 7.2 eq). The solution was stirred under nitrogen at room temperature for 45 minutes. The reaction solution was cooled to 0°C and then diluted with saturated aqueous solution of NH₄Cl (30 mL). The product was extracted with EtOAc (3 x 20 mL) and the organic layer was washed with H₂O (2 x 20 mL) and brine (2 x 20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give **181a** as a dark brown solid (123 mg, 100%), less pure than *via* hydrogenolysis of **178a**.

m.p. 195-197°C**R_f** = 0.39 (1:4 cyclohexane:EtOAc)

rt = 18.2 min [HPLC, Column : Pursuit 5 C18 (250 x 4,6 mm), Solvents : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeCN + 0.1% HCOOH, Méthod : gradient 0 to 100% B in 20 min, Flow : 1mL/min, UV detection : 280nm] (**rt** = 17.9 min with B = MeOH)

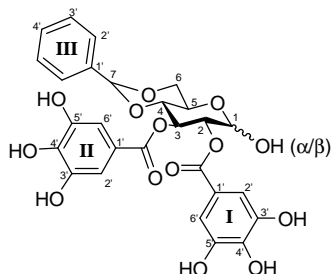
[α]²²_D = +18.0° (c = 1.06, acetone)**IR** (neat) ν_{\max} 3397 (st), 1704, 1617, 1540, 1452, 1336, 1226, 1094, 1040, 767 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 3.46 (s, 3H, H₇), 3.87-4.07 (m, 3H, H₄/H₅/H₆), 4.33 (dd, J = 2.9, 8.8 Hz, 1H, H₆), 5.11-5.20 (m, 2H, H₁/H₂), 5.67 (s, 1H, H₈), 5.86 (t, J = 9.4 Hz, 1H, H₃), 7.06-7.07 (m, 4H, H_{2I}/H_{6I}/H_{2II}/H_{6II}), 7.30-7.43 (m, 5H, H_{2III}/H_{3III}/H_{4III})

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 166.2/166.2 (C_I=O/C_{II}=O), 146.0/145.9 (C_{3I}/C_{3II}/C_{5I}/C_{5II}), 139.0 (C_{1III}), 138.5 (C_{4I}/C_{4II}), 129.6 (C_{4III}), 128.8 (C_{2III}), 127.0 (C_{3III}), 121.1/120.4 (C_{1I}/C_{1II}), 110.1/110.0 (C_{2I}/C_{2II}/C_{6I}/C_{6II}), 102.2 (C₈), 98.7 (C₁), 79.9 (C₄), 72.7 (C₂), 69.9 (C₃), 69.2 (C₆), 63.6 (C₅), 55.6 (C₇)

ESIMS *m/z* (%) 609 [M+Na]⁺ (100)

181b	
2-Nitrobenzyl 4,6-O-benzylidene-2,3-bis(3,4,5-trihydroxy)benzoyl-β-D-glucopyranoside	
	$C_{34}H_{29}NO_{16}$ MW = 707,59 Da No CAS
<p>To a solution of 179b (656 mg, 0.471 mmol, 1 eq) in dry THF (20 mL) was added at 0°C a 1M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (3.4 mL, 3.4 mmol, 7.2 eq.). The solution was stirred under nitrogen at 0°C for 30 minutes and was allowed to warm to room temperature for 1 hour and 30 minutes. The reaction solution was diluted with saturated aqueous solution of NH₄Cl (50 mL). The product was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the organic layer was washed with H₂O (2 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated <i>in vacuo</i>. The dark brown solid was triturated with hexane (3 x 20 mL) then with CHCl₃ (2 x 20 mL) to give 181b as a dark brown solid (322 mg, 97%).</p>	
<p>m.p. 187°C</p> <p>R_f = 0.30 (C₁₈-TLC; 30:70:0.1 H₂O:MeOH:HCOOH)</p> <p>[α]_D²² = +21.5° (c = 0.97, MeOH)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 3387 (st), 1708, 1613, 1529, 1449, 1339, 1208, 1091, 1033 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, methanol-<i>d</i>₄) δ 3.72-3.79 (m, 1H, H₅), 3.86-4.01 (m, 2H, H₄/H₆), 4.40 (dd, J = 4.6, 10.1 Hz, 1H, H₆), 5.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H₁), 5.05 and 5.22 (AB, J_{AB} = 15.5 Hz, 2H, H₇), 5.43 (t, J = 8.6 Hz, 1H, H₂), 5.60 (s, 1H, H₈), 5.67 (t, J = 9.5 Hz, 1H, H₃), 7.03 (s, 2H, H_{2I}/H_{6I} or H_{2II}/H_{6II}), 7.04 (s, 2H, H_{2I}/H_{6I} or H_{2II}/H_{6II}), 7.26-7.28 (m, 3H, H_{2III}/H_{3III}/H_{4III}/H_{3IV}/H_{4IV}), 7.38-7.40 (m, 4H, H_{2III}/H_{3III}/H_{4III}/H_{3IV}/H_{4IV}), 7.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H_{2IV}), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{5IV})</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, methanol-<i>d</i>₄) δ 167.4/167.0 (C_I=O/C_{II}=O), 148.3/146.4/146.3 (C_{3I}/C_{3II}/C_{5I}/C_{5II}), 140.1/139.9/138.6 (C_{4I}/C_{4II}/C_{1III}), 135.0 (C_{4IV}), 134.8 (C_{1IV}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 125.6 (C_{2III}/C_{3III}), 120.8/120.7 (C_{1I}/C_{1II}), 110.5/110.4 (C_{2I}/C_{2II}/C_{6I}/C_{6II}), 102.6/102.6 (C₁/C₈), 80.0 (C₄), 73.7 (C₂), 73.3 (C₃), 69.4 (C₆), 68.9 (C₇), 67.8 (C₅)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 730 [M+Na]⁺ (100)</p>	

181c**4,6-*O*-benzylidene-2,3-bis(3,4,5-trihydroxy)benzoyl- α,β -D-glucopyranose**C₂₇H₂₄O₁₄

MW = 572,47 Da

No CAS

Via hydrogenolysis of **178b** :

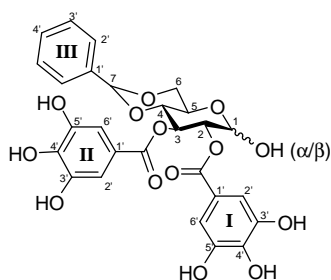
A solution of **178b** (761 mg, 0.63 mmol) and 10% Pd/C (300 mg) in 40 mL of anhydrous THF was purged 3 times with H₂. The mixture was stirred at room temperature under H₂ for 24 hours, filtered through Celite[®]. The filter cake was then washed with THF (100 mL) and concentration *in vacuo* of the filtrate gave a pale green oil. The resultant crude product was purified by RP column chromatography Reverse Phase (C₁₈) column chromatography (100:0:0.1 → 30:70:0.1 H₂O:MeOH:HCOOH) to give **165c** as a pale yellow solid (144 mg, 40%) and mono-benzylated product **181d** (65 mg, 15%).

Via hydrogenolysis of **178e** :

A solution of **178e** (71 mg, 0.064 mmol) and 10% Pd/C (41 mg) in 5 mL of anhydrous THF was purged 3 times with H₂. The mixture was stirred at room temperature under H₂ for 24 hours, filtered through Celite[®]. The filter cake was then washed with THF (30 mL) and concentration *in vacuo* of the filtrate gave a pale rose oil. The resultant crude product was purified by Reverse Phase (C₁₈) column chromatography (70:30:0.1 → 50:50:0.1 H₂O:MeOH:HCOOH) to give **181c** as a pale yellow solid (31 mg, 85%).

Via desilylation of **179c** :

A mixture of **179c** (200 mg, 0.159 mmol, 1 eq) and a 1M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (1M solution in THF, 1.9 mL, 1.91 mmol, 12 eq) was stirred at room temperature for 2 hours. To the reaction mixture were then added CaCO₃ (280 mg), DOWEX 50WX8 200-400 (840 mg) and MeOH (2 mL). The suspension was stirred at room temperature for 1 hour. All insoluble materials were removed by filtration through a pad of Celite[®], and the filter cake was washed with MeOH thoroughly. Combined filtrates were evaporated under vacuum to give a dark green oil. The resultant crude product was purified by Reverse Phase (C₁₈) column chromatography (100:0:0.1 → 0:100:0.1 H₂O:MeOH:HCOOH) to give **181c** as a grey solid (43 mg, 47%).



Compound **181c** was obtained as a 1:0.8 mixture of α and β anomers.

m.p. 120-122°C

R_f = 0.67 (C₁₈-TLC; 30:70:0.1 H₂O:MeOH:HCOOH)

IR (neat) ν_{\max} 3175 (st), 1701, 1609, 1452, 1343, 1211, 1095, 1040, 766 cm⁻¹

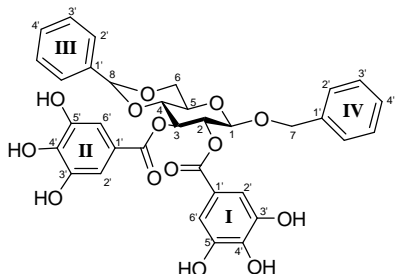
ESIMS *m/z* (%) 1143 [2M-H]⁻ (53), 684 (100), 571 [M-H]⁻ (99)

HRMS calcd for C₂₇H₂₄O₁₄Na [M+Na]⁺ 595.1064, found 595.1059

A pure sample of α -**181c** or β -**181c** could not be separated, and only assignable peaks from the mixture are listed.

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 3.77 (dt, *J* = 4.7, 9.6 Hz, 1H, H_{5 β}), 3.85-4.04 (m, 4H, H_{4 α} /H_{4 β} /H_{6 α} /H_{6 β}), 4.19-4.28 (m, 2H, H_{5 α} /H_{6 α}), 4.33 (dd, *J* = 4.6, 10.1 Hz, 1H, H_{6 β}), 5.13 (dd, *J* = 3.7, 9.7 Hz, 1H, H_{2 α}), 5.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{1 β}), 5.25 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{2 β}), 5.55 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H_{1 α}), 5.62-5.69 (m, 1H, H_{3 β}), 5.68 (s, 1H, H_{7 β}), 5.69 (s, 1H, H_{7 α}), 5.94 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_{3 α}), 7.03 (s, 2H, H_{2 $\text{I}\beta$} /H_{6 $\text{I}\beta$} or H_{2 $\text{II}\beta$} /H_{6 $\text{II}\beta$}), 7.05 (s, 2H, H_{2 $\text{I}\beta$} /H_{6 $\text{I}\beta$} or H_{2 $\text{II}\beta$} /H_{6 $\text{II}\beta$}), 7.06 (s, 2H, H_{2 $\text{I}\alpha$} /H_{6 $\text{I}\alpha$} or H_{2 $\text{II}\alpha$} /H_{6 $\text{II}\alpha$}), 7.07 (s, 2H, H_{2 $\text{I}\alpha$} /H_{6 $\text{I}\alpha$} or H_{2 $\text{II}\alpha$} /H_{6 $\text{II}\alpha$}), 7.30-7.43 (m, 10H, H_{2 III} /H_{3 III} /H_{4 III})

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 166.5 (C_{II α} =O), 166.3 (C_{I α} =O), 166.1 (C_{II β} =O), 166.0 (C_{I β} =O), 146.2/146.2 (C_{3 I} /C_{3 II} /C_{5 I} /C_{5 II}), 140.2/139.8 (C_{4 I} /C_{4 II}), 138.6 (C_{1 $\text{III}\alpha$}), 138.5 (C_{1 $\text{III}\beta$}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.1 (C_{2 $\text{III}\alpha$} /C_{3 $\text{III}\alpha$}), 127.0 (C_{2 $\text{III}\beta$} /C_{3 $\text{III}\beta$}), 120.6 (C_{1 $\text{II}\alpha$}), 120.4 (C_{1 $\text{II}\beta$}), 120.3 (C_{1 $\text{I}\beta$}), 119.9 (C_{1 $\text{I}\alpha$}), 110.0/109.9 (C_{2 $\text{I}\alpha$} /C_{2 $\text{II}\alpha$} /C_{6 $\text{I}\alpha$} /C_{6 $\text{II}\alpha$}), 109.7 (C_{2 $\text{I}\beta$} /C_{2 $\text{II}\beta$} /C_{6 $\text{I}\beta$} /C_{6 $\text{II}\beta$}), 102.1 (C_{7 α}), 101.9 (C_{7 β}), 96.7 (C_{1 β}), 91.7 (C_{1 α}), 80.3 (C_{4 α}), 79.8 (C_{4 β}), 74.5 (C_{2 β}), 73.3 (C_{2 α}), 72.6 (C_{3 β}), 69.7 (C_{3 α}), 69.4 (C_{6 α}), 69.1 (C_{6 β}), 67.2 (C_{5 β}), 63.3 (C_{5 α})

181d**Benzyl 4,6-O-benzylidene-2,3-bis(3,4,5-trihydroxy)benzoyl-β-D-glucopyranoside**C₃₄H₃₀O₁₄

MW = 662,59 Da

No CAS

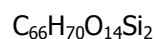
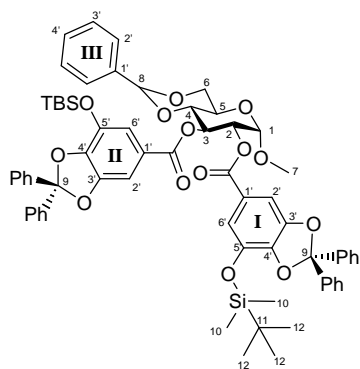
Pale yellow solid

R_f = 0.27 (C₁₈-TLC; 30:70:0.1 H₂O:MeOH:HCOOH)

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 3.81 (dt, J = 4.7, 9.6 Hz, 1H, H₅), 3.94 (t, J = 10.1 Hz, 1H, H₆), 4.04 (t, J = 9.5 Hz, 1H, H₄), 4.40 (dd, J = 4.7, 10.0 Hz, 1H, H₆), 4.72 and 4.89 (AB, J_{AB} = 12.7 Hz, 2H, H₇), 5.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H₁), 5.38 (t, J = 8.8 Hz, 1H, H₂), 5.67 (t, J = 9.0 Hz, 1H, H₃), 5.70 (s, 1H, H₈), 7.04 (s, 2H, H_{2T}/H_{6T} or H_{2II}/H_{6II}), 7.06 (s, 2H, H_{2T}/H_{6T} or H_{2II}/H_{6II}), 7.21-7.42 (m, 5H, H_{2III}/H_{3III}/H_{4III}/H_{2IV}/H_{3IV}/H_{4IV})

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 165.9/165.6 (C_I=O/C_{II}=O), 146.0/145.9 (C_{3T}/C_{3II}/C_{5T}/C_{5II}), 139.1/139.0/138.6/138.4 (C_{4T}/C_{4II}/C_{1III}/C_{1IV}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 121.1/121.1 (C_{1T}/C_{1II}), 110.2/110.1 (C_{2T}/C_{2II}/C_{6T}/C_{6II}), 102.0 (C₈), 101.6 (C₁), 79.7 (C₄), 73.1 (C₂), 72.7 (C₃), 71.4 (C₇), 69.1 (C₆), 67.3 (C₅)

ESIMS *m/z* (%) 661 [M-H]⁻ (100)

191a**Methyl-4,6-*O*-benzylidene-2,3-bis(3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4,5-(diphenylmethylenedioxy))benzoyl- α -D-glucopyranoside**

MW = 1143,42 Da

CAS : [866330-23-6]

By use of general procedure **a**₂, commercially available Methyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside (**120**, 560 mg, 2.0 mmol, 1 eq) was coupled with acid **54** (1.97 g, 4.4 mmol, 2.2 eq). After the work-up procedure (iii) and purification by column chromatography (7:3 PET:Et₂O), **191a** was obtained as a white foam (2.28 g, 93%).

By use of general procedure **b**₁, compound **120** (1.0 g, 3.54 mmol, 1 eq) was coupled with crude acyl chloride **54b** (3.9 g, 8.35 mmol, 2.4 eq) to afford **191a** as a white foam (3.37 g, 83%) following column chromatography (7:3 PET:Et₂O).

m.p. 113°C

R_f = 0.43 (7:3 PET:Et₂O)

[α]²²_D = -53.3° (c = 1.01, CHCl₃)

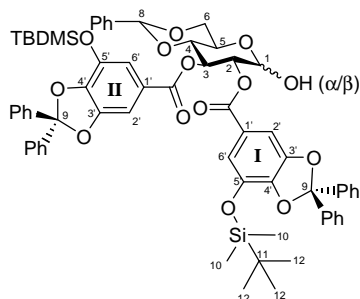
IR (neat) ν_{max} 2956, 2934, 2861, 1726, 1631, 1504, 1427, 1387, 1318, 1255, 1215, 1197, 1117, 1088, 1044, 1022, 843, 785, 763, 697 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 0.09-0.13 (m, 12H, H₁₀), 0.94-0.97 (m, 18H, H₁₂), 3.40 (s, 3H, H₇), 3.82 (dt, J = 3.1, 9.9 Hz, 2H, H₄/H₆), 4.03 (dt, J = 4.8, 9.8 Hz, 1H, H₆), 4.34 (dd, J = 4.6, 10.3 Hz, 1H, H₅), 5.08-5.12 (m, 2H, H₁/H₂), 5.53 (s, 1H, H₈), 5.93 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H₃), 7.16-7.54 (m, 29H, H_{Ar})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 165.3/164.7 (C_I=O/C_{II}=O), 148.5/148.4 (C_{9I}/C_{9II}), 141.9/141.4/139.8/139.8/139.7/138.5/138.4/137.0 (C_{3I}/C_{3II}/C_{4I}/C_{4II}/C_{5I}/C_{5II}/C_{1III}/C_{1Ph}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 126.2 (C_{2III}/C_{3III}), 123.6 (Cq), 122.9 (Cq), 118.9/118.7 (C_{2I}/C_{2II} or C_{6I}/C_{6II}), 118.1/118.0 (C_{1I}/C_{1II}), 104.2/104.0 (C_{2I}/C_{2II} or C_{6I}/C_{6II}), 101.5 (C₈), 97.9 (C₁), 79.5 (C₄), 72.5 (C₂), 69.4 (C₃), 68.9 (C₆), 62.4 (C₅), 55.5 (C₇), 25.5 (C₁₂), 18.2/18.2 (C₁₁), -4.6/-4.7 (C₁₀)

ESIMS *m/z* (%) 1165 [M+Na]⁺ (100)

191b	
2-Nitrobenzyl-4,6-O-benzylidene-2,3-bis(3-(<i>tert</i>-Butyldimethylsiloxy)-4,5-(diphenylmethylenedioxy))benzoyl-β-D-glucopyranoside	
	$C_{72}H_{73}NO_{16}Si_2$ MW = 1264,52 Da CAS : [173204-64-3]
<p>By use of general procedure a₂, compound 50 (1 g, 2.48 mmol, 1 eq) was coupled with acid 54 (1.97 g, 4.4 mmol, 2.2 eq). After the work-up procedure (iii) and purification by column chromatography (9:1 cyclohexane:EtOAc), 191b was obtained as a white foam (3.13 g, 57%).</p> <p>By use of general procedure b₁, compound 50 (1 g, 2.48 mmol, 1 eq) was coupled with crude acyl chloride 54b (2.77 g, 5.95 mmol, 2.4 eq) to afford 191b as a white foam (1.59 g, 51%) following column chromatography (9:1 cyclohexane:EtOAc).</p>	
<p>m.p. 99-100°C</p> <p>R_f = 0.52 (9:1 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>[α]_D²² = +75.1° (c = 0.98, CHCl₃)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 2956, 2934, 2857, 1734, 1631, 1532, 1504, 1431, 1383, 1321, 1201, 1110, 1080, 1022, 843, 788, 759, 697 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 0.11-0.12 (m, 12H, H₁₀), 0.96 (s, 18H, H₁₂), 3.66-3.74 (m, 1H, H₅), 3.83-3.94 (m, 2H, H₄/H₆), 4.45 (dd, J = 4.7, 10.4 Hz, 1H, H₆), 4.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H₁), 5.06 and 5.31 (AB, J_{AB} = 15.8 Hz, 2H, H₇), 5.49-5.55 (m, 2H, H₂/H₈), 5.71 (t, J = 9.5 Hz, 1H, H₃), 7.15-7.53 (m, 30H, H_{Ph}/H_{2III}/H_{3III}/H_{4III}/H_{3TV}/H_{4TV}), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{2IV}), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_{5IV})</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 164.8/164.5 (C_I=O/C_{II}=O), 148.4/148.4 (C_{9I}/C_{9II}), 146.5 (C_{6TV}), 141.7/141.6 (C_{3I}/C_{3II}/C_{5I}/C_{5II}), 139.8/139.8/139.7/138.5/138.4/136.7 (C_{4I}/C_{4II}/C_{1III}/C_{1Ph}), 134.0/134.0 (C_{1TV}/C_{4TV}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 123.2 (Cq), 123.0 (Cq), 118.9/118.8 (C_{2I}/C_{2II} or C_{6I}/C_{6II}), 118.1/118.0 (C_{1I}/C_{1II}), 104.1/104.1 (C_{2I}/C_{2II} or C_{6I}/C_{6II}), 101.5/101.4 (C₁/C₈), 78.8 (C₄), 72.3 (C₂), 71.7 (C₃), 68.5 (C₆), 68.0 (C₇), 66.7 (C₅), 25.5 (C₁₂), 18.2 (C₁₁), -4.6/-4.6 (C₁₀)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 1265 [M+H]⁺ (100)</p>	

191c**4,6-*O*-benzylidene-2,3-bis(3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4,5-(diphenylmethylenedioxy))benzoyl- α,β -D-glucopyranose**C₆₅H₆₈O₁₄Si₂

MW = 1129,40 Da

No CAS

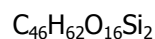
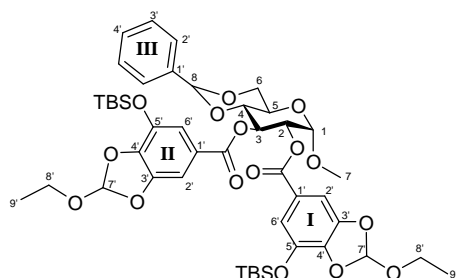
In a pyrex tube, **191b** (200 mg, 0.158 mmol) was dissolved in a mixture of 1 mL of THF, 6 mL of EtOH and 60 μ L of distilled water were added. The mixture was irradiated at 365 nm for 12 hours. After removal of solvents *in vacuo*, the oily residue was purified by column chromatography (1:0 \rightarrow 4:1 cyclohexane:EtOAc) to give **191c** (1:0.3 mixture of α and β anomers) as a pale yellow foam (127 mg, 71%).

m.p. 117°C**R_f** = 0.35 (4:1 cyclohexane:EtOAc) only one product is seen by TLC**IR** (neat) ν_{\max} 2956, 2934, 2861, 1726, 1631, 1500, 1427, 1383, 1318, 1255, 1204, 1109, 1083, 1047, 1018, 843, 788, 765, 697 cm⁻¹**ESIMS** m/z (%) 1151 [M+Na]⁺ (100)**HRMS** calcd for C₆₅H₆₈O₁₄NaSi₂ [M+Na]⁺ 1151.4045, found 1151.4080

A pure sample of α -**191c** or β -**191c** could not be separated, and only assignable peaks from the mixture are listed.

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 0.08-0.12 (m, 24H, H₁₀), 0.93-1.00 (m, 36H, H₁₂), 3.62-3.66 (m, 2H, H_{4 β} /H_{5 β}), 3.72-3.85 (m, 3H, H_{4 α} /H_{6 α} /H_{6 β}), 4.20-4.31 (m, 2H, H_{5 α} /H_{6 α}), 4.38 (dd, J = 4.7, 10.4 Hz, 1H, H_{6 β}), 4.89 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_{1 β}), 5.10 (dd, J = 3.5, 9.9 Hz, 1H, H_{2 α}), 5.12-5.20 (m, 1H, H_{2 β}), 5.50 (s, 2H, H_{8 α} /H_{8 β}), 5.59 (s, 1H, H_{1 α}), 5.72 (t, J = 9.6 Hz, 1H, H_{3 β}), 5.98 (t, J = 9.8 Hz, 1H, H_{3 α}), 7.14-7.57 (m, 58H, H_{Ar})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 166.5 (C_{II β} =O), 165.3 (C_{II α} =O), 164.8 (C_{I α} =O), 164.8 (C_{I β} =O), 148.5/148.4/148.3 (C_{9I}/C_{9II}), 142.1/141.6 (C_{5 β} /C_{5 β}), 142.0/141.4 (C_{5 α} /C_{5 α}), 139.8/139.8/139.8/139.7/139.7/139.6/138.6/138.4/138.4/136.9/136.7 (C_{3 β} /C_{3 β} /C_{4 β} /C_{4 β} /C_{1 β} Ph), 129.3 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 126.2 (C_{2 β} /C_{3 β}), 126.1 (C_{2 α} /C_{3 α}), 123.5/122.7 (C_{1 α} /C_{1 α}), 123.1/122.4 (C_{1 β} /C_{1 β}), 119.1/118.8 (C_{2 β} /C_{2 β} or C_{6 β} /C_{6 β}), 119.0/118.8 (C_{2 α} /C_{2 α} or C_{6 α} /C_{6 α}), 118.2 (C_{q β}), 118.1 (C_{q β}), 118.1 (C_{q α}), 118.0 (C_{q α}), 104.3/104.0 (C_{2 β} /C_{2 β} or C_{6 β} /C_{6 β}), 104.2/104.0 (C_{2 α} /C_{2 α} or C_{6 α} /C_{6 α}), 101.5 (C_{8 α}), 101.5 (C_{8 β}), 96.5 (C_{1 β}), 91.1 (C_{1 α}), 79.4 (C_{4 α}), 78.9 (C_{4 β}), 75.0 (C_{2 β}), 72.7 (C_{2 α}), 71.2 (C_{3 β}), 69.1 (C_{3 α}), 68.9 (C_{6 α}), 68.5 (C_{6 β}), 66.7 (C_{5 β}), 62.5 (C_{5 α}), 25.5 (C₁₂), 18.2 (C₁₁), -4.6 (C₁₀)

192b**Methyl-4,6-*O*-benzylidene-2,3-bis(3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4,5-(ethoxymethylenedioxy))benzoyl- α -D-glucopyranoside**

MW = 927,15 Da

No CAS

To a solution of commercially available Methyl-4,6-*O*-benzylidene- β -D-glucopyranoside (**120**, 192 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq) in dry pyridine (2 mL) was added dropwise, under nitrogen, a solution of crude **190b** (585 mg, 1.63 mmol, 2.4 eq) in 6 mL of dry toluene. The solution was purged with nitrogen and stirred at room temperature. After stirring overnight, the reaction was quenched with H₂O (5 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 8 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Crude was purified by column chromatography (9:1 → 1:1 PET:Et₂O) to give **192b** as a pale yellow oil (59 mg, 10%) but also monogalloylated product as a yellow oil (204 mg, 50%) and acid **190** (72 mg).

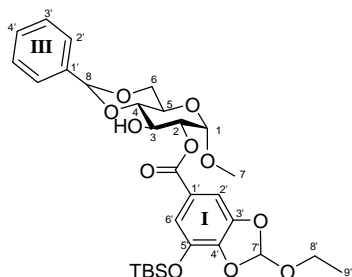
R_f = 0.55 (7:3 PET:Et₂O)[α]_D²² = -27.9° (c = 0.52, CHCl₃)**IR** (neat) ν_{\max} 2956, 2930, 2857, 1726, 1434, 1376, 1310, 1091, 1040, 847 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 0.17 (s, 12H, Si-CH₃), 0.97 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.99 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 1.23 (s, 3H, H_{9T} or H_{9II}), 1.25 (s, 3H, H_{9T} or H_{9II}), 3.43 (s, 3H, H₇), 3.66-3.72 (m, 4H, H_{8T}/H_{8II}), 3.81-3.88 (m, 2H, H₄/H₆), 4.05 (dt, J = 4.5, 9.7 Hz, 1H, H₅), 4.36 (dd, J = 4.7, 10.2 Hz, 1H, H₆), 5.13-5.17 (m, 2H, H₁/H₂), 5.55 (s, 1H, H₈), 5.95 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H₃), 6.86 (s, 1H, H_{7T} or H_{7II}), 6.88 (s, 1H, H_{7T} or H_{7II}), 7.16-7.21 (m, 4H, H_{2T}/H_{6T}/H_{2II}/H_{6II}), 7.30-7.43 (m, 5H, H_{Ar})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 165.2/164.7 (C_I=O/ C_{II}=O), 147.3/147.2 (C_{5T}/C_{5II}), 140.8/140.8/140.3/138.1/137.9/137.0 (C_{3T}/C_{3II}/C_{4T}/C_{4II}/C_{1T}/C_{1II}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 123.6/122.9 (C_{1T}/C_{1II}), 119.7/119.6 (C_{7T}/C_{7II}), 118.7/118.5 (C_{2T}/C_{2II} or C_{6T}/C_{6II}), 103.8/103.6 (C_{2T}/C_{2II} or C_{6T}/C_{6II}), 101.6 (C₈), 97.9 (C₁), 79.4 (C₄), 72.5 (C₂), 69.5 (C₃), 68.9 (C₆), 62.5 (C₅), 59.5/59.4 (C_{8T}/C_{8II}), 55.5 (C₇), 25.5 (Si-C(CH₃)₃), 18.2 (Si-C(CH₃)₃), 14.8/14.8 (C_{9T}/C_{9II}), -4.6/-4.7 (Si-CH₃)

ESIMS *m/z* (%) 1875 [2M+Na]⁺ (100), 949 [M+Na]⁺ (11)

Methyl-4,6-*O*-benzylidene-2-(3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4,5-(ethoxymethylenedioxy))benzoyl- α -D-glucopyranoside



$C_{30}H_{40}O_{11}Si$

MW = 604,72 Da

No CAS

Yellow oil

$R_f = 0.32$ (7:3 PET:Et₂O)

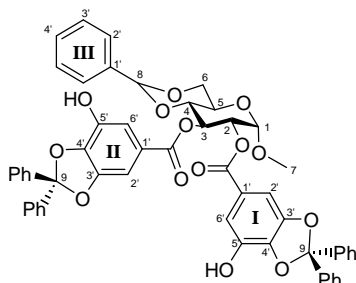
$[\alpha]_D^{22} = +8.1^\circ$ (c = 0.99, CHCl₃)

IR (neat) ν_{max} 2956, 2934, 2857, 1723, 1434, 1380, 1310, 1091, 1095, 1040, 843 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 0.18 (s, 6H, Si-CH₃), 0.95 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 1.20 (dt, 3H, J = 1.9, 7.1 Hz, H_{9T}), 3.33 (s, 3H, H₇), 3.54 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H₄), 3.64-3.75 (m, 3H, H₆/H_{8T}), 3.84 (dt, J = 4.6, 9.8 Hz, 1H, H₅), 4.21-4.28 (m, 2H, H₃/H₆), 4.91 (dd, J = 3.7, 9.5 Hz, 1H, H₂), 4.98 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H₁), 5.50 (s, 1H, H₈), 6.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_{2T} or H_{6T}), 7.22 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H_{2T} or H_{6T}), 7.26 (s, 1H, H_{7T}), 7.30-7.32 (m, 3H, H_{Ar}), 7.44-7.47 (m, 2H, H_{Ar})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 165.4 (C_{1=O}), 147.3 (C_{5T}), 140.6/140.6/138.1/137.0 (C_{3T}/C_{4T}/C_{1III}), 129.1/128.2/126.3 (CH_{Ar}), 123.3 (C_{1T}), 119.6 (C_{7T}), 118.6 (C_{2T} or C_{6T}), 103.7 (C_{2T} or C_{6T}), 101.9 (C₈), 97.7 (C₁), 81.4 (C₄), 74.0 (C₂), 68.8 (C₃), 68.7 (C₆), 62.0 (C₅), 59.3 (C_{8T}), 55.4 (C₇), 25.5 (Si-C(CH₃)₃), 18.2 (Si-C(CH₃)₃), 14.7 (C₂₅), -4.6 (Si-CH₃)

ESIMS m/z (%) 1835 [3M+Na]⁺ (100), 1231 [2M+Na]⁺ (35), 627 [M+Na]⁺ (3)

193a**Methyl-4,6-O-benzylidene-2,3-bis(3-hydroxy-4,5-(diphenylmethylenedioxy))benzoyl- α -D-glucopyranoside**C₅₄H₄₂O₁₄

MW = 914,90 Da

CAS : [869278-93-3]

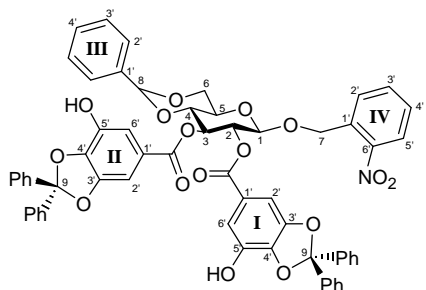
According to the procedure described in the literature,¹⁰⁰ to a solution of **191a** (2,35 g, 2.06 mmol, 1 eq) in dry THF (80 mL) was added a 1M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (4.94 mL, 4.94 mmol, 2.4 eq). The solution was stirred under nitrogen at room temperature for 30 minutes. The reaction solution was carefully diluted with 40 mL of ice-cold 1M aqueous solution of H₃PO₄ and the product was extracted into Et₂O (3 x 60 mL). The organic layer was washed with brine (60 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Crude was purified by column chromatography (9:1 → 6:4 cyclohexane:EtOAc) to give **193a** as a white solid (1.88 g, 100%).

m.p. 88°C**R_f** = 0.71 (1:1 PET:EtOAc)**[α]²²_D** = -17.7° (c = 1.04, CHCl₃)**IR** (neat) ν_{\max} 1708, 1456, 1390, 1332, 1208, 1091, 1077, 1043, 1018, 759, 693 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 3.38 (s, 3H, H₇), 3.81-3.89 (m, 2H, H₄/H₆), 4.04 (dt, J = 4.6, 9.4 Hz, 1H, H₅), 4.35 (dd, J = 4.4, 10.1 Hz, 1H, H₆), 5.08-5.15 (m, 2H, H₁/H₂), 5.55 (s, 1H, H₈), 5.95 (t, J = 9.6 Hz, 1H, H₃), 7.15-7.54 (m, 29H, H_{Ar})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 165.7 (C_{II}=O), 165.4 (C_I=O), 148.5/148.3 (C_{9II}/C_{9III}), 139.5/139.5/139.1/139.0/138.8/138.5/136.7 (C_{3I}/C_{3II}/C_{4I}/C_{4II}/C_{5I}/C_{5II}/C_{1III}/C_{1Ph}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 126.2/126.2 (C_{2III}/C_{3III}), 123.4/122.8 (C_{1I}/C_{1II}), 118.7 (C_q), 118.7 (C_q), 114.4/114.3/103.6/103.4 (C_{2I}/C_{2II}/C_{6I}/C_{6II}), 101.7 (C₈), 97.7 (C₁), 79.2 (C₄), 72.7 (C₂), 69.9 (C₃), 68.9 (C₆), 62.5 (C₅), 55.5 (C₇)

ESIMS *m/z* (%) 913 [M-H]⁻ (100)

193b**2-Nitrobenzyl 4,6-O-benzylidene-2,3-bis(3-hydroxy-4,5-(diphenylmethylenedioxy))benzoyl-β-D-glucopyranoside**C₆₀H₄₅NO₁₆

MW = 1036,00 Da

CAS : [1053633-88-7]

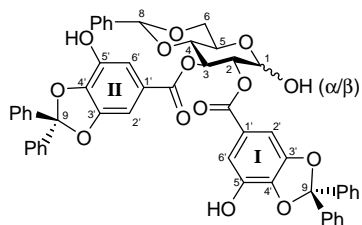
According to the procedure described in the literature,¹⁰⁰ to a solution of **191b** (200 mg, 0.158 mmol, 1 eq) in dry THF (6 mL) was added a 1M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (380 μL, 0.380 mmol, 2.4 eq). The solution was stirred under nitrogen at room temperature for 20 minutes. The reaction solution was diluted with saturated aqueous solution of NH₄Cl (3 mL) and H₂O (1 mL). The product was extracted with Et₂O (3 x 3 mL) and the organic layer was washed with brine (5 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Crude material was purified by column chromatography (8:2 → 7:3 cyclohexane:EtOAc) to give **193b** as a white solid (150 mg, 91%).

m.p. 106-108°C**R_f** = 0.62 (1:1 PET:EtOAc)**[α]_D²²** = -45.2° (c = 1.04, CHCl₃)**IR** (neat) ν_{\max} 1709, 1449, 1386, 1332, 1204, 1094, 1076, 1043, 1018, 756, 697 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 3.67-3.75 (m, 1H, H₅), 3.82-3.94 (m, 2H, H₄/H₆), 4.43 (dd, J = 4.3, 10.0 Hz, 1H, H₆), 4.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H₁), 5.02 and 5.28 (AB, J_{AB} = 15.5 Hz, 2H, H₇), 5.50 (s, 1H, H₈), 5.50 (t, J = 8.2 Hz, 1H, H₂), 5.72 (t, J = 9.4 Hz, 1H, H₃), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.23-7.65 (m, 29H, H_{Ar}), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 165.3/164.9 (C_I=O/C_{II}=O), 148.4/148.3 (C_{9I}/C_{9II}), 146.5 (C_{6IV}), 139.5/139.4/139.2/139.1/138.7/138.6/136.6 (C_{3IV}/C_{3III}/C_{4IV}/C_{4III}/C_{5IV}/C_{5III}/C_{1III}), 133.9 (C_{4IV}), 133.7 (C_{1IV}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 126.2/126.1 (C_{2III}/C_{3III}), 124.5 (C_{5IV}), 123.1/123.0 (C_{1IV}/C_{1III}), 118.7 (C_q), 118.6 (C_q), 114.3/103.5 (C_{2IV}/C_{2III}/C_{6IV}/C_{6III}), 101.4 (C₈), 101.2 (C₁), 78.7 (C₄), 72.6 (C₂), 72.1 (C₃), 68.4 (C₆), 68.0 (C₇), 66.5 (C₅)

ESIMS *m/z* (%) 1036 [M+H]⁺ (3), 848 (100), 186 (75)

193c**4,6-O-benzylidene-2,3-bis(3-hydroxy-4,5-(diphenylmethylenedioxy))benzoyl- α,β -D-glucopyranose**C₅₃H₄₀O₁₄

MW = 900,88 Da

No CAS

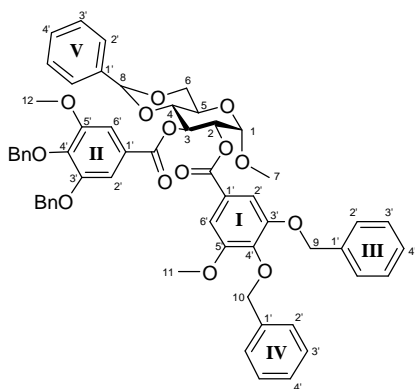
In a pyrex tube, **193b** (100 mg, 0.096 mmol) was dissolved in a mixture of 1 mL of THF, 3 mL of EtOH and 50 μ L of distilled water were added. The mixture was irradiated at 365 nm for 12 hours. After removal of solvents *in vacuo*, the oily residue was purified by column chromatography (7:3 \rightarrow 6:4 cyclohexane:EtOAc) to give **193c** (1:0.5 mixture of α and β anomers) as a pale yellow foam (66 mg, 76%).

m.p. 106-108°C**R_f** = 0.20 (6:4 cyclohexane:EtOAc)**IR** (neat) ν_{\max} 3376 (st), 1715, 1448, 1394, 1328, 1233, 1208, 1094, 1076, 1043, 1014, 762 cm⁻¹**ESIMS** m/z (%) 899 [M-H]⁻ (100)**HRMS** calcd for C₅₃H₄₁O₁₄ [M+H]⁺ 901.2496, found 901.2455

A pure sample of α -**193c** or β -**193c** could not be separated, and only assignable peaks from the mixture are listed.

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 3.53-3.86 (m, 5H, H_{4 α} /H_{4 β} /H_{5 β} /H_{6 α} /H_{6 β}), 4.27-4.30 (m, 3H, H_{5 α} /H_{6 α} /H_{6 β}), 4.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_{1 β}), 5.07 (dd, J = 3.2, 9.8 Hz, 1H, H_{2 α}), 5.21 (t, J = 8.5 Hz, 1H, H_{2 β}), 5.37 (s, 1H, H_{8 β}), 5.48 (s, 1H, H_{8 α}), 5.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H_{1 α}), 5.67 (t, J = 9.5 Hz, 1H, H_{3 β}), 5.99 (t, J = 9.7 Hz, 1H, H_{3 α}), 7.08-7.50 (m, 58H, H_{Ar})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 166.5 (C_{II β} =O), 166.2 (C_{II α} =O), 165.6 (C_{I α} =O/C_{I β} =O), 148.5/148.3 (C_{9I α} /C_{9II α}), 148.4/148.3 (C_{9I β} /C_{9II β}), 139.5/139.4/139.4/ 139.3/139.3/139.2/139.0/138.9/ 138.7/138.7/136.5/136.4 (C_{3I}/C_{3II}/C_{4I}/C_{4II}/C_{5I}/C_{5II}/C_{1Ph}), 129.2 (CH_{Ar α}), 129.0 (CH_{Ar β}), 128.2 (CH_{Ar α}), 128.1 (CH_{Ar β}), 126.2 (CH_{Ar α}), 126.1 (CH_{Ar β}), 122.9/122.3 (C_{1I α} /C_{1II α}), 122.8/122.3 (C_{1I β} /C_{1II β}), 118.7 (C_{q β}), 118.7 (C_{q α}), 118.6 (C_{q β}), 118.5 (C_{q α}), 114.3/114.3 (C_{2I α} /C_{2II α} or C_{6I α} /C_{6II α}), 114.2/114.2 (C_{2I β} /C_{2II β} or C_{6I β} /C_{6II β}), 103.5/103.3 (C_{2I β} /C_{2II β} or C_{6I β} /C_{6II β}), 103.3/103.2 (C_{2I α} /C_{2II α} or C_{6I α} /C_{6II α}), 101.6 (C_{8 α}), 101.4 (C_{8 β}), 96.0 (C_{1 β}), 91.0 (C_{1 α}), 78.9 (C_{4 α}), 78.5 (C_{4 β}), 74.8 (C_{2 β}), 73.0 (C_{2 α}), 71.9 (C_{3 β}), 69.8 (C_{3 α}), 68.7 (C_{6 α}), 68.3 (C_{6 β}), 66.6 (C_{5 β}), 62.5 (C_{5 α})

197a**Methyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-bis(3-methoxy-4,5-benzyloxy)benzoyl- α -D-glucopyranoside**C₅₈H₅₄O₁₄

MW = 975,04 Da

No CAS

By use of general procedure **a₁**, commercially available Methyl-4,6-*O*-benzylidene- β -D-glucopyranoside (**120**, 704 mg, 2.50 mmol, 1 eq) was coupled with acid **196** (2 g, 5.49 mmol, 2.2 eq) to afford **197a** as a white foam (2.44 g, 100%) following column chromatography (3:2 \rightarrow 1:0 CH₂Cl₂:PET).

m.p. 70-72°C**R_f** = 0.35 (7:3 PET:EtOAc)**[α]_D²³** = +51.3° (c = 1.17, CH₂Cl₂)**IR** (neat) ν_{\max} 3068-2850, 1724, 1591, 1502, 1456, 1425, 1339, 1216, 1121, 757, 739, 699 cm⁻¹

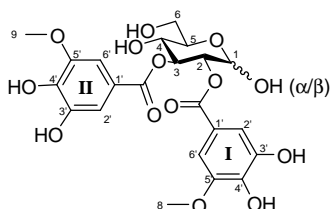
¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 3.46 (s, 3H, H₇), 3.75 (s, 3H, H₁₁), 3.82 (s, 3H, H₁₁), 3.84-3.94 (m, 2H, H₄/H₆), 4.08 (dt, J = 4.6, 9.8 Hz, 1H, H₅), 4.38 (dd, J = 4.7, 10.2 Hz, 1H, H₆), 4.98-5.08 (m, 8H, H₉/H₁₀), 5.11 (dd, J = 3.9, 9.9 Hz, 1H, H₂), 5.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H₁), 5.58 (s, 1H, H₈), 6.03 (t, J = 9.7 Hz, 1H, H₃), 7.21-7.45 (m, 29H, H_{Ar})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 165.7 (C_{I=O}), 165.4 (C_{II=O}), 153.4/153.4 (C_{5T}/C_{5II}), 152.3 (C_{3T}/C_{3II}), 142.1 (C_{4T}/C_{4II}), 137.4/137.3/136.9/136.5 (C_{1TIII}/C_{1TV}/C_{1V}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 126.2 (C_{2V}/C_{3V}), 124.7/124.0 (C_{1T}/C_{1II}), 109.0/108.9 (C_{2T}/C_{2II}), 107.3 (C_{6T}/C_{6II}), 101.7 (C₈), 97.8 (C₁), 79.1 (C₄), 75.0 (C₉/C₁₀), 73.1 (C₂), 71.2/71.0 (C₉/C₁₀), 69.8 (C₃), 68.9 (C₆), 62.6 (C₅), 56.1 (C₁₁), 55.5 (C₇)

ESIMS *m/z* (%) 997 [M+Na]⁺ (100)**HRMS** calcd for C₅₈H₅₄O₁₄Na [M+Na]⁺ 997.3411, found 997.3450

197b	
Benzyl 4,6-O-benzylidene-2,3-bis(3-methoxy-4,5-benzyloxy)benzoyl-β-D-glucopyranoside	
	$C_{64}H_{58}O_{14}$ MW = 1051,14 Da No CAS
<p>By use of general procedure a1, compound 49 (307 mg, 0.859 mmol, 1 eq) was coupled with acid 196 (689 mg, 1.89 mmol, 2.2 eq) to afford 197b as a white foam (629 mg, 69%) following column chromatography (3:2 → 1:0 CH₂Cl₂:PET).</p>	
<p>m.p. 65-68°C</p> <p>R_f = 0.39 (7:3 PET:EtOAc)</p> <p>[α]_D²² = -12.0° (c = 1, CHCl₃)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 3071-2861, 1726, 1590, 1501, 1458, 1423, 1337, 1333, 1215, 1126, 1105, 1005, 751, 737, 697 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 3.68 (dt, J = 4.8, 9.5 Hz, 1H, H₅), 3.82 (s, 3H, H₁₁), 3.83 (s, 3H, H₁₁), 3.89-3.98 (m, 2H, H₄/H₆), 4.48 (dd, J = 4.8, 10.5 Hz, 1H, H₆), 4.67 and 4.92 (AB, J_{AB} = 12.6 Hz, 2H, H₇), 4.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H₁), 5.03-5.09 (m, 8H, H₉/H₁₀), 5.53 (dd, J = 8.6, 10.1 Hz, 1H, H₂), 5.56 (s, 1H, H₈), 5.70 (t, J = 9.5 Hz, 1H, H₃), 7.15-7.44 (m, 34H, H_{Ar})</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 165.3 (C_{II=O}), 164.9 (C_{I=O}), 153.3 (C_{5T}/C_{5II}), 152.2/152.2 (C_{3T}/C_{3II}), 141.9 (C_{4T}/C_{4II}), 137.3/137.3/136.7/136.5/136.5 (C_{1TIII}/C_{1TV}/C_{1V}/C_{1VI}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 126.1 (C_{2V}/C_{3V}), 124.4/124.2 (C_{1T}/C_{1II}), 108.9 (C_{2T}/C_{2II}), 107.4 (C_{6T}/C_{6II}), 101.5 (C₈), 99.9 (C₁), 78.8 (C₄), 74.9 (C₉/C₁₀), 72.5 (C₂), 72.3 (C₃), 71.1 (C₉/C₁₀), 70.7 (C₇), 68.6 (C₆), 66.6 (C₅), 56.2 (C₁₁), 56.1 (C₁₁)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 1073 [M+Na]⁺ (100)</p> <p>HRMS calcd for C₆₄H₅₈O₁₄Na [M+Na]⁺ 1073.3724, found 1073.3645</p>	

198a	
Methyl 4,6-O-benzylidene-2,3-bis(3-methoxy-4,5-hydroxy)benzoyl-α-D-glucopyranoside	
	$C_{23}H_{26}O_{14}$ MW = 526,44 Da No CAS
<p>A solution of 197a (2.42 g, 2.48 mmol) and 10% Pd/C (400 mg) in 120 mL of anhydrous THF was purged 3 times with H₂. The mixture was stirred at room temperature under H₂ for 24 hours, filtered through Celite®. The filter cake was then washed with THF and concentration <i>in vacuo</i> of the filtrate gave 198a as a yellow foam (1.31 g, 100%).</p>	
<p>m.p. 122-125°C</p> <p>R_f = 0.82 (C₁₈-TLC; 30:70:0.1 H₂O:MeOH:HCOOH)</p> <p>[α]²²_D = -27.5° (c = 1.02, acetone)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 3401 (st), 2941, 2853, 1704, 1609, 1522, 1460, 1438, 1350, 1223, 1095, 1047 cm⁻¹</p> <p>¹H NMR (300 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 3.41 (s, 3H, H₇), 3.78-4.00 (m, 4H, H₄/H₅/H₆), 3.81 (s, 6H, H₈/H₉), 4.94 (dd, J = 3.6, 10.2 Hz, 1H, H₂), 5.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H₁), 5.77 (t, J = 9.7 Hz, 1H, H₃), 7.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{2I} or H_{2II}), 7.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{6I} or H_{6II}), 7.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{2I} or H_{2II}), 7.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{6I} or H_{6II})</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 166.7/166.4 (C_I=O/C_{II}=O), 148.4 (C_{4I}/C_{4II}), 145.8/145.6 (C_{3I}/C_{3II}), 139.7/140.0 (C_{5I}/C_{5II}), 121.6/120.6 (C_{1I}/C_{1II}), 111.8 (C_{6I}/C_{6II}), 106.0/106.0 (C_{2I}/C_{2II}), 97.9 (C₁), 74.0 (C₃), 73.3 (C₂/C₄), 69.3 (C₅), 62.2 (C₆), 56.4/56.5 (C₈/C₉), 55.3 (C₇)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 1051 [2M-H]⁻ (95), 639 (99), 525 [M-H]⁻ (100)</p> <p>HRMS calcd for C₂₃H₂₆O₁₄Na [M+Na]⁺ 549.1220, found 549.1240</p>	

198b**4,6-*O*-benzylidene-2,3-bis(3-methoxy-4,5-hydroxy)benzoyl- α,β -D-glucopyranose**C₂₂H₂₄O₁₄

MW = 512,42 Da

No CAS

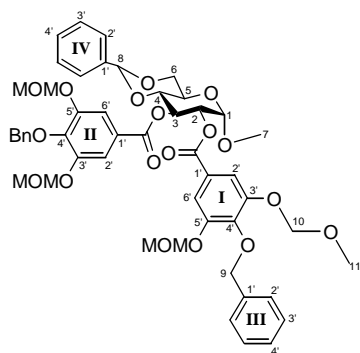
A solution of **197b** (537 mg, 0.51 mmol) and 10% Pd/C (100 mg) in 25 mL of anhydrous THF was purged 3 times with H₂. The mixture was stirred at room temperature under H₂ for 24 hours, filtered through Celite[®]. The filter cake was then washed with THF and concentration *in vacuo* of the filtrate gave **198b** (1:0 mixture of α and β anomers which lead to a 1:1 mixture in solution) as a yellow foam (171 mg, 66%).

m.p. 82-84°C**R_f** = 0.91 (C₁₈-TLC; 30:70:0.1 H₂O:MeOH:HCOOH)**[α]²²_D** = -17.3° (c = 1.02, acetone)**IR** (neat) ν_{\max} 3416 (st), 2941, 2857, 1704, 1613, 1578, 1459, 1434, 1350, 1219, 1091, 1047 cm⁻¹**ESIMS** *m/z* (%) 1023 [2M-H]⁻ (43), 625 (48), 511 [M-H]⁻ (100)**HRMS** calcd for C₂₂H₂₄O₁₄Na [M+Na]⁺ 535.1064, found 535.1170

A pure sample of α -**198b** or β -**198b** could not be separated, and only assignable peaks from the mixture are listed.

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 3.57-3.67 (m, 2H, H_{5 α} /H_{5 β}), 3.81 (s, 12H, H₈/H₉), 3.86-4.08 (m, 6H, H_{4 α} /H_{4 β} /H_{6 α} /H_{6 β}), 4.91 (dd, J = 3.4, 10.2 Hz, 1H, H_{2 α}), 5.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{1 β}), 5.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H, H_{2 β}), 5.46 (t, J = 9.4 Hz, 1H, H_{3 β}), 5.58 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H_{1 α}), 5.86 (t, J = 9.6 Hz, 1H, H_{3 α}), 7.11-7.22 (m, 8H, H_{2I}/H_{2II}/H_{6I}/H_{6II})

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 166.7 (C_{II α} =O), 166.6 (C_{II β} =O), 166.5 (C_{I α} =O), 166.1 (C_{I β} =O), 148.4/148.4/148.4 (C_{4I}/C_{4II}), 145.8/145.7 (C_{3I α} /C_{3II α}), 145.7/145.6 (C_{3I β} /C_{3II β}), 139.9/139.7 (C_{5I α} /C_{5II α}), 139.8/139.7 (C_{5I β} /C_{5II β}), 121.7/120.9 (C_{1I α} /C_{1II α}), 121.4/121.3 (C_{1I β} /C_{1II β}), 111.8 (C_{6I}/C_{6II}), 106.1/106.0 (C_{2I}/C_{2II}), 96.0 (C_{1 β}), 91.0 (C_{1 α}), 77.5 (C_{4 β}), 77.0 (C_{3 β}), 74.5 (C_{2 β}), 73.9 (C_{2 α} /C_{3 α}), 72.8 (C_{4 α}), 69.9 (C_{5 β}), 69.6 (C_{5 α}), 62.4 (C_{6 β}), 62.4 (C_{6 α}), 56.5/56.5 (C₈/C₉)

208a**Methyl-4,6-*O*-benzylidene-2,3-bis(4-(benzyloxy)-3,5-(dimethoxymethoxy)benzoyl- α -D-glucopyranoside**C₅₀H₅₄O₁₈

MW = 942,95 Da

No CAS

By use of general procedure **a₃**, commercially available Methyl-4,6-*O*-benzylidene- β -D-glucopyranoside (**120**, 324 mg, 1.15 mmol, 1 eq) was coupled with acid **206** (1 g, 2.87 mmol, 2.5 eq) to afford **208a** as a colorless oil (977 mg, 90%) following column chromatography (7:3 \rightarrow 6:4 PET:EtOAc).

R_f = 0.68 (6:4 PET:EtOAc)

[α]²²_D = -57.7° (c = 1.04, CHCl₃)

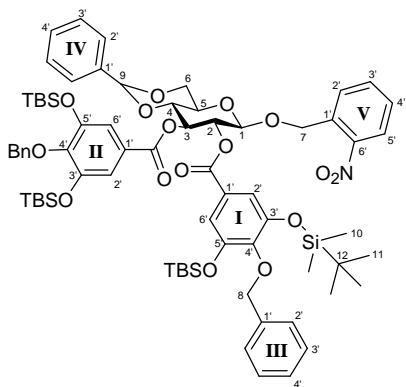
IR (neat) ν_{\max} 2960, 2934, 2832, 1726, 1595, 1328, 1193, 1153, 1102, 1051, 923, 759, 697 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 3.46 (s, 9H, H₇/H₁₁), 3.48 (s, 6H, H₁₁), 3.84-3.97 (m, 2H, H₄/H₆), 4.07 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1H, H₅), 4.38 (dd, J = 4.6, 10.1 Hz, 1H, H₆), 5.10-5.25 (m, 14H, H₁/H₂/H₉/H₁₀), 5.60 (s, 1H, H₈), 6.03 (t, J = 9.7 Hz, 1H, H₃), 7.31-7.49 (m, 15H, H_{Ar}), 7.51 (s, 2H, H_{2I}/H_{2II}/H_{6I}/H_{6II}), 7.52 (s, 2H, H_{2I}/H_{2II}/H_{6I}/H_{6II})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 165.2/164.8 (C_I=O/C_{II}=O), 150.7 (C_{3I}/C_{3II}/C_{5I}/C_{5II}), 143.6/143.2 (C_{4I}/C_{4II}), 137.2/137.2 (C_{1III}), 136.9 (C_{1IV}), 128.9 (C_{4IV}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 125.1/124.3 (C_{1I}/C_{1II}), 112.4/112.2 (C_{2I}/C_{2II}/C_{6I}/C_{6II}), 101.5 (C₈), 97.6 (C₁), 95.4 (C₁₀), 78.9 (C₄), 75.1 (C₉), 72.9 (C₂), 69.7 (C₃), 68.8 (C₆), 62.4 (C₅), 56.3/56.2 (C₁₁), 55.3 (C₇)

ESIMS *m/z* (%) 943 [M+H]⁺ (100)

HRMS calcd for C₅₀H₅₄O₁₈Na [M+Na]⁺ 965.3208, found 965.3142

208b**2-Nitrobenzyl-4,6-*O*-benzylidene-2,3-bis(4-(benzyloxy)-3,5-[di(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy])benzoyl- β -D-glucopyranoside**C₇₂H₉₇NO₁₆Si₄

MW = 1344,88 Da

No CAS

By use of general procedure **a**₃, compound **50** (1.65 g, 4.09 mmol, 1 eq) was coupled with acid **207a** (5 g, 10.23 mmol, 2.5 eq) to afford **208b** as a white foam (4.41 g, 80%) following column chromatography (1:0 → 9:1 PET:EtOAc).

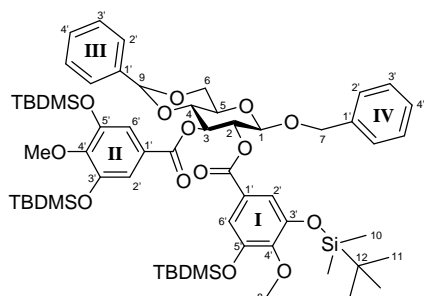
By use of general procedure **b**₁, compound **50** (2.76 g, 6.83 mmol, 1 eq) was coupled with crude acyl chloride **207c** (8.99 g, 17.76 mmol, 2.6 eq) to afford **208b** as a white foam (4.17 g, 45%) following column chromatography (98:2 → 90:10 PET:EtOAc).

m.p. 65-67°C**R_f** = 0.52 (9:1 PET:EtOAc)**[α]²⁴_D** = +31.0° (c = 1.04, acetone)**IR** (neat) ν_{\max} 2955, 2930, 2865, 2859, 1733, 1578, 1528, 1428, 1348, 1254, 1215, 1094, 1007 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 0.12 (s, 6H, H₁₀), 0.12 (s, 6H, H₁₀), 0.13 (s, 6H, H₁₀), 0.14 (s, 6H, H₁₀), 0.93 (s, 36H, H₁₁), 3.75 (dt, J = 4.7, 9.5 Hz, 1H, H₅), 3.86-3.97 (m, 2H, H₄/H₆), 4.48 (dd, J = 4.7, 10.2 Hz, 1H, H₆), 4.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H₁), 4.96-5.06 (m, 4H, H₈), 5.08 et 5.36 (AB, J_{AB} = 15.7 Hz, 2H, H₇), 5.56 (s, 1H, H₉), 5.56 (t, J = 8.6 Hz, 1H, H₂), 5.74 (t, J = 9.5 Hz, 1H, H₃), 7.17 (s, 2H, H_{2I}/H_{2II}/H_{6I}/H_{6II}), 7.17 (s, 2H, H_{2I}/H_{2II}/H_{6I}/H_{6II}), 7.28-7.48 (m, 17H, H_{2III}/H_{3III}/H_{4III}/H_{2IV}/H_{3IV}/H_{4IV}/H_{3V}/H_{4V}), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{2V}), 8.08 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H, H_{5V})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 164.9 (C_I=O), 164.6 (C_{II}=O), 149.7/149.6 (C_{3I}/C_{3II}/C_{5I}/C_{5II}), 146.6/146.5 (C_{4I}/C_{4II}), 146.5 (C_{6V}), 137.6/137.5 (C_{1III}), 136.8 (C_{1IV}), 134.1 (C_{1V}), 134.0 (C_{4V}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 126.1 (C_{2IV}), 124.6 (C_{5V}), 124.2/124.0 (C_{1I}/C_{1II}), 116.1 (C_{2I}/C_{2II}/C_{6I}/C_{6II}), 101.6 (C₉), 101.5 (C₁), 78.9 (C₄), 74.1 (C₈), 74.1 (C₈), 72.2 (C₂), 71.7 (C₃), 68.5 (C₆), 68.2 (C₇), 66.7 (C₅), 25.7 (C₁₁), 25.7 (C₁₁), 18.3 (C₁₂), -4.5 (C₁₀), -4.5 (C₁₀)

ESIMS *m/z* (%) 1344 [M+H]⁺ (100)**HRMS** calcd for C₇₂H₉₇NO₁₆Si₄Na [M+Na]⁺ 1366.5782, found 1366.5753

208c**Benzyl-4,6-O-benzylidene-2,3-bis(4-(methoxy)-3,5-[di(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy])benzoyl-β-D-glucopyranoside**C₆₀H₉₀O₁₄Si₄

MW = 1147,69 Da

No CAS

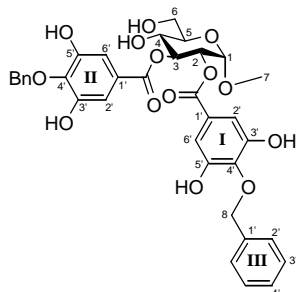
By use of general procedure **a₃**, compound **49** (960 mg, 2.52 mmol, 1 eq) was coupled with acid **207b** (2.6 g, 6.30 mmol, 2.5 eq). A fraction of the resulting residue was purified for analysis by column chromatography (8:2 → 2:8 PET/CH₂Cl₂) to afford **208c** as a white foam. The rest was engaged directly in next step of desilylation. Evaluated yield = 25% to be optimised.

m.p. 167°C**R_f** = 0.90 (CH₂Cl₂)**[α]²²_D** = -36.0° (c = 0.5, CHCl₃)**IR** (neat) ν_{max} 2956, 2930, 2861, 1733, 1580, 1430, 1350, 1252, 1215, 1091, 1007, 828, 788 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 0.15 (s, 6H, H₁₀), 0.17 (s, 12H, H₁₀), 0.18 (s, 6H, H₁₀), 1.00 (s, 18H, H₁₁), 1.01 (s, 18H, H₁₁), 3.67 (dt, J = 4.9, 9.6 Hz, 1H, H₅), 3.74 (s, 3H, H₈), 3.78 (s, 3H, H₈), 3.87-3.93 (m, 2H, H₄/H₆), 4.45 (dd, J = 4.8, 10.5 Hz, 1H, H₆), 4.67 and 4.93 (AB, J_{AB} = 12.3 Hz, 2H, H₇), 4.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H₁), 5.48 (t, J = 8.7 Hz, 1H, H₂), 5.54 (s, 1H, H₉), 5.66 (t, J = 9.5 Hz, 1H, H₃), 7.13 (s, 4H, H₂_{IV}/H₂_{III}/H₆_I/H₆_{II}), 7.21 (s, 5H, H₂_{IV}/H₃_{IV}/H₄_{IV}), 7.31-7.43 (m, 5H, H₂_{III}/H₃_{III}/H₄_{III})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 164.9 (C_{II}=O), 164.4 (C_I=O), 149.5/149.4 (C₃_{IV}/C₃_{III}/C₅_{IV}/C₅_{III}), 147.5/147.4 (C₄_{IV}/C₄_{III}), 136.8 (C₁_{III}), 136.6 (C₁_{IV}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.6 (C₂_{IV}), 126.1 (C₂_{III}), 124.3/124.2 (C₁_{IV}/C₁_{III}), 116.3/116.2 (C₂_{IV}/C₂_{III}/C₆_{IV}/C₆_{III}), 101.4 (C₉), 100.4 (C₁), 78.9 (C₄), 72.1 (C₂), 71.8 (C₃), 68.7 (C₆), 71.0 (C₇), 66.5 (C₅), 59.9/59.9 (C₈), 25.7 (C₁₁), 18.3 (C₁₂), -4.6/-4.7/-4.7/-4.8 (C₁₀)

ESIMS *m/z* (%) 1165 [M+NH₄]⁺ (56), 1149 (100), 1148 [M+H]⁺ (61)**HRMS** calcd for C₆₀H₉₀O₁₄NaSi₄ [M+Na]⁺ 1169.5305, found 1169.5287

209**Methyl-2,3-bis(4-(benzyloxy)-3,5-(dihydroxy))benzoyl- α -D-glucopyranoside**C₃₅H₃₄O₁₄

MW = 678,64 Da

No CAS

To a solution of **208a** (837 mg, 0.888 mmol) in 2-propanol (20 mL) and THF (3 mL) was added a conc. HCl (100 μ L), and the mixture was stirred for 18 hours at 45°C. The reaction mixture was then quenched with the addition of saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL). After evaporation of 2-propanol and THF, the remained aqueous mixture was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The organic layer was successively washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting colorless residue was then purified by column chromatography (4:6 \rightarrow 3:7 cyclohexane:EtOAc) to afford **209** as a white foam (472 mg, 78%).

m.p. 102-103°C**R_f** = 0.08 (3:2 PET:EtOAc)**[α]_D²⁴** = +125.8° (c = 1.02, acetone)**IR** (neat) ν_{\max} 3454, 2957, 2935, 1716, 1702, 1604, 1455, 1361, 1234, 1198, 1056 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 3.41 (s, 3H, H₇), 3.78-3.96 (m, 4H, H₄/H₅/H₆), 5.00-5.27 (m, 6H, H₁/H₂/H₈), 5.70-5.77 (m, 1H, H₃), 7.05 (s, 2H, H_{2I}/H_{6I}), 7.08 (s, 2H, H_{2II}/H_{6II}), 7.25-7.56 (m, 10H, H_{2III}/H_{3III}/H_{4III}), 8.44 (brs, 3H, OH)

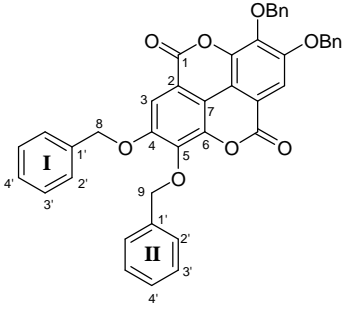
¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 166.1 (C_{II}=O), 166.0 (C_I=O), 151.3/151.1 (C_{3I}/C_{3II}/C_{5I}/C_{5II}), 139.3/138.9 (C_{4I}/C_{4II}), 138.5 (C_{1III}), 129.2/129.0 (C_{2III}/C_{3III}), 128.7 (C_{4III}), 126.4 (C_{1II}), 125.5 (C_{1I}), 110.2 (C_{2II}/C_{6II}), 110.1 (C_{2I}/C_{6I}), 97.8 (C₁), 74.6 (C₈), 74.0 (C₃), 73.3 (C₄), 72.8 (C₂), 69.6 (C₅), 62.2 (C₆), 55.3 (C₇)

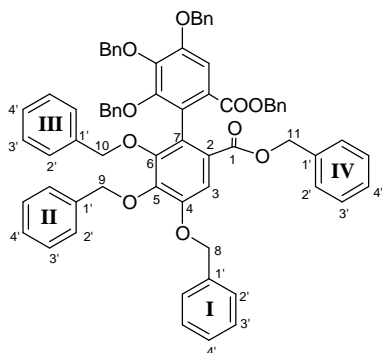
ESIMS *m/z* (%) 1597 (10), 1355 [2M-H]⁻ (19), 919 (24), 791 (45), 677 [M-H]⁻ (100), 586 (24)**HRMS** calcd for C₃₅H₃₃O₁₄ [M-H]⁻ 677.1870, found 677.1874

210b	
Benzyl-4,6-<i>O</i>-benzylidene-2,3-bis(4-(methoxy)-3,5-dihydroxy)benzoyl-β-D-glucopyranoside	
	$C_{36}H_{34}O_{14}$ MW = 690,65 Da No CAS
<p>To a solution of 208c (2.52 g, 2.20 mmol, 1 eq) in dry THF (90 mL) was added a 1M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (11 mL, 10.98 mmol, 5 eq). The solution was stirred under nitrogen at room temperature for 2 hours and 30minutes. The reaction solution was quenched with 1M aqueous solution of H_3PO_4 (60 mL). The product was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) and the organic layer was washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated <i>in vacuo</i>. Crude was purified by column chromatography (9:1 \rightarrow 8:2 CH_2Cl_2/acetone) to give 210b as a white foam (582 mg, 34%). This yield was obtained over two steps : bis-esterification without purification and desilylation.</p>	
<p>m.p. 123.5°C</p> <p>R_f = 0.15 (1:1 PET:EtOAc)</p> <p>$[\alpha]_D^{22}$ = -84.1° (c = 0.88, acetone)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 3386 (st), 1719, 1595, 1525, 1456, 1438, 1361, 1212, 1095, 1055, 759, 697 cm^{-1}</p> <p>1H NMR (300 MHz, acetone-d_6) δ 3.78-3.87 (m, 1H, H₅), 3.83 (s, 3H, H₈), 3.87 (s, 3H, H₈), 3.94 (t, J = 10.1 Hz, 1H, H₆), 4.06 (t, J = 9.4 Hz, 1H, H₄), 4.41 (dd, J = 4.7, 10.0 Hz, 1H, H₆), 4.72 and 4.91 (AB, J_{AB} = 12.5 Hz, 2H, H₇), 5.07 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H₁), 5.43 (dd, J = 7.9, 9.4 Hz, 1H, H₂), 5.69 (s, 1H, H₉), 5.72 (t, J = 9.2 Hz, 1H, H₃), 7.07 (s, 2H, H_{2I}/H_{2II}/H_{6I}/H_{6II}), 7.08 (s, 2H, H_{2I}/H_{2II}/H_{6I}/H_{6II}), 7.21-7.45 (m, 10H, H_{2III}/H_{3III}/H_{4III}/H_{2IV}/H_{3IV}/H_{4IV})</p> <p>^{13}C NMR (75 MHz, acetone-d_6) δ 165.7 (C_{II}=O), 165.3 (C_I=O), 151.1/151.1 (C_{3I}/C_{3II}/C_{5I}/C_{5II}), 140.7/140.6 (C_{4I}/C_{4II}), 138.5 (C_{1III}), 138.2 (C_{1IV}), 129.6 (C_{4III}), 129.0/128.8 (C_{3III}/C_{3IV}), 128.4 (C_{4IV}), 128.2 (C_{2IV}), 127.1 (C_{2III}), 125.7/125.6 (C_{1I}/C_{1II}), 110.1/110.0 (C_{2I}/C_{6I}/C_{2II}/C_{6II}), 102.0 (C₉), 101.4 (C₁), 79.5 (C₄), 73.3 (C₂), 72.9 (C₃), 71.4 (C₇), 69.0 (C₆), 67.2 (C₅), 60.6/60.6 (C₈)</p> <p>ESIMS m/z (%) 691 [M+H]⁺ (25), 583 (100), 495 (20)</p> <p>HRMS calcd for $C_{36}H_{35}O_{14}$ [M+H]⁺ 691.2027, found 691.2057</p>	

210c	
4,6-<i>O</i>-benzylidene-2,3-bis(4-(benzyloxy)-3,5-dihydroxy)benzoyl-α,β-D-glucopyranose	
	$C_{41}H_{36}O_{14}$ MW = 752,72 Da No CAS
<p>Compound 210a (767 mg, 0.864 mmol) was put in four equal portions in four pyrex tubes. Each portion was dissolved in a mixture of 2 mL of THF, 6 mL of EtOH and 200 μL of distilled water and was irradiated at 365 nm for 36 hours. All mixtures were combined and solvents were removed <i>in vacuo</i>. The oily residue was purified by column chromatography (7:3 \rightarrow 6:4 PET:EtOAc) to give 210c (1:0.5 mixture of α and β anomers) as a pale yellow foam (540 mg, 83%).</p>	
<p>m.p. 110-112°C</p> <p>R_f = 0.26 (1:1 cyclohexane:EtOAc) only one product is seen by TLC</p> <p>IR (neat) ν_{max} 3400, 1703, 1599, 1523, 1454, 1360, 1231, 1095, 1057, 1008 cm^{-1}</p> <p>ESIMS m/z (%) 1503 [2M-H]⁻ (64), 751 [M-H]⁻ (100)</p> <p>HRMS calcd for $C_{41}H_{35}O_{14}$ [M-H]⁻ 751.2027, found 751.2056</p> <p>A pure sample of α-210c or β-210c could not be separated, and only assignable peaks from the mixture are listed.</p> <p>¹H NMR (300 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 3.78 (dt, J = 4.6, 9.6 Hz, 1H, H_{5β}), 3.84-3.93 (m, 2H, H_{6α}/H_{6β}), 3.97-4.06 (m, 2H, H_{4α}/H_{4β}), 4.21-4.30 (m, 2H, H_{5α}/H_{6α}), 4.34 (dd, J = 4.5, 10.0 Hz, 1H, H_{6β}), 5.12 (s, 4H, H_{8α}/H_{8β}), 5.15 (s, 1H, H_{1β}), 5.15 (s, 4H, H_{8α}/H_{8β}), 5.19 (dd, J = 3.5, 9.9 Hz, 1H, H_{2α}), 5.29 (dd, J = 7.8, 9.4 Hz, 1H, H_{2β}), 5.57 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H_{1α}), 5.68 (s, 1H, H_{9β}), 5.70 (t, J = 9.5 Hz, 1H, H_{3β}), 5.70 (s, 1H, H_{9α}), 5.97 (t, J = 9.8 Hz, 1H, H_{3α}), 7.06 (s, 2H, H_{2$\text{I}\beta$}/H_{6$\text{I}\beta$}), 7.08 (s, 2H, H_{2$\text{II}\beta$}/H_{6$\text{II}\beta$}), 7.09 (s, 2H, H_{2$\text{I}\alpha$}/H_{6$\text{I}\alpha$}), 7.10 (s, 2H, H_{2$\text{II}\alpha$}/H_{6$\text{II}\alpha$}), 7.26-7.52 (m, 30H, H_{2III}/H_{3III}/H_{4III}/H_{2IV}/H_{3IV}/H_{4IV})</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 166.0 (C_{IIα}=O), 165.9 (C_{Iα}=O), 165.8 (C_{IIβ}=O), 165.5 (C_{Iβ}=O), 151.5 (C_{3$\text{I}\beta$}/C_{3$\text{II}\beta$}/C_{5$\text{I}\beta$}/C_{5$\text{II}\beta$}), 151.4 (C_{3$\text{I}\alpha$}/C_{3$\text{II}\alpha$}/C_{5$\text{I}\alpha$}/C_{5$\text{II}\alpha$}), 139.4/139.3 (C_{4I}/C_{4II}), 138.7 (C_{1$\text{IV}\alpha$}), 138.6 (C_{1III}/C_{1$\text{IV}\beta$}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.1 (C_{2$\text{IV}\alpha$}/C_{3$\text{IV}\alpha$}), 127.1 (C_{2$\text{IV}\beta$}/C_{3$\text{IV}\beta$}), 125.9 (C_{1$\text{II}\alpha$}), 125.8 (C_{1$\text{II}\beta$}), 125.8 (C_{1$\text{I}\beta$}), 125.4 (C_{1$\text{I}\alpha$}), 110.1/110.1 (C_{2$\text{I}\alpha$}/C_{2$\text{II}\alpha$}/C_{6$\text{I}\alpha$}/C_{6$\text{II}\alpha$}), 110.1/110.1 (C_{2$\text{I}\beta$}/C_{2$\text{II}\beta$}/C_{6$\text{I}\beta$}/C_{6$\text{II}\beta$}), 102.2 (C_{9α}), 102.0 (C_{9β}), 96.7 (C_{1β}), 91.7 (C_{1α}), 80.3 (C_{4α}), 79.8 (C_{4β}), 74.9 (C_{2β}), 74.5 (C_{8α}), 74.5 (C_{8β}), 73.6 (C_{2α}), 73.1 (C_{3β}), 70.2 (C_{3α}), 69.5 (C_{6α}), 69.2 (C_{6β}), 67.2 (C_{5β}), 63.4 (C_{5α})</p>	

V.3.2. Synthèse d'intermédiaires C par la séquence alternative *via* la synthèse de l'unité HHBP (\pm)-I

211 Tetrabenzylellagic acid	
	$C_{42}H_{30}O_8$ MW = 662,68 Da CAS : [103442-14-4]
<p>According to the procedure described in the literature,²⁰² freshly distilled benzyl chloride (41 mL, 351 mmol, 5.3 eq) was added to a mixture of ellagic acid (8, 20.0 g, 66 mmol, 1.0 eq), NaI (4.0 g, 27 mmol, 0.4 eq) and anhydrous powdered K_2CO_3 (76.8 g, 556 mmol, 8.4 eq) in 260 mL of acetophenone. After 18 hours stirring at 140 °C, inorganic salts and unreacted ellagic acid were removed by filtration. Tetrabenzyl ellagic acid was crystallized from the filtrate by addition of cyclohexane. A large amount of cyclohexane was added until complete precipitation occurred. Compound 211 was obtained as a white solid (22.0 g, 50%).</p>	
<p>m.p. 265-266°C (acetophenone-cyclohexane) [lit.¹⁵⁰ m.p. 267°C (1,4-dioxane)]</p> <p>R_f = 0.60 (4:1 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>IR (KBr) ν_{max} 2939, 2854, 1746, 1606, 1495, 1457, 1410, 1360, 1317, 1258, 1179, 1094 cm^{-1}</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 5.37 (s, 8H, H₈/H₉), 7.34-7.67 (m, 22H, H_{Ar}), 11.08 (s, 2H, COOH formed by equilibrium between ester groups and their hydrolysed form)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ This compound is not enough soluble in DMSO-<i>d</i>₆ to obtain a good spectrum</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) This compound is insoluble in all the solvents generally used for MS spectroscopy</p>	

212**Dibenzyl 2,2',3,3',4,4'-Hexakis(benzyloxy)-1,1'-diphenyl-6,6'-dicarboxylate**C₇₀H₅₈O₁₀

MW = 1059,20 Da

CAS : [154675-20-4]

According to the procedure described in the literature,¹⁵⁰ a mixture of **211** (5.3 g, 8 mmol, 1 eq), KOH (11.5 g, 205 mmol, 25 eq), NaI (0.6 g, 4 mmol, 0.5 eq) and benzyl chloride (40 mL) was heated at 145°C for 4 hours under argon atmosphere. The reaction mixture was quenched with H₂O (100 mL) and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The organic layer was washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The mixture was distilled at 120°C under high vacuum using Kugelrohr to remove benzyl alcohol. Crude was purified by column chromatography (9:1 → 8:2 PET:EtOAc) to give **212** as a colorless syrup (7.38 g, 87%).

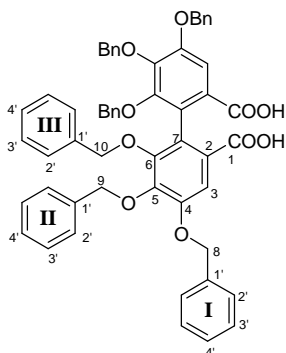
R_f = 0.46 (9:1 cyclohexane:EtOAc)

IR (neat) ν_{max} 3032, 1712, 1458, 1371, 1326, 1096, 1019, 977 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 4.65 and 4.75 (AB, J_{AB} = 11.1 Hz, 4H, H₁₀), 4.89 (d, J = 3.2 Hz, 4H, H₉), 5.01 (d, J = 4.5 Hz, 4H, H₁₁), 5.16 (brs, 4H, H₈), 6.83-7.54 (m, 42H, H_{Ar})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 166.2 (C₁), 151.5 (C₄), 150.7 (C₆), 145.5 (C₅), 137.6/137.2/136.6/135.5 (C_{1T}/C_{1III}/C_{1III}/C_{1TV}), 128.5/128.5/128.4/128.4/128.3/128.3/128.2/128.1/128.0/127.9/127.8/127.7/127.6/127.5/127.4/127.3/127.2 (CH_{Ar}/C₇), 125.3 (C₂), 111.1 (C₃), 75.1 (C₁₀), 74.3 (C₉), 70.8 (C₈), 66.6 (C₁₁)

ESIMS m/z (%) 1060 [M+H]⁺ (57), 1059 (100), 952 (36), 951 (66)

(±)-126**2,2',3,3',4,4'-Hexakis(benzyloxy)-1,1'-diphenyl-6,6'-dicarboxylic acid**C₅₆H₄₆O₁₀

MW = 878,96 Da

CAS : [97152-40-4]

To a solution of **212** (7 g, 6.6 mmol, 1 eq) in a 5:5:0.3 mixture of acetone:MeOH:H₂O (103 mL) was added KOH (8 g, 142.6 mmol, 22 eq). The suspension was refluxed for 3 hours before the volume of the solvents was reduced of 1/3 *in vacuo*. After addition of H₂O (50 ml), the reaction mixture was acidified to pH 1 with concentrated HCl and extracted with AcOEt (3 x 80 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The oily residue was dissolved in the most little possible amount of EtOAc necessary to solubilise the crude and was crystallized with cyclohexane to give (±)-**126** as a white solid (5.77 g, 100%).

m.p. 185-186°C (cyclohexane) [lit.¹⁵⁰ m.p. 187°C (CHCl₃)]

R_f = 0.53 (98:2 EtOAc:acetone)

IR (neat) ν_{\max} 3032, 1685, 1584, 1454, 1410, 1363, 1322, 1097 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 4.74 (d, J = 11.1 Hz, 2H, H₈/H₉/H₁₀), 4.94-5.02 (m, 6H, H₈/H₉/H₁₀), 5.14-5.30 (m, 4H, H₈/H₉/H₁₀), 6.82 (d, J = 6.1 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.03-7.51 (m, 26H, H_{Ar}), 7.63 (s, 2H, H₃), 12.58 (brs, 1H, COOH)

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 172.1 (C₁), 151.6 (C₄), 151.0 (C₆), 146.3 (C₅), 137.7/137.2/136.6 (C₁₇/C_{17II}/C_{17III}), 128.9/128.6/128.6/128.2/128.1/127.9/127.8/127.3 (CH_{Ar}), 123.6 (C₂), 112.0 (C₃), 75.2 (C₁₀), 74.5 (C₈), 71.0 (C₉)

ESIMS *m/z* (%) 901 [M+Na]⁺ (100)

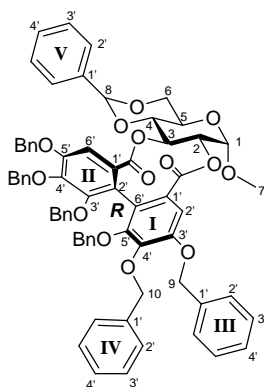
(±)-<u>213</u>	
2,2',3,3',4,4'-Hexakis(benzyloxy)biphenyl-6,6'-dicarboxylic acid chloride	
	$C_{56}H_{44}Cl_2O_8$ MW = 915,85 Da CAS : [193535-28-3]
<p>According to the procedure described in the literature,¹²² a suspension of (±)-126 (1.5 g, 1.71 mmol, 1 eq) in 20 mL of benzene and 2 drops of DMF was stirred at room temperature. Oxalyl chloride (1 mL, 11.70 mmol, 6.8 eq) was then added dropwise to the solution and the mixture was gradually heated to boiling. After refluxing for 12 hours, solvents were removed <i>in vacuo</i>. Product was triturated in PET, filtered and crystallized from a benzene-PET mixture to give (±)-213 as a slight rose solid (1.43 g, 91%).</p>	
<p>m.p. 142-143°C [lit.¹⁵⁰ m.p. 143.5°C (Benzene-PET)]</p> <p>R_f = 0.37 (8:2 cyclohexane:EtOAc)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 4.75 (s, 4H, H₈/H₉/H₁₀), 5.02 and 5.06 (AB, J_{AB} = 11.0 Hz, 4H, H₈/H₉/H₁₀), 5.20 (s, 4H, H₈/H₉/H₁₀), 6.84 (d, J = 6.6 Hz, 4H, H₈/H₉/H₁₀), 7.10-7.50 (m, 26H, H_{Ar}), 7.70 (s, 2H, H₃)</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, chloroform-<i>d</i>₁) δ 172.1 (C₁), 151.6 (C₄), 151.0 (C₆), 146.4 (C₅), 137.8/137.2/136.6 (C₁₇/C_{17II}/C_{17III}), 129.0/128.6/128.2/128.1/127.9/127.8/127.3 (CH_{Ar}), 123.7 (C₂), 112.2 (C₃), 75.3 (C₁₀), 74.5 (C₈), 71.1 (C₉)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 915 [M]⁺ (100)</p>	

Bis-esterification of sugar 120 with HHBP unit (\pm)-I

A solution of commercially available Methyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside (**120**, 849 mg, 3.01 mmol, 1 eq) and DMAP (1.1 g, 9.00 mmol, 3 eq) in dry CH₂Cl₂ (60 mL) was added slowly at 0°C a solution of racemic bis-acyl chloride (\pm)-**213** (2.75 g, 3.00 mmol, 1 eq) in 20 mL of dry CH₂Cl₂. The solution was purged with nitrogen and stirred at room temperature for 24 hours. The reaction was quenched by addition of ice. After extraction with CH₂Cl₂ (2 x 60 mL), the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered off, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (7:3 CH₂Cl₂:CHCl₃) to give 1.6 g of a mixture of (*S*)-**214**, (*R*)-**214** and dimer **215**. The mixture was purified another time to obtain pure fractions of (*S*)-**214** (823 mg, 24%) and (*R*)-**214** (143 mg, 4%). Dimer **215** (632 mg) was obtained at the end of the column mixed with impurities and we were not able to characterize this compound (just an ESIMS analysis of the mixture proved the presence of this dimer **215**).

(R)-214

α -D-Glucopyranoside, Methyl 4,6-[(R)-phenylmethylene]cyclic 2,3-[4,4',5,5',6,6'-hexakis(benzyloxy)-1,1'-(R)-biphenyl]-2,2'-dicarboxylate


 $C_{70}H_{60}O_{14}$

MW = 1125,22 Da

No CAS

White crystals

m.p. 76-78°C

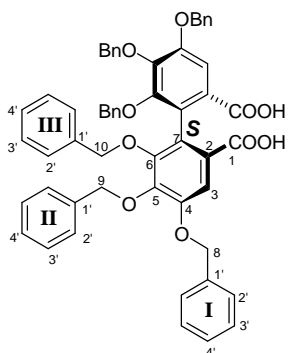
 $R_f = 0.21$ (7:3 $CH_2Cl_2:CHCl_3$)

 $[\alpha]_D^{22} = +152.8^\circ$ (c = 0.53, $CHCl_3$)

IR (neat) ν_{max} 1754, 1590, 1449, 1360, 1335, 1178, 1094, 1052, 739, 697 cm^{-1}
 1H NMR (300 MHz, chloroform- d_1) δ 3.32 (s, 3H, H_7), 3.80-3.83 (m, 3H, $H_4/H_5/H_6$), 4.30-4.33 (m, 1H, H_6), 4.51-5.25 (m, 15H, $H_1/H_2/H_3/H_9/H_{10}$), 5.59 (s, 1H, H_8), 6.81-7.53 (m, 37H, H_{Ar})

 ^{13}C NMR (75 MHz, chloroform- d_1) δ 168.6/166.2 ($C_I=O/C_{II}=O$), 153.1/152.6/152.1/151.8 ($C_{3'V}/C_{3'II}/C_{5'II}/C_{5'II}$), 137.5/137.5/137.4/137.3/137.1/136.5/136.2 ($C_{4'V}/C_{4'II}/C_{1'III}/C_{1'IV}/C_{1'V}$), 129.2 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 125.4 ($C_{1'V}/C_{1'II}$), 101.6 (C_8), 98.1 (C_1), 78.3 (C_4), 75.5/75.3/75.1 (C_9/C_{10}), 71.1/71.1 (C_2/C_3), 68.7 (C_6), 62.7 (C_5), 55.5 (C_7)

Anal. calcd for $C_{70}H_{60}O_{14}$: C, 74.72; H, 5.37 ; found : C, 74.91; H, 5.42

(S)-126**2,2',3,3',4,4'-Hexakis(benzyloxy)-(S)-biphenyl-6,6'-dicarboxylic acid**C₅₆H₄₆O₁₀

MW = 878,96 Da

CAS : [188855-50-7]

According to the procedure described in the literature,¹²² to a solution of potassium *tert*-butoxide (301 mg, 2.64 mmol, 6 eq) and H₂O (48 μL, 2.64 mmol, 6 eq) in THF (20 mL), stirred at room temperature for 5 minutes, was added (S)-**214** (500 mg, 0.44 mmol, 1 eq) and the mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction mixture was then diluted with CH₂Cl₂ (20 mL) and a 2M aqueous solution of HCl (20 mL) was added. This mixture was stirred for 30 minutes before the resulting aqueous portion was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude solid was recrystallized from Et₂O:hexane (1:1) to give (S)-**126** as a white solid (387 mg, 100%).

m.p. 185-186°C (lit.¹⁵⁰ m.p. 187°C)

R_f = 0.24 (15:1 CH₂Cl₂:MeOH)

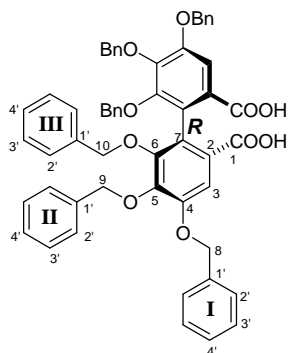
[α]_D²⁴ = -9.8° (c = 1.5, CH₂Cl₂)

IR (neat) ν_{max} 3032, 1685, 1584, 1454, 1410, 1363, 1322, 1097 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 4.72-5.02 (m, 8H, H₈/H₉/H₁₀), 5.16 and 5.24 (AB, J_{AB} = 11.4 Hz, 4H, H₈/H₉/H₁₀), 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.02-7.11 (m, 5H, H_{Ar}), 7.22-7.51 (m, 21H, H_{Ar}), 7.63 (s, 2H, H_{Ar})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 172.2 (C₁), 151.5 (C₄), 151.0 (C₆), 146.3 (C₅), 137.7/137.2/136.5 (C₁₇/C_{17II}/C_{17III}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 123.6 (C₂), 112.1 (C₃), 75.2 (C₁₀), 74.5 (C₈), 71.0 (C₉)

ESIMS *m/z* (%) 901 [M+Na]⁺ (100)

(R)-126**2,2',3,3',4,4'-Hexakis(benzyloxy)-(R)-biphenyl-6,6'-dicarboxylic acid**C₅₆H₄₆O₁₀

MW = 878,96 Da

CAS : [219670-14-1]

According to the procedure described in the literature,¹²² to a solution of potassium *tert*-butoxide (152 mg, 1.33 mmol, 6 eq) and H₂O (24 μL, 1.33 mmol, 6 eq) in THF (10 mL), stirred at room temperature for 5 minutes, was added (*R*)-**214** (250 mg, 0.22 mmol, 1 eq) and the mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction mixture was then diluted with CH₂Cl₂ and a 2M aqueous solution of HCl (10 mL) was added. This mixture was stirred for 30 minutes before the resulting aqueous portion was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried on MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude solid was recrystallized from Et₂O:hexane (1:1) to give (*R*)-**126** as a white solid (195 mg, 100%).

m.p. 185-186°C (lit.¹⁵⁰ m.p. 187°C)

R_f = 0.24 (15:1 CH₂Cl₂:MeOH)

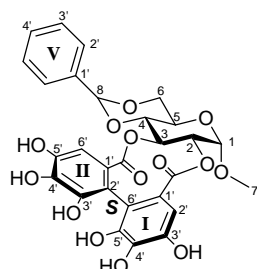
[α]_D²⁴ = +9.4° (*c* = 1.5, CH₂Cl₂)

IR (neat) ν_{\max} 3032, 1685, 1584, 1454, 1410, 1363, 1322, 1097 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 4.72-5.02 (m, 8H, H₈/H₉/H₁₀), 5.16 and 5.24 (AB, J_{AB} = 11.3 Hz, 4H, H₈/H₉/H₁₀), 6.82 (d, J = 6.0 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.03-7.09 (m, 5H, H_{Ar}), 7.22-7.51 (m, 21H, H_{Ar}), 7.63 (s, 2H, H_{Ar})

¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 172.2 (C₁), 151.6 (C₄), 151.0 (C₆), 146.3 (C₅), 137.7/137.2/136.5 (C_{1I}/C_{1II}/C_{1III}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 123.6 (C₂), 112.1 (C₃), 75.2 (C₁₀), 74.5 (C₈), 71.0 (C₉)

ESIMS *m/z* (%) 901 [M+Na]⁺ (100)

(S)-220**Methyl 4,6-[(R)-phenylmethylene]cyclic 2,3-[4,4',5,5',6,6'-hexakis(hydroxy)-1,1'-(S)-biphenyl-2,2'-dicarboxylate]- α -D-Glucopyranoside**C₂₈H₂₄O₁₄

MW = 584,48 Da

No CAS

A solution of (S)-**214** (528 mg, 0.47 mmol) and 10% Pd/C (100 mg) in anhydrous THF (10 mL) was purged 3 times with H₂. The mixture was stirred at room temperature under H₂ for 36 hours and filtered through Celite®. The filter cake was then washed with acetone (30 mL). Concentration *in vacuo* give (S)-**220** as a rose foam (275 mg, 100%). This crude product was further purified by preparative HPLC using H₂O and CH₃CN as eluants (0 to 100% of CH₃CN during 30 min) to give 124 mg of pure material as white crystals.

m.p. 260°C (decomposition)

rt = 16.9 min [HPLC, Column : Pursuit 5 C18 (250 x 4,6 mm), Solvents : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeCN + 0.1% HCOOH, Méthod : gradient 0 to 100% B in 20 min, Flow : 1mL/min, UV detection : 280nm] (*rt* = 17.3 min with B = MeOH)

[α]_D²¹ = +20.8° (c = 0.48, acetone)

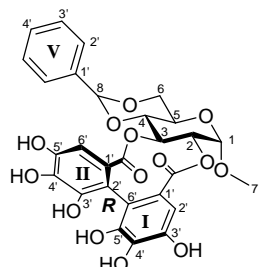
IR (neat) 3390 (st), 1729, 1638, 1357, 1295, 1200, 1043, 996, 762, 697 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 3.51 (s, 3H, H₇), 3.86-4.04 (m, 3H, H₄/H₅/H₆), 4.27-4.36 (m, 1H, H₆), 5.06-5.10 (m, 2H, H₁/H₂), 5.43 (t, J = 9.1 Hz, 1H, H₃), 5.74 (s, 1H, H₈), 6.54 (s, 1H, H_{2I} or H_{6II}), 6.60 (s, 1H, H_{2I} or H_{6II}), 7.37-7.38 (m, 3H, H_{Ar}), 7.50-7.53 (m, 2H, H_{Ar}), 7.90 (brs, OH)

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 169.2/168.9 (C_I=O/C_{II}=O), 145.1/144.3/144.3 (C_{3I}/C_{3II}/C_{5I}/C_{5II}), 138.5 (C_{1III}), 136.3/136.2 (C_{4I}/C_{4II}), 129.8 (C_{4III}), 128.9 (C_{2III}), 127.2 (C_{3III}), 126.9/126.5 (C_{1I}/C_{1II}), 114.4/114.3 (C_{2III}/C_{6I}), 107.6/107.4 (C_{2I}/C_{6II}), 102.4 (C₈), 99.2 (C₁), 78.8 (C₄), 75.0 (C₂), 74.3 (C₃), 69.2 (C₆), 63.9 (C₅), 55.6 (C₇)

ESIMS *m/z* (%) 1167 [2M-H]⁻ (49), 583 [M-H]⁻ (100)

HRMS calcd for C₂₈H₂₄O₁₄Na [M+Na]⁺ 607.1064, found 607.1045

(R)-220**Methyl 4,6-[(R)-phenylmethylene]cyclic 2,3-[4,4',5,5',6,6'-hexakis(hydroxy)-1,1'-(R)-biphenyl-2,2'-dicarboxylate]- α -D-Glucopyranoside**C₂₈H₂₄O₁₄

MW = 584,48 Da

No CAS

A solution of (*R*)-**214** (271 mg, 0.24 mmol) and 10% Pd/C (50 mg) in anhydrous THF (5 mL) was purged 3 times with H₂. The mixture was stirred at room temperature under H₂ for 36 hours and filtered through Celite[®]. The filter cake was washed with acetone (20 mL). Concentration in *vacuo* gave a rose foam which was further purified by preparative HPLC using H₂O and CH₃CN as eluants (0 to 100% of CH₃CN during 30 min) to give 6 mg of pure (*R*)-**220** as a pale rose solid (4%) and 34.3 mg of benzylidene deprotected product (*R*)-**220b** as a white solid (36%).

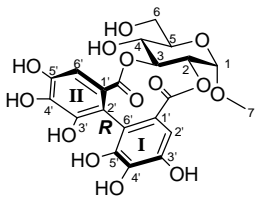
m.p. 260°C (decomposition)

rt = 16.3 min [HPLC, Column : Pursuit 5 C18 (250 x 4,6 mm), Solvents : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeCN + 0.1% HCOOH, Méthod : gradient 0 to 100% B in 20 min, Flow : 1mL/min, UV detection : 280nm]

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 3.37 (s, 3H, H₇), 3.77-3.89 (m, 3H, H₄/H₅/H₆), 4.25-4.27 (m, 1H, H₆), 4.71 (dd, J = 3.6, 9.6 Hz, 1H, H₂), 5.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H₁), 5.24 (t, J = 8.6 Hz, 1H, H₃), 5.67 (s, 1H, H₈), 6.75 (brs, 1H, H_{2I} or H_{6II}), 7.00 (brs, 1H, H_{2I} or H_{6II}), 7.36-7.50 (m, 5H, H_A)

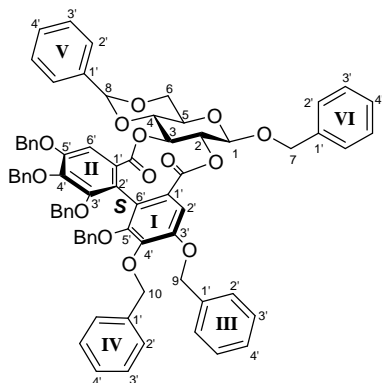
¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ *Not enough pure material obtained to do a ¹³C spectrum.*

ESIMS *m/z* (%) 1167 [2M-H]⁻ (76), 583 [M-H]⁻ (100)

(R)-220b	
Methyl 2,3-[4,4',5,5',6,6'-hexakis(hydroxy)-1,1'-(R)-biphenyl-2,2'-dicarboxylate]-α-D-Glucopyranoside	
	$C_{21}H_{20}O_{14}$ MW = 496,38 Da No CAS White solid
<p>rt = 7.7 min [HPLC, Column : Pursuit 5 C18 (250 x 4,6 mm), Solvents : A : H₂O + 0.1% HCOOH, B : MeCN + 0.1% HCOOH, Méthod : gradient 0 to 100% B in 20 min, Flow : 1mL/min, UV detection : 280nm]</p> <p>¹H NMR (300 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 3.28 (s, 3H, H₇), 3.55-3.84 (m, 4H, H₄/H₅/H₆), 4.57 (dd, J = 3.6, 10.0 Hz, 1H, H₂), 4.87 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H₁), 5.02 (t, J = 9.4 Hz, 1H, H₃), 6.74 (brs, 1H, H_{2I} or H_{6II}), 7.04 (brs, 1H, H_{2I} or H_{6II})</p> <p>¹³C NMR (75 MHz, acetone-<i>d</i>₆) δ 168.6/168.5 (C_I=O/C_{II}=O), 145.6/145.5/144.8/144.5 (C_{3I}/C_{3II}/C_{5I}/C_{5II}), 138.6/138.5 (C_{4I}/C_{4II}), 129.5/129.3 (C_{1I}/C_{1II}), 117.8/117.1 (C_{2II}/C_{6I}), 107.4 (C_{2I}/C_{6II}), 98.3 (C₁), 76.4 (C₄), 73.5 (C₂), 74.3 (C₃), 69.0 (C₆), 61.9 (C₅), 55.2 (C₇)</p> <p>ESIMS <i>m/z</i> (%) 495 [M-H]⁻ (100)</p>	

Bis-esterification of sugar 49 with HHBP unit (\pm)-I

To a solution of **49** (410 mg, 1.15 mmol, 1 eq), racemic diacid (\pm)-**126** (1.11 g, 1.26 mmol, 1.1 eq) and DMAP (309 mg, 2.53 mmol, 2.2 eq) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) at 0°C was added DCC (1.04 g, 5.05 mmol, 4.4 eq). The solution was purged with nitrogen and stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was then filtered through Celite[®]. The filter cake was washed with CH_2Cl_2 and the combined filtrates were concentrated *in vacuo*. After addition of EtOAc, the excess of DCU was removed by filtration (this manipulation was repeated 5 times). The resultant crude product was purified by column chromatography (90:10:0 \rightarrow 100:0:0 \rightarrow 95:0:5 CH_2Cl_2 :PET:Et₂O) to obtain in pure form (*S*)-**217** (485 mg, 35%) and (*R*)-**217** (535 mg, 39%).

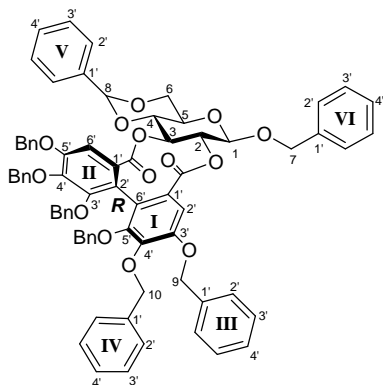
(S)-217**Benzyl 4,6-[(R)-phenylmethylene]cyclic 2,3-[4,4',5,5',6,6'-hexakis(benzyloxy)-1,1'-(S)-biphenyl-2,2'-dicarboxylate]-β-D-Glucopyranoside**C₇₆H₆₄O₁₄

MW = 1201,31 Da

No CAS

Pale yellow foam

m.p. 91-92°C**R_f** = 0.75 (4:1 CH₂Cl₂:PET)**[α]_D²¹** = -73.1° (c = 0.52, CHCl₃)**IR** (neat) ν_{max} 3430 (st), 1752, 1590, 1452, 1368, 1332, 1186, 1094, 1007, 748, 697 cm⁻¹**¹H NMR** (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 3.56-3.64 (m, 1H, H₅), 3.90-3.99 (m, 2H, H₄/H₆), 4.46 (dd, J = 4.6, 10.5 Hz, 1H, H₆), 4.63-5.22 (m, 16H, H₁/H₂/H₉/H₁₀), 5.42 (t, J = 9.6 Hz, 1H, H₃), 5.62 (s, 1H, H₈), 6.83 (s, 1H, H₂_I or H₆_{II}), 6.98-7.54 (m, 41H, H_{Ar})**¹³C NMR** (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 168.3/167.4 (C_I=O/C_{II}=O), 152.7/152.6/152.6/152.5 (C₃_I/C₃_{II}/C₅_{II}/C₅_{II}), 144.5 (C₄_I/C₄_{II}), 137.6/137.5/137.5/136.8/136.8/136.4/136.4 (C₁_{III}/C₁_{IV}/C₁_V), 129.4 (CH_{Ar}), 128.9 (Cq), 128.8 (Cq), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 122.3/122.2 (C₁_I/C₁_{II}), 107.2/106.9 (C₂_I/C₆_{II}), 101.7 (C₈), 99.1 (C₁), 77.4 (C₄), 75.9/75.8 (C₂/C₃), 75.5/75.5/75.3/75.3/71.3/70.8 (C₉/C₁₀), 68.6 (C₆), 67.2 (C₅)**ESIMS** *m/z* (%) 1223 [M+Na]⁺ (20), 477 (100)**HRMS** calcd for C₇₆H₆₄O₁₄Na [M+Na]⁺ 1223.4194, found 1223.4402

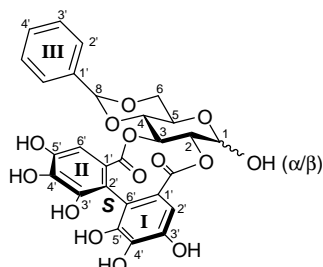
(R)-217**Benzyl 4,6-[(R)-phenylmethylene]cyclic 2,3-[4,4',5,5',6,6'-hexakis(benzyloxy)-1,1'-(R)-biphenyl-2,2'-dicarboxylate]-β-D-Glucopyranoside**C₇₆H₆₄O₁₄

MW = 1201,31 Da

No CAS

Yellow foam

m.p. 94-95°C**R_f** = 0.45 (4:1 CH₂Cl₂:PET)**[α]²¹_D** = +4.9° (c = 1.03, CHCl₃)**IR** (neat) ν_{max} 3436 (st), 1719, 1591, 1456, 1364, 1332, 1197, 1094, 1025, 741, 697 cm⁻¹**¹H NMR** (300 MHz, chloroform-*d*₁) δ 3.44-3.53 (m, 1H, H₅), 3.61-3.67 (m, 1H, H₄), 3.86 (t, J = 10.1 Hz, 1H, H₆), 4.38-4.45 (m, 1H, H₆), 4.60-5.15 (m, 17H, H₁/H₂/H₃/H₉/H₁₀), 5.52 (s, 1H, H₈), 6.81-7.53 (m, 42H, H_{Ar})**¹³C NMR** (75 MHz, chloroform-*d*₁) δ 167.5/167.0 (C_I=O/C_{II}=O), 152.6/152.6/152.1/152.0 (C₃^{VI}/C₃^{III}/C₅^{III}/C₅^{II}), 145.5/144.8 (C₄^{VI}/C₄^{II}), 137.4/137.2/136.7/136.6/136.2/136.1 (C₁^{III}/C₁^{IV}/C₁^V), 129.2 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 124.7/124.9 (C₁^{VI}/C₁^{II}), 101.4 (C₈), 99.6 (C₁), 77.6 (C₄), 77.2/75.3/75.2/75.2/75.1/71.4/70.9/70.8 (C₂/C₃/C₉/C₁₀), 68.3 (C₆), 66.7 (C₅)

(S)-219**4,6-[(R)-phenylmethylene]cyclic 2,3-[4,4',5,5',6,6'-hexakis(hydroxy)-1,1'-(S)-biphenyl-2,2'-dicarboxylate]- α,β -D-Glucopyranose**C₂₇H₂₂O₁₄

MW = 570,46 Da

No CAS

A solution of (*S*)-**217** (1.99 g, 1.66 mmol) and 10% Pd/C (800 mg) in anhydrous THF (100 mL) was purged 3 times with H₂. The mixture was stirred at room temperature under H₂ for 48 hours, filtered through Celite[®]. The filter cake was then washed with THF (100 mL). Concentration *in vacuo* give (*S*)-**219** (1:1 mixture of α and β anomers) as a beige foam (947 mg, 100%).

m.p. 210.5°C (decomposition)

R_f = 0.38 (RP-C₁₈; 30:70:0.1 H₂O:MeOH:HCOOH)

IR (neat) 3751, 3496, 3281, 2930, 1743, 1620, 1452, 1361, 1324, 1190 cm⁻¹

A pure sample of α -(*S*)-**219** or β -(*S*)-**219** could not be separated, and only assignable peaks from the mixture are listed.

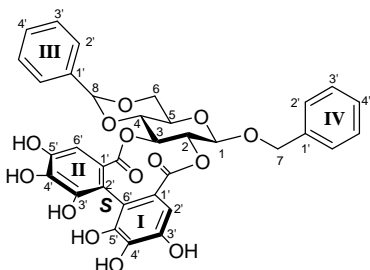
¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 3.71-4.34 (m, 8H, H_{4 α} /H_{4 β} /H_{5 α} /H_{5 β} /H_{6 α} /H_{6 β}), 4.84 (t, J = 8.7 Hz, 1H, H_{2 β}), 5.06 (dd, J = 3.6, 9.3 Hz, 1H, H_{2 α}), 5.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{1 β}), 5.28 (t, J = 9.6 Hz, 1H, H_{3 β}), 5.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H_{1 α}), 5.53 (t, J = 9.6 Hz, 1H, H_{3 α}), 5.73 (s, 2H, H_{8 α} /H_{8 β}), 6.55/6.56/6.58/6.59 (4 s, 4H, H_{2 $\text{I}\alpha$} /H_{2 $\text{I}\beta$} /H_{6 $\text{II}\alpha$} /H_{6 $\text{II}\beta$}), 7.37-7.52 (m, 10H, H_{Ar})

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 169.3/169.2/169.0/168.8 (C_{I=O}/C_{II=O}), 145.2/145.1/144.4/144.4/144.4/144.3/138.7/138.6/136.4/136.3/136.3/136.2 (C_{3 I} /C_{3 II} /C_{4 I} /C_{4 II} /C_{5 I} /C_{5 II} /C_{1 III}), 129.7 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 127.0 (Cq), 126.8 (Cq), 126.8 (Cq), 126.7 (Cq), 126.0 (CH_{Ar}), 114.6/114.5/114.4 (C_{2 $\text{II}\alpha$} /C_{2 $\text{II}\beta$} /C_{6 $\text{I}\alpha$} /C_{6 $\text{I}\beta$}), 107.7/107.4/107.4/107.3 (C_{2 $\text{I}\alpha$} /C_{2 $\text{I}\beta$} /C_{6 $\text{II}\alpha$} /C_{6 $\text{II}\beta$}), 102.4/102.2 (C_{8 α} /C_{8 β}), 95.6 (C_{1 β}), 92.4 (C_{1 α}), 79.1 (C_{4 α}), 78.5/78.4 (C_{2 β} /C_{4 β}), 76.6 (C_{3 β}), 75.7 (C_{2 α}), 74.3 (C_{3 α}), 69.5/69.2 (C_{6 α} /C_{6 β}), 67.7 (C_{5 β}), 63.7 (C_{5 α})

ESIMS *m/z* (%) 1139 [2M-H]⁻ (16), 569 [M-H]⁻ (100)

(S)-219b

Benzyl 4,6-[(R)-phenylmethylene]cyclic 2,3-[4,4',5,5',6,6'-hexakis(hydroxy)-1,1'-(S)-biphenyl-2,2'-dicarboxylate]-β-D-Glucopyranoside

C₃₄H₂₈O₁₄

MW = 660,58 Da

CAS : [176330-22-6]

Brown oil

Partially deprotected product obtained one time during hydrogenation of (S)-217

R_f = 0.11 (RP-C₁₈; 30:70:0.1 H₂O:MeOH:HCOOH)

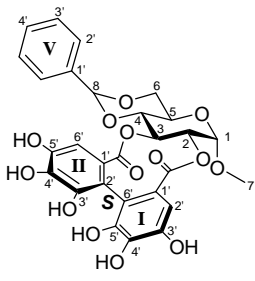
¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 3.76 (dt, J = 4.8, 9.5 Hz, 1H, H₅), 3.94 (t, J = 10.3 Hz, 1H, H₆), 4.01 (t, J = 9.6 Hz, 1H, H₄), 4.39 (dd, J = 4.7, 10.2 Hz, 1H, H₆), 4.79 and 4.94 (AB, J_{AB} = 12.4 Hz, 2H, H₇), 4.95 (t, J = 9.1 Hz, 1H, H₂), 5.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₁), 5.30 (t, J = 9.5 Hz, 1H, H₃), 5.75 (s, 1H, H₈), 6.56 (s, 1H, H_{2I} or H_{6II}), 6.58 (s, 1H, H_{2I} or H_{6II}), 7.33-7.51 (m, 10H, H_{Ar})

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 169.4/168.8 (C_I=O/C_{II}=O), 145.3/145.2/144.6/138.6/138.5/136.5/136.4 (C_{3I}/C_{3II}/C_{4I}/C_{4II}/C_{5I}/C_{5II}/C_{1III}/C_{1IV}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.7/126.6 (C_{1I}/C_{1II}), 114.8/114.6 (C_{2II}/C_{6I}), 107.4/107.4 (C_{2I}/C_{6II}), 102.3 (C₈), 100.3 (C₁), 78.3 (C₄), 77.0 (C₂), 76.6 (C₃), 71.5 (C₇), 69.1 (C₆), 67.8 (C₅)

ESIMS *m/z* (%) 1319 [2M-H]⁻ (12), 659 [M-H]⁻ (100)

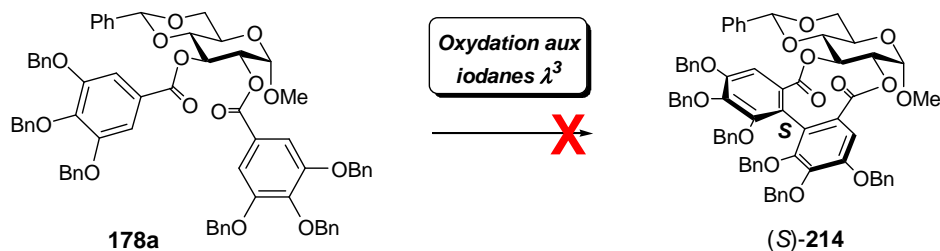
V.3.3. Synthèse d'intermédiaires C par couplage biarylique oxydant intramoléculaire

A. Couplage à l'*o*-chloranil

(S)-220	
Methyl 4,6-[(<i>R</i>)-phenylmethylene]cyclic 2,3-[4,4',5,5',6,6'-hexakis(hydroxy)-1,1'-(<i>S</i>)-biphenyl-2,2'-dicarboxylate]-α-D-Glucopyranoside	
	$C_{28}H_{24}O_{14}$ MW = 584,48 Da No CAS
<p><i>Via o-chloranil mediated oxidation:</i></p> <p>A solution of 181a (100 mg, 0.171 mmol, 1 eq) in HPLC grade CH₃CN (17 mL) was added dropwise under nitrogen to a stirred 0°C cooled solution of <i>o</i>-chloranil (92 mg, 0.375 mmol, 2.2 eq) in CH₃CN (3 mL). After completion of the addition, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 2 hours. The oxidation was followed by reverse phase HPLC (apparition of 4 oxidated products). The mixture was then treated with sodium dithionite (238 mg, 1.36 mmol, 8 eq) and distilled water (1.3 mL) for 15 hours. The inorganic salts were removed by filtration through Celite[®] and the filter cake was washed with EtOAc (30 mL). Concentration <i>in vacuo</i> gave a dark brown residue that was triturated with Et₂O (2 x 3 mL) to remove excess of tetrachlorocatechol. Compound (<i>S</i>)-230 was obtained as black crystals (100 mg, 31%). Purity of (<i>S</i>)-220 was controlled by reverse phase HPLC.</p>	
<p><i>Compound characterization was detailed before.</i></p>	

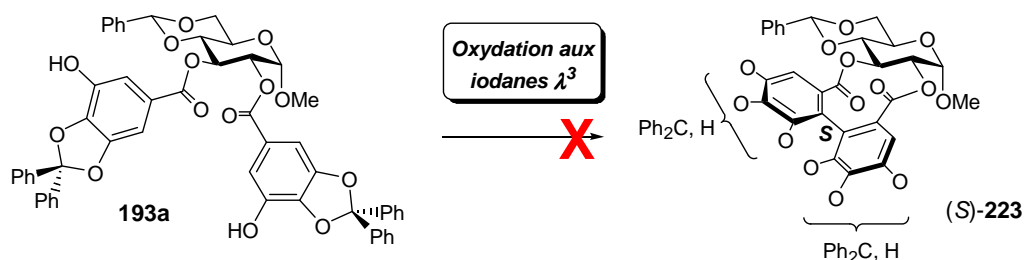
B. Essais de couplages par les iodes hypervalents

a. En version éthers de phénols (précurseurs D₁)



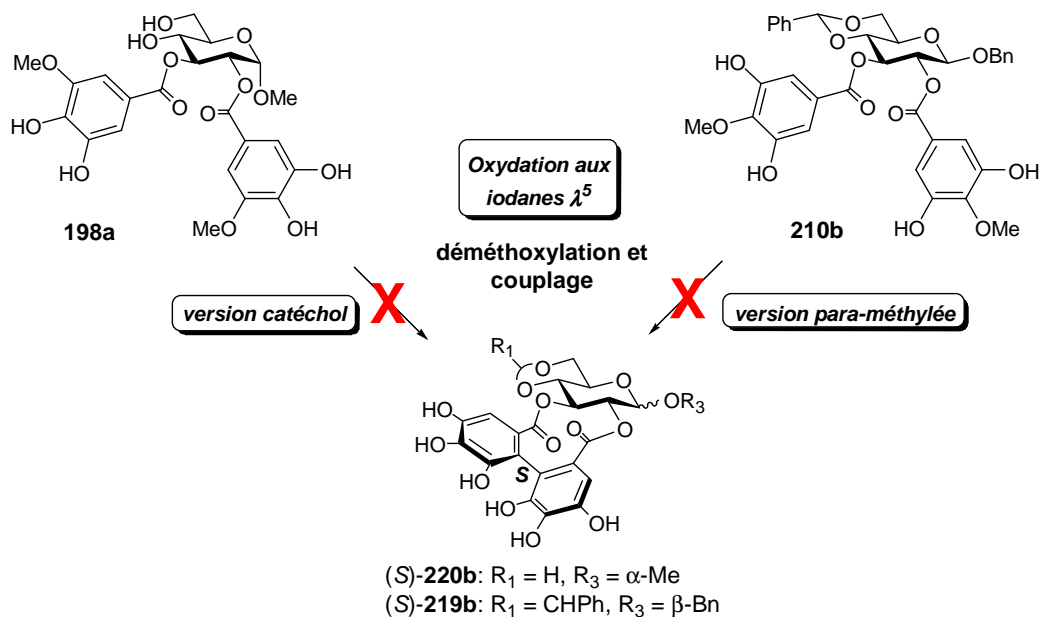
Entrée	178a	Réactif (eq.)	Solvant (concentration)	T(°C)	Second réactif (eq.)	Temps de réaction	Observations	Résultats
1	1 eq.	PIFA (1.1)	CH₂Cl₂ (0.005M)	-40°C	-	30 min	Incolore	Pas de réaction
2	1 eq.	PIFA (1.1)	CH ₂ Cl ₂ (0.005M)	-40°C	BF₃·Et₂O (2.2)	30 min	Incolore à rouge foncé après addition	Mélange complexe

Traitement : Addition de NaHCO₃ solide (2 eq.) et agitation à la même T° que la réaction. Filtration puis évaporation du solvant.

b. En version phénol (précurseurs D₂)

Entrée	193a	Réactif (eq.)	Solvant (concentration)	T(°C)	Second réactif (eq.)	Temps de réaction	Observations	Résultats
1	1 eq.	PIDA (1.1)	CH ₂ Cl ₂ (0.005M)	-78°C	Pyridine (4)	30 min	Incolore à jaune pâle après addition	Mélange complexe
2	1 eq.	PIDA (1.1)	CH₂Cl₂ (0.005M)	-40°C	Pyridine (4)	30 min	Incolore à jaune pâle après addition	Mélange complexe
3	1 eq.	PIDA (1.1)	CH ₂ Cl ₂ (0.005M)	0°C	Pyridine (4)	30 min	Incolore à jaune foncé après addition	Mélange complexe
4	1 eq.	PIDA (1.1)	CH ₂ Cl ₂ (0.005M)	ta	Pyridine (4)	30 min	Incolore à jaune foncé après addition	Mélange complexe
4	1 eq.	PIDA (1.1)	THF (0.005M)	-40°C	Pyridine (4)	30 min	Incolore, PIDA peu soluble	Mélange complexe
5	1 eq.	PIDA (1.1)	DMF (0.005M)	-40°C	Pyridine (4)	30 min	Incolore à jaune pâle après addition	Mélange complexe
6	1 eq.	PIDA (1.1)	Benzène (0.005M)	ta	Pyridine (4)	30 min	Incolore à jaune foncé après addition	Mélange complexe
7	1 eq.	PIDA (1.1)	CH ₂ Cl ₂ (0.005M)	-40°C	-	30 min	Incolore à jaune pâle après addition	Pas de réaction
8	1 eq.	PIFA (1.1)	CH ₂ Cl ₂ (0.005M)	-40°C	Pyridine (4)	30 min	Incolore à jaune foncé après addition	Mélange complexe

Traitement : Addition de NaHCO₃ solide (2 eq.) et agitation à la même T° que la réaction. Filtration puis évaporation du solvant.

c. En versions *para*- ou *méta*-méthylées (précurseurs D₃ et D₄)

Entrée	Produit de départ	Réactifs (eq.)	Solvant (conc.)	T(°C)	Tps de réaction	Traitement*	Observations / Résultats
1	198a	SIBX (1.1)	THF (0.005M)	ta	24h	-	Pas de réaction
		SIBX (2.2)			24h	2	198a moins visible en CCM + un nouveau produit non isolable
2	210b	SIBX (1.1)	THF (0.005M)	ta	18h	-	Pas de réaction
		SIBX (2.2)			2-5h	1	210b consommé RMN ¹ H : - nombreux produits - pas de couplage - pas de déméthoxylation
3	210b	SIBX (2.2)	THF (0.005M)	ta	5h	2	<i>Idem entrée 2</i>
4	210b	IBX (1.1)	THF (0.005M)	ta	18h	2	Pas de réaction
4	198a	PIDA (1.1)	THF (0.005M)	ta	18h	2	Pas de réaction
5	198a	PIDA (1.1) + pyridine (4)	THF (0.005M)	ta	18h	2	Pas de réaction
6	210b	PIDA (1.1)	THF (0.005M)	ta	18h	2	Pas de réaction
7	210b	PIDA (1.1) + pyridine (4)	THF (0.005M)	ta	18h	2	Pas de réaction

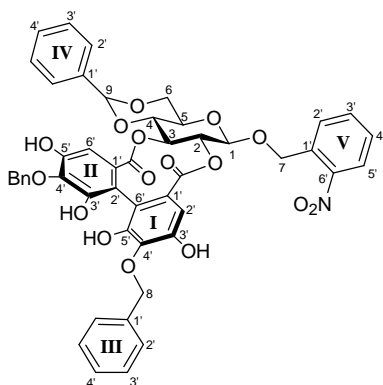
* Traitement 1 : Filtration, lavage à NaHCO₃sat, Na₂S₂O₄sat (agitation 15 min), lavages H₂O puis NaCl_{sat}, évaporation du solvant.

Traitement 2 : Addition de Na₂S₂O₄sat (agitation 1h), filtration et extraction AcOEt. Evaporation du solvant.

C. Couplages par un complexe cuivre(II)-amine

(S)-230	
Methyl 2,3-[4,4',6,6'-tetrakis(hydroxy)-5,5'-dibenzyloxy-1,1'-(S)-biphenyl-2,2'-dicarboxylate]-α-D-Glucopyranoside	
	$C_{35}H_{32}O_{14}$ MW = 676,62 Da No CAS
<p>To a stirred solution of $CuCl_2$ (100 mg, 0.735 mmol, 5 eq) in anhydrous MeOH (3 mL), was added at room temperature <i>n</i>-butylamine (290 μL, 2.940 mmol, 20 eq), and the mixture was stirred for 30 minutes. To the resulting blue solution, a solution of 209 (100 mg, 0.147 mmol, 1 eq) in anhydrous MeOH (3 mL) was added and the mixture was stirred for 30 minutes. Addition of 5M aqueous solution of HCl (5 mL) quenched the reaction. The mixture was then extracted with EtOAc (5 x 20 mL). The organic layer was successively washed with 3M aqueous solution of HCl (15 mL), H_2O (15 mL) and brine (15 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated <i>in vacuo</i>. The resulting residue was purified by column chromatography (3:7 \rightarrow 2:8 PET:EtOAc) to give (S)-230 as a white foam (55 mg, 56%).</p>	
<p>m.p. 125-127°C</p> <p>R_f = 0.26 (1:4 PET:EtOAc)</p> <p>$[\alpha]_D^{24}$ = +43.9° (c = 0.41, acetone)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 3350, 2960, 2930, 2878, 2857, 1748, 1662, 1602, 1443, 1364, 1221, 1178, 1056 cm^{-1}</p> <p>1H NMR (300 MHz, acetone-d_6) δ 3.45 (s, 3H, H_7), 3.60-3.90 (m, 4H, $H_4/H_5/H_6$), 4.92-4.97 (m, 1H, H_2), 4.96 (s, 1H, H_1), 5.10-5.21 (m, 4H, H_8), 5.30 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H_3), 6.58 (s, 1H, H_{2I}), 6.66 (s, 1H, H_{6II}), 7.28-7.57 (m, 10H, $H_{2III}/H_{3III}/H_{4III}$)</p> <p>$^{13}C$ NMR (75 MHz, acetone-d_6) δ 169.2 ($C_{II=O}$), 168.7 ($C_I=O$), 150.4/150.3 (C_{3III}/C_{5II}), 150.2/150.1 (C_{3I}/C_{5I}), 138.8/138.8 (C_{1III}), 136.8/136.7 (C_{4I}/C_{4II}), 129.3/129.0 (C_{2III}/C_{3III}), 128.7 (C_{4III}), 131.8/131.3 (C_{1I}/C_{1II}), 114.0/114.0 (C_{2II}/C_{6I}), 107.2 (C_{2I}), 107.1 (C_{6II}), 98.4 (C_1), 78.3 (C_3), 74.9 (C_8), 74.7 (C_2), 73.7 (C_5), 68.5 (C_4), 62.1 (C_6), 55.3 (C_7)</p> <p>ESIMS m/z (%) 1351 [$2M-H$]⁻ (99), 675 [$M-H$]⁻ (100)</p> <p>HRMS calcd for $C_{35}H_{31}O_{14}$ [$M-H$]⁻ 675.1714, found 675.1718</p>	

position	δ_H (mult., J in Hz)	δ_C (mult.)	HMQC	HMBC
Glucose				
1	4.96 (s)	98.4	C ₁	C ₂ , C ₇ , H ₇
2	4.92-4.97 (m)	74.7	C ₂	C ₁ =O
3	5.30 (t, 9.3)	78.3	C ₃	C ₂
4	3.60-3.90 (m)	68.5	C ₄	C ₂ , C ₃
5	3.60-3.90 (m)	73.7	C ₅	/
6	3.60-3.90 (m)	62.1	C ₆	/
7	3.45 (s)	55.3	C ₇	C ₁ , H ₁
Aromatic I & II				
1' _I	/	131.3, 131.8	/	/
1' _{II}	/	131.3, 131.8	/	/
2' _I	6.58 (s)	107.2	C _{2I}	C _{6I}
2' _{II}	/	114.0	/	H _{6II}
3' _I	/	150.1, 150.2	/	H _{2I}
5' _I	/	150.1, 150.2	/	H _{6I}
4' _I	/	136.7, 136.8	/	H ₈ , H _{2I} , H _{2II} , H _{6I} , H _{6II}
4' _{II}	/	136.7, 136.8	/	H ₈ , H _{2I} , H _{2II} , H _{6I} , H _{6II}
3' _{II}	/	150.3, 150.4	/	H _{2II}
5' _{II}	/	150.3, 150.4	/	H _{6II}
6' _I	/	114.0	/	H _{2I}
6' _{II}	6.66 (s)	107.1	C _{6II}	C _{2II}
Benzyl III				
8	5.10-5.21 (m)	74.9	C ₈	C _{4I} , C _{4II} , C _{1III} , C _{2III} , C _{3III} , C _{4III} , H _{Ar}
1' _{III}	/	138.8, 138.8	/	H ₈ , H _{Ar}
2' _{III}	7.29-7.57 (m)	129.0, 129.3	C _{2III}	C ₈ , C _{1III} , C _{2III} , C _{3III} , C _{4III} , H ₈ , H _{Ar}
3' _{III}	7.29-7.57 (m)	129.0, 129.3	C _{3III}	C ₈ , C _{1III} , C _{2III} , C _{3III} , C _{4III} , H ₈ , H _{Ar}
4' _{III}	7.29-7.57 (m)	128.7	C _{4III}	C ₈ , C _{1III} , C _{2III} , C _{3III} , C _{4III} , H ₈ , H _{Ar}
Carbonyl				
C _I =O	/	168.7	/	H ₂ , H _{2I} , H _{6I}
C _{II} =O	/	169.2	/	H _{2II} , H _{6II}

(S)-231**2-Nitrobenzyl 4,6-[(R)-phenylmethylene]cyclic 2,3-[4,4',6,6'-tetrakis(hydroxy)-5,5'-dibenzyloxy-1,1'-(S)-biphenyl-2,2'-dicarboxylate]-β-D-Glucopyranoside**C₄₈H₃₉NO₁₆

MW = 885,82 Da

No CAS

To a stirred solution of CuCl₂ (23 mg, 0.169 mmol, 5 eq) in anhydrous MeOH (1 mL), *n*-butylamine (67 μL, 0.680 mmol, 20 eq) was added at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes. To this blue solution, a solution of **210a** (30 mg, 0.034 mmol, 1 eq) in anhydrous MeOH (1.2 mL) was added and the mixture was stirred for 30 minutes. Addition of 0.5M aqueous solution of HCl (5 mL) quenched the reaction. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The organic layer was successively washed with H₂O (15 mL) and brine (15 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (6:4 PET:AcOEt) gave an inseparable mixture of wanted product (S)-**231** and starting material **210a** (1:0.25, evaluated by ¹H NMR) as a pale brown foam (30 mg).

R_f = 0.25 (1:1 PET:EtOAc) only one spot is seen by TLC

A pure sample of (S)-**231** could not be separated from **210a** : only assignable peaks from the mixture are listed.

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 3.81 (dt, J = 4.7, 9.5 Hz, 1H, H₅), 3.90-4.14 (m, 2H, H₄/H₆), 4.40 (dd, J = 4.7, 10.2 Hz, 1H, H₆), 5.00 (t, J = 8.6 Hz, 1H, H₂), 5.13-5.17 (m, 1H, H₁), 5.16 (s, 2H, H₈), 5.17 (s, 2H, H₈), 5.25 (s, 2H, H₇), 5.35 (t, J = 9.6 Hz, 1H, H₃), 5.76 (s, 1H, H₉), 6.56 (s, 1H, H_{6II}), 6.71 (s, 1H, H_{2I}), 7.31-7.56 (m, 17H, H_{2III}/H_{3III}/H_{4III}/H_{2IV}/H_{3IV}/H_{4IV}/H_{3V}), 7.81-7.89 (m, 1H, H_{2V}/H_{4V}), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H_{5V})

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 169.0 (C_{II}=O), 168.4 (C_I=O), 150.4/150.4/150.3 (C_{3I}/C_{5I}/C_{3II}/C_{5II}), 148.8 (C_{6V}), 138.7/138.7 (C_{1III}), 138.6 (C_{1IV}), 136.9/136.8 (C_{4I}/C_{4II}), 134.6 (C_{1V}), 134.3 (C_{4V}), 131.1/130.9 (C_{1I}/C_{1II}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.3 (C_{2IV}/C_{3IV}), 125.5 (C_{5V}), 114.3/114.1 (C_{2III}/C_{6I}), 107.0/106.9 (C_{2I}/C_{6II}), 102.3 (C₉), 100.8 (C₁), 78.2 (C₄), 76.9 (C₂), 76.4 (C₃), 74.8 (C₈), 69.0 (C₆), 68.6 (C₇), 67.8 (C₅)

Mass spectrometry analyses have been done to assure the presence of (S)-**231** in the mixture and only peaks corresponding to (S)-**231** are listed

ESIMS *m/z* (%) 1769 [2M-H]⁻ (30), 884 [M-H]⁻ (100)

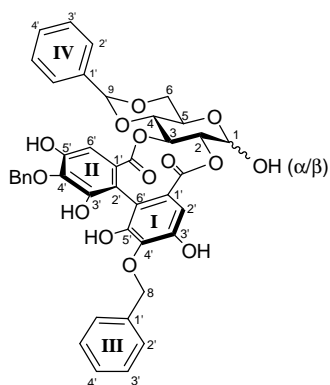
HRMS calcd for C₄₈H₃₉NO₁₆Na [M+Na]⁺ 908.2167, found 908.2209

position	δ_H (mult., J in Hz)	δ_C (mult.)	HMQC	HMBC
Glucose				
1	5.13-5.17 (m)	100.8	C ₁	H ₇ , H ₂ , C ₇
2	5.00 (t, 8.6)	76.9	C ₂	H ₃ , C ₁ , C ₃ , C _I =O
3	5.35 (t, 9.6)	76.4	C ₃	H ₂ , H ₄ , C ₄ , C _{II} =O
4	3.90-4.14 (m)	78.2	C ₄	H ₉ , C ₃
5	3.81 (dt, 4.7, 9.5)	67.8	C ₅	/
6	4.90-4.14 (m) 4.40 (dd, 4.7, 10.2)	69.0	C ₆	H ₉
Aromatic I & II, α and β				
1' _I	/	130.9, 131.1	/	/
1' _{II}	/		/	
2' _I	6.71 (s)	106.9, 107.0	C _{2'I} , C _{6'II}	C _{6'I} , C _{4'I} , C _{3'I} , C _I =O
6' _{II}	6.56 (s)			C _{2'II} , C _{4'II} , C _{5'II} , C _{II} =O
2' _{II}	/	114.1, 114.3	/	H _{6'II}
6' _I	/		/	H _{2'I}
3' _I	/		/	H _{2'I}
5' _I	/	150.3, 150.4, 150.4	/	
3' _{II}	/		/	H _{6'II}
5' _{II}	/		/	
4' _I	/	136.8, 136.9	/	H _{2'I} , H _{6'II}
4' _{II}	/		/	
Benzyl III				
8	5.16 (s), 5.17 (s)	74.8	C ₈	CH _{Ar} , C _{1'III} , H _{Ar}
1' _{III}	/	138.7, 138.7	/	H _{Ar} , H ₈
2' _{III}	7.31-7.56 (m)	CH _{Ar}		
3' _{III}	7.31-7.56 (m)	CH _{Ar}	CH _{Ar}	CH _{Ar} , H _{Ar}
4' _{III}	7.31-7.56 (m)	CH _{Ar}		
Benzylidene IV				
9	5.76 (s)	102.3	C ₉	C ₄ , C ₆ , C _{2'IV} , C _{3'IV}
1' _{IV}	/	138.6	/	H _{Ar}
2' _{IV}	7.31-7.56 (m)	127.3	C _{2'IV}	
3' _{IV}	7.31-7.56 (m)		C _{3'IV}	CH _{Ar} , H _{Ar} , H ₉ , C _{1'IV}
4' _{IV}	7.31-7.56 (m)	CH _{Ar}	C _{4'IV}	
Nitrobenzyl V				
7	5.25 (s)	68.6	C ₇	H ₁ , C ₁ , CH _{Ar} , C _{1'V} , C _{6'V}
1' _V	/	134.6	/	H _{2'V}
2' _V	7.81-7.89 (m)	CH _{Ar}		C _{1'V}
3' _V	7.31-7.56 (m)	CH _{Ar}	CH _{Ar}	H _{4'V} , CH _{Ar}
4' _V	7.81-7.89 (m)	134.3		CH _{Ar} , C _{5'V}
5' _V	8.11 (d, 8.9)	125.5	C _{5'V}	H _{4'V} , C _{4'V} , C _{6'V}
6' _V	/	148.8	/	H _{5'V} , H ₇
Carbonyl				
C _I =O	/	168.4	/	H _{2'I} , H ₂
C _{II} =O	/	169.0	/	H _{6'II} , H ₃

(CH_{Ar} : 128.7, 128.9, 129.0, 129.3, 129.3, 129.7, 129.8)

(S)-232

4,6-[(R)-phenylmethylene]cyclic 2,3-[4,4',6,6'-tetrakis(hydroxy)-5,5'-dibenzoyloxy-1,1'-(S)-biphenyl-2,2'-dicarboxylate]- α,β -D-Glucopyranose

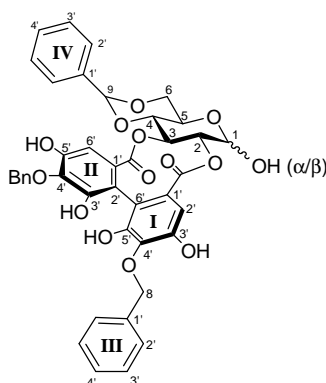


$$C_{41}H_{34}O_{14}$$

$$MW = 750,70 \text{ Da}$$

$$\text{No CAS}$$

To a stirred solution of CuCl_2 (179 mg, 1.33 mmol, 5 eq) in dry MeOH (3 mL), *n*-butylamine (525 μL , 5.30 mmol, 20 eq) was added at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes. To this blue solution, a solution of **210c** (200 mg, 0.265 mmol, 1 eq) in dry MeOH (3 mL) was added and the mixture was stirred for 45 minutes. Addition of 0.5M aqueous solution of HCl (5 mL) quenched the reaction. The mixture was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The organic layer was successively washed with H_2O (15 mL) and brine (15 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography (1:1 PET:EtOAc) to give (S)-**232** (1:1 mixture of α and β anomers) as a brown powder (107 mg, 54%).



m.p. 165-166°C

R_f = 0.38 (2:3 PET:EtOAc) only one product is seen by TLC

IR (neat) ν_{max} 3480, 2954, 2863, 1750, 1455, 1369, 1184, 1096 cm^{-1}

ESIMS m/z (%) 1499 [2M-H]⁻ (46), 749 [M-H]⁻ (100)

HRMS calcd for C₄₁H₃₃O₁₄ [M-H]⁻ 749.1870, found 749.1873

A pure sample of α -(S)-**232** or β -(S)-**232** could not be separated, and only assignable peaks from the mixture are listed.

¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 3.73 (dt, *J* = 4.7, 9.5 Hz, 1H, H_{5 β}), 3.88 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_{6 β} or H_{6 α}), 3.89 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H_{6 β} or H_{6 α}), 3.98 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H_{4 β}), 4.00 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H_{4 α}), 4.16 (dd, *J* = 4.7, 9.6 Hz, 1H, H_{5 α}), 4.22-4.27 (m, 1H, H_{6 α}), 4.33 (dd, *J* = 4.8, 10.1 Hz, 1H, H_{6 β}), 4.85 (dd, *J* = 8.2, 9.2 Hz, 1H, H_{2 β}), 5.07 (dd, *J* = 3.6, 9.3 Hz, 1H, H_{2 α}), 5.12-5.21 (m, 1H, H_{1 β}), 5.15 (s, 4H, H_{8 α} /H_{8 β}), 5.17 (s, 4H, H_{8 α} /H_{8 β}), 5.30 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_{3 β}), 5.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_{1 α}), 5.55 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_{3 α}), 5.74 (s, 2H, H_{9 α} /H_{9 β}), 6.55 (s, 1H, H_{2' β} or H_{6' β}), 6.56 (s, 1H, H_{2' β} or H_{6' β}), 6.58 (s, 1H, H_{2' α} or H_{6' α}), 6.58 (s, 1H, H_{2' α} or H_{6' α}), 7.29-7.56 (m, 30H, H_{2' III} /H_{3' III} /H_{4' III} /H_{2' IV} /H_{3' IV} /H_{4' IV})

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 169.0/168.9 (C_{1 β} =O/C_{11 β} =O), 168.7/168.5 (C_{1 α} =O/C_{11 α} =O), 150.4/150.3/150.2/150.1/150.1 (C_{3' I} /C_{3' II} /C_{5' I} /C_{5' II}), 138.7 (C_{4' I} /C_{4' II}), 131.3/131.1/131.1/131.0 (C_{1' III}), 138.6 (C_{1' IV}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.3/127.3 (C_{2' IV} /C_{3' IV}), 136.8/136.8/136.7 (C_{1' I} /C_{1' II}), 114.0/114.0/113.9/113.8 (C_{2' II} /C_{6' I}), 107.1/107.1/106.9/106.8 (C_{2' I} /C_{6' II}), 102.4 (C_{9 β}), 102.2 (C_{9 α}), 95.6 (C_{1 β}), 92.4 (C_{1 α}), 79.1 (C_{4 α}), 78.4 (C_{4 β}), 78.4 (C_{2 β}), 76.6 (C_{3 β}), 75.6 (C_{2 α}), 74.8 (C_{8 α} /C_{8 β}), 74.2 (C_{3 α}), 69.5 (C_{6 α}), 69.2 (C_{6 β}), 67.7 (C_{5 β}), 63.7 (C_{5 α})

position	δ_H (mult., J in Hz)	δ_C (mult.)	HMQC	HMBC
Glucose				
1 α	5.50 (d, 3.2)	92.4	C _{1α}	/
1 β	5.12-5.21 (m)	95.6	C _{1β}	H _{2β} , H _{3β} , H _{5β}
2 α	5.07 (dd, 3.6, 9.3)	75.6	C _{2α}	H _{3α} , C _{3α} , C _{I=O} (α)
2 β	4.85 (dd, 8.2, 9.2)	78.4	C _{2β}	H _{3β} , C _{3β} , C _{I=O} (β)
3 α	5.55 (t, 9.6)	74.2	C _{3α}	H _{2α} , H _{6α} , H _{4α} , C _{2α} , C _{4α} , C _{II=O} (α)
3 β	5.30 (t, 9.6)	76.6	C _{3β}	H _{2β} , H _{4β} , C _{2β} , C _{4β} , C _{1β} , C _{II=O} (β)
4 α	4.00 (t, 9.4)	79.1	C _{4α}	H _{8α} , H _{3α} , H _{6α} , H _{5α} , C _{5α} , C _{3α}
4 β	3.98 (t, 9.4)	78.4	C _{4β}	H _{8β} , H _{3β} , H _{6β} , H _{5β} , C _{5β} , C _{3β}
5 α	4.16 (dd, 4.7, 9.6)	63.7	C _{5α}	H _{6α} , H _{4α} , C _{4α}
5 β	3.73 (dt, 4.7, 9.5)	67.7	C _{5β}	H _{6β} , H _{4β} , C _{4β}
6 α	4.22-4.27 (m)	69.5	C _{6α}	H _{8α} , H _{4α} , C _{5α} , C _{4α} , C _{3α} , C _{8α}
6 α et 6 β	3.88 (t, 9.6) 3.89 (t, 10.1)			
6 β	4.33 (dd, 4.8, 10.1)	69.2	C _{6β}	H _{8β} , H _{4β} , C _{4β} , C _{5β} , C _{8β}
Aromatic I & II, α and β				
1' _I	/	136.7, 136.8, 136.8	/	H _{2'I}
1' _{II}	/		/	H _{6'II}
2' _I	α : 6.58 (s), 6.58 (s) β : 6.55 (s), 6.56 (s)	106.8, 106.9, 107.0, 107.1	C _{2'I} C _{6'II}	C _{2'II} , C _{6'I} , C _{1'I} , C _{1'II} , C _{3'I} , C _{3'II} , C _{5'I} , C _{5'II} , C _{I et II=O}
6' _{II}				C _{2'II} , C _{4'II} , C _{5'II} , C _{II=O}
2' _{II}	/	113.8, 113.9,	/	H _{2'II} , H _{6'II}
6' _I	/	114.0, 114.0	/	H _{2'I}
3' _I	/		/	
3' _{II}	/	150.1, 150.1, 150.2,	/	H _{2'II} , H _{6'II}
5' _I	/	150.3, 150.4	/	
5' _{II}	/		/	H _{6'II}
4' _I	/		/	
4' _{II}	/	138.7	/	H ₈ , H _{2'II} , H _{6'II}
Benzyl III				
8	5.15 (s), 5.17 (s)	74.8	C _{8I} , C _{8II}	H _{Ar} , CH _{Ar} , C _{4'I} , C _{4'II} , C _{1'III}
1' _{III}	/	131.0, 131.1, 131.1, 131.3	/	H _{Ar} , H ₈
2' _{III}	7.29-7.56 (m)	CH _{Ar}	C _{2'III}	
3' _{III}	7.29-7.56 (m)	CH _{Ar}		H _{Ar} , H ₈ , C ₈ , CH _{Ar} , C _{1'III}
4' _{III}	7.29-7.56 (m)	CH _{Ar}		
Benzylidene IV				
9 α	5.74 (s)	102.2	C _{9α}	H _{Ar} , H _{6α} , C _{6α} , C _{4α} , C _{1TV} , C _{2TV} , C _{3TV}
9 β		102.4	C _{9β}	H _{Ar} , H _{6β} , C _{6β} , C _{4β} , C _{1TV} , C _{2TV} , C _{3TV}
1' _{IV}	/		/	
2' _{IV}	7.29-7.56 (m)	138.6	C _{2TV}	
3' _{IV}	7.29-7.56 (m)		C _{3TV}	H ₈ , H _{Ar}
4' _{IV}	7.29-7.56 (m)	CH _{Ar}	C _{4TV}	
Carbonyl				
C _{I & II=O} (α)	/	168.5, 168.7	/	H _{2'II} , H _{6'II} , H _{3α} , H _{2α}
C _{I & II=O} (β)	/	168.9, 169.0	/	H _{2'II} , H _{6'II} , H _{3β} , H _{2β}

(CH_{Ar} : 128.7, 128.9, 129.0, 129.2, 129.2, 129.8)

V.3.4. Etape de C-arylglicosidation

Les spectres ^1H et ^{13}C des épimères majoritaires **233 β** et **234 β** sont présentés en annexe 2. Les composés **233 α** et **233 β** ayant été obtenus dans le cadre du travail de thèse de Anna Natangelo, ils ne sont pas caractérisés dans ce manuscrit.

234β	
	$\text{C}_{41}\text{H}_{34}\text{O}_{14}$ MW = 750,70 Da No CAS
<p>A solution of (<i>S</i>)-232 (12 mg, 0.016 mmol) in phosphate buffer 0.2 M at pH = 7.5 (800 μL) and MeOH (800 μL) was stirred at 50°C for 2 hours and 30 minutes. The reaction was followed by analytic HPLC (reverse phase, $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$). The mixture was then acidified to pH = 3 with aqueous solution of HCl (2M) and the excess of MeOH was evaporated. The reaction mixture was then purified by preparative HPLC (microsorb C18 250 x 41.4 mm; solvent A: $\text{H}_2\text{O}+0.1\%$ HCOOH, solvent B: $\text{MeCN}+0.1\%$HCOOH; method: 40-100% of B in 20 min, 20 mL/min) to give 234β as a white solid (3 mg, 25%). The crude can also be purified with solvent B = $\text{MeOH}+0.1\%$ HCOOH with a method 40-100% B in 40 min for a better separation.</p>	
<p>m.p. 203°C (decomposition)</p> <p>R_f = 5.9 min [HPLC, Column : Pursuit 3 C18 (150 x 4,6 mm), Solvents : A : $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ HCOOH, B : $\text{MeCN} + 0.1\%$ HCOOH, Méthod : gradient 40 to 100% B in 10 min, Flow : 1mL/min, UV : 280nm]</p> <p>$[\alpha]_D^{21}$ = +16.7° (c = 0.54, acetone)</p> <p>IR (neat) ν_{max} 1719, 1628, 1456, 1376, 1215, 1179, 1161, 1110, 1073, 750, 701 cm^{-1}</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, acetone-d_6) δ 3.60-3.69 (m, 1H, H_6), 3.73 (dt, J = 4.8, 9.4 Hz, 1H, H_5), 3.95 (dd, J = 3.0, 8.9 Hz, 1H, H_4), 4.22 (dd, J = 4.7, 10.0 Hz, 1H, H_6), 4.79 (t, J = 2.9 Hz, 1H, H_3), 4.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_1), 5.07-5.23 (m, 5H, H_2/H_8), 5.65 (s, 1H, H_7), 6.47 (s, 1H, $\text{H}_{6\text{II}}$), 7.31-7.58 (m, 15H, $\text{H}_{2\text{III}}/\text{H}_{3\text{III}}/\text{H}_{4\text{III}}/\text{H}_{2\text{IV}}/\text{H}_{3\text{IV}}/\text{H}_{4\text{IV}}$)</p> <p>$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, acetone-d_6) δ 170.4 ($\text{C}_{\text{II}}=\text{O}$), 164.4 ($\text{C}_{\text{I}}=\text{O}$), 151.9 ($\text{C}_{5\text{I}}$), 151.0 ($\text{C}_{5\text{II}}$), 149.6/149.5 ($\text{C}_{3\text{I}}/\text{C}_{3\text{II}}$), 139.1/138.8/138.4 ($\text{C}_{1\text{III}}/\text{C}_{1\text{IV}}$), 138.0 ($\text{C}_{4\text{I}}$), 135.8 ($\text{C}_{4\text{II}}$), 132.6 ($\text{C}_{1\text{I}}/\text{C}_{1\text{II}}$), 129.4/129.3/129.1/129.0/128.8/128.8/128.6 ($\text{C}_{4\text{III}}/\text{C}_{2\text{IV}}/\text{C}_{3\text{IV}}/\text{C}_{4\text{IV}}$), 127.1 ($\text{C}_{2\text{III}}/\text{C}_{3\text{III}}$), 118.3 ($\text{C}_{2\text{I}}$), 116.0/115.6 ($\text{C}_{2\text{II}}/\text{C}_{6\text{I}}$), 105.3 ($\text{C}_{6\text{II}}$), 101.7 ($\text{C}_7$), 83.2 ($\text{C}_4$), 80.2 ($\text{C}_2$), 75.2($\text{C}_8$), 74.8 ($\text{C}_8$), 72.4 ($\text{C}_3$), 71.6 ($\text{C}_6$), 65.5 ($\text{C}_1$), 62.4 ($\text{C}_5$)</p> <p>ESIMS m/z (%) 1499 [$2\text{M}-\text{H}$]$^-$ (5), 749 [$\text{M}-\text{H}$]$^-$ (100)</p>	

position	δ_H (mult., J in Hz)	δ_C (mult.)	HMQC	HMBC	ROESY
Glucose					
1	4.87 (d, 2.1)	65.5	C ₁	H ₂ (wk), H ₃ , C ₂ , C _{2T} , C _{3T}	H ₄ , H ₅ (wk)
2	5.07-5.23 (m)	80.2	C ₂	H ₁ , C ₁ , C ₄ , C _{2T} , C _{1=O}	H ₄ (very st), H ₅
3	4.79 (t, 2.9)	72.4	C ₃	C ₁ , C ₂ , C _{II=O}	H ₄ (wk), H ₅
4	3.95 (dd, 3.0, 8.9)	83.2	C ₄	H ₂ , H ₅ , H ₆ , H ₇ , C ₅	H ₁ (wk), H ₂ (st), H ₃ (wk), H ₇ (st)
5	3.73 (dt, 4.8, 9.4)	62.4	C ₅	H ₄ , H ₆ , H ₇ (wk), C ₄ , C ₆	H ₂ , H ₃ , H ₆ (st), H ₇ (st)
6	3.60-3.69 (m) 4.22 (dd, 4.7, 10.0)	71.6	C ₆	H ₇ , H ₅ , C ₄ , C ₅	H ₄ (very st), H ₅ (st), H ₆ (very st), H ₇ (st)
Aromatic I & II					
1' _I	/	132.6	/	/	/
1' _{II}	/	/	/	/	/
2' _I	/	118.3	/	H ₁ , H ₂	/
2' _{II}	/	115.6 or 116.0	/	H _{6TII}	/
3' _I	/	149.5/149.6	/	H ₁	/
3' _{II}	/	/	/	H _{6TII}	/
4' _I	/	138.0	/	H ₈	/
4' _{II}	/	135.8	/	H _{6TII} , H ₈	/
5' _I	/	151.9	/	/	/
5' _{II}	/	151.0	/	H _{6TII}	/
6' _I	/	115.6 or 116.0	/	/	/
6' _{II}	6.47 (s)	105.3	C _{6TII}	C _{2TII} , C _{3TII} , C _{4TII} , C _{5TII} , C _{II=O}	/
Benzylidene III					
7	5.65 (s)	101.7	C ₇	H ₆ , H _{Ar} , C ₄ , C ₆ , C _{2TIII} , C _{3TIII}	H ₄ (st), H ₅ , H ₆ (st)
1' _{III}	/	138.4/138.8/13 9.1	/	H ₇ (very wk), H _{Ar}	/
2' _{III}	7.31-7.58 (m)	127.1	CH _{Ar}	/	/
3' _{III}	7.31-7.58 (m)	/	CH _{Ar}	H ₇ , H _{Ar} , C ₇ , CH _{Ar} , C _{1TIII}	/
4' _{III}	7.31-7.58 (m)	CH _{Ar}	CH _{Ar}	/	/
Benzyl IV					
8	5.07-5.23 (m)	74.8/75.2	C ₈	H _{Ar} , CH _{Ar} , C _{4T} , C _{4TII} , C _{1TV}	H _{Ar} (wk)
1' _{IV}	/	138.4/138.8/13 9.1	/	H ₈ , H _{Ar}	/
2' _{IV}	7.31-7.58 (m)	CH _{Ar}	CH _{Ar}	/	/
3' _{IV}	7.31-7.58 (m)	CH _{Ar}	CH _{Ar}	H ₈ , H _{Ar} , C ₈ , CH _{Ar}	/
4' _{IV}	7.31-7.58 (m)	CH _{Ar}	CH _{Ar}	/	/
Carbonyl					
C _{I=O}	/	164.4	/	H ₂	/
C _{II=O}	/	170.4	/	H ₃ , H _{6TII}	/

(CH_{Ar} : 128.6, 128.8, 128.8, 129.0, 129.1, 129.3, 129.4)

Références bibliographiques

- (1) Wöhler, F. On the artificial production of urea. *Annalen der Physik und Chemie* **1828**, *88*.
- (2) Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. The total synthesis of strychnine. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 18, 4749-4751.
- (3) Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The logic of chemical synthesis*; Wiley Interscience Ed.: New York, **1989**.
- (4) Murray, N. J.; Williamson, M. P.; Lilley, T. H.; Haslam, E. Study of the interaction between salivary proline-rich proteins and a polyphenol by ¹H-NMR spectroscopy. *Eur. J. Biochem.* **1994**, *219*, 3, 923-935.
- (5) Hagerman, A. E.; Butler, L. G. The specificity of proanthocyanidin-protein interactions. *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 9, 4494-4497.
- (6) Haslam, E. Vegetable tannins - Lessons of a phytochemical lifetime. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 22-24, 2713-2721.
- (7) Okuda, T.; Yoshida, T.; Mori, K.; Hatano, T. Tannins of medicinal plants and drugs. *Heterocycles* **1981**, *15*, 1323-1348.
- (8) Palombo, E. A. Phytochemicals from traditional medicinal plants used in the treatment of diarrhoea: modes of action and effects on intestinal function. *Phytotherapy Research* **2006**, *20*, 9, 717-724.
- (9) Haslam, E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 2, 205-215.
- (10) Hagerman, A. E.; Riedl, K. M.; Rice, R. E. Tannins as biological antioxidants. In *Plant polyphenols 2: chemistry, biology, pharmacology, ecology*; Gross, G. G. Ed.; Kluwer Academic / Plenum Publishers: New York, **1999**; pp 495-505.
- (11) Lee, K. W.; Kim, Y. J.; Lee, H. J.; Lee, C. Y. Cocoa has more phenolic phytochemicals and a higher antioxidant capacity than teas and red wine. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 25, 7292-7295.
- (12) Richelle, M.; Tavazzi, I.; Offord, E. Comparison of the antioxidant activity of commonly consumed polyphenolic beverages (coffee, cocoa, and tea) prepared per cup serving. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 7, 3438-3442.
- (13) Carando, S.; Teissedre, P.-L. Tannins as biological antioxidants. In *Plant polyphenols 2: chemistry, biology, pharmacology, ecology*; Gross, G. G. Ed.; Kluwer Academic / Plenum Publishers: New York, **1999**; pp 725-737.
- (14) Kashiwada, Y.; Nonaka, G.-I.; Nishioka, I.; Lee, K. J.-H.; Bori, I.; Fukushima, Y.; Bastow, K. F., Lee, K.-H. Tannins as potent inhibitors of DNA topoisomerase II *in vitro*. *J. Pharm. Sci.* **1993**, *82*, 5, 487-492.
- (15) Okuda, T. Systematics and health effects of chemically distinct tannins in medicinal plants. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 17, 2012-2031.
- (16) Yang, L. L.; Wang, C. C.; Yen, K. Y.; Yoshida, T.; Hatano, T.; Okuda, T. Antitumor activities of ellagitannins on tumor cell lines. In *Plant polyphenols 2: chemistry, biology, pharmacology, ecology*; Gross, G. G. Ed.; Kluwer Academic / Plenum Publishers: New York, **1999**; pp 615-628.
- (17) Okuda, T. Ellagitannins renewed the concept of tannins. In *Chemistry and biology of ellagitannins. An underestimated class of bioactive plant polyphenols.*; Quideau, S. Ed.; World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.: Singapore, **2008**; pp 1-54.
- (18) Scalbert, A. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 12, 3875-3883.
- (19) Santos-Buelga, C.; Scalbert, A. Proanthocyanidins and tannin-like compounds - nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. *J. Sci. Food Agric.* **2000**, *80*, 7, 1094-1117.

- (20) Scalbert, A.; Williamson, G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *Journal of Nutrition* **2000**, *130*, 8, 2073-2085.
- (21) Fischer, E. Synthesis of depsides, lichen substances and tannins. *J. Am. Chem. Soc.* **1914**, *36*, 6, 1170-1201.
- (22) Karrer, P.; Salomon, H. R.; Peyer, J. Tannins. II. Chinese tannin. *Helv. Chim. Acta* **1923**, *6*, 3-37.
- (23) Karrer, P.; Widmer, R.; Staub, M. Tannins. III. Turkish tannin. *Liebigs Ann. Chem.* **1923**, *433*, 288-305.
- (24) Freudenberg, K. Polycondensation in the formation of catechol tannins and lignin. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1958**, *29*, 120, 433-439.
- (25) Schmidt, O. T.; Mayer, W. Natürliche gerbstoffe. *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 103-115.
- (26) Creasy, L. L.; Swain, T. Structure of condensed tannins. *Nature* **1965**, *208*, 5006, 151-153.
- (27) Goldstein, J. L.; Swain, T. Inhibition of enzymes by tannins. *Phytochemistry* **1965**, *4*, 1, 185-192.
- (28) Bate-Smith, E. C. Detection and determination of ellagitannins. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 3, 1153-1156.
- (29) Haslam, E.; Cai, Y. Plant polyphenols (vegetable tannins): gallic acid metabolism. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 41-66.
- (30) Gupta, R. K.; Al-Shafi, S. M. K.; Layden, K.; Haslam, E. The metabolism of gallic acid and hexahydroxydiphenic acid in plants. Part 2. Esters of (*S*)-hexahydroxydiphenic acid with D-glucopyranose (⁴C₁). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2525-2534.
- (31) Haddock, E. A.; Gupta, R. K.; Haslam, E. The metabolism of gallic acid and hexahydroxydiphenic acid in plants. Part 3. Esters of (*R*)- and (*S*)-hexahydroxydiphenic acid and dehydrohexahydroxydiphenic acid with D-glucopyranose (¹C₄ and related conformations). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2535-2545.
- (32) Okuda, T.; Yoshida, T.; Hatano, T.; Yazaki, K.; Ashida, M. Ellagitannins of the *Casuarinaceae*, *Stachyuraceae*, and *Myrtaceae*. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 12, 2871-2874.
- (33) Okuda, T.; Yoshida, T.; Hatano, T. Oligomeric hydrolysable tannins, a new class of plant polyphenols. *Heterocycles* **1990**, *30*, 2, 1195-1218.
- (34) Okuda, T.; Yoshida, T.; Hatano, T. Classification of oligomeric hydrolysable tannins and specificity of their occurrence in plants. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 3, 507-521.
- (35) Okuda, T.; Yoshida, T.; Hatano, T. Hydrolyzable tannins and related polyphenols. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* **1995**, *66*, 1-117.
- (36) Okuda, T.; Yoshida, T.; Hatano, T. Correlation of oxidative transformations of hydrolysable tannins and plant evolution. *Phytochemistry* **2000**, *55*, 6, 513-529.
- (37) Nonaka, G.-I.; Ishimatsu, M.; Ageta, M.; Nishioka, I. Tannins and related compounds. LXXVI. Isolation and characterization of cercidinins A and B and cuspinin, unusual 2,3-(*R*)-hexahydroxydiphenoyl glucoses from *Cercidiphyllum japonicum* and *Castanopsis cuspidata* var. *sieboldii*. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1, 50-53.
- (38) Saijo, R.; Nonaka, G.-I.; Nishioka, I. Tannins and related compounds. LXXXIV. Isolation and characterization of five new hydrolyzable tannins from the bark of *Mallotus japonicus*. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 8, 2063-2070.
- (39) Ishimatsu, M.; Tanaka, T.; Nonaka, G.-I.; Nishioka, I.; Nishizawa, M.; Yamagishi, T. Tannins and related compounds. LXXV. Isolation and characterization of novel diastereoisomeric ellagitannins, nupharins A and B, and their homologs from *Nuphar japonicum* DC. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1, 129-134.

- (40) Lin, J. H.; Nonaka, G.-I.; Nishioka, I. Tannins and related compounds. XCIV. Isolation and characterization of seven new hydrolyzable tannins from the leaves of *Macaranga tanarius* (L.) Muell. et Arg. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 5, 1218-1223.
- (41) Nonaka, G.-I.; Sakai, T.; Tanaka, T.; Mihashi, K.; Nishioka, I. Tannins and related compounds. XCVII. Structure revision of *C*-glycosidic ellagitannins, castalagin, vescalagin, casuarinin and stachyurin, and related hydrolyzable tannins. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 8, 2151-2156.
- (42) Ahmed, A. F.; Yoshida, T.; Okuda, T. Tannins of *Tamaricaceous* plants. V. New dimeric, trimeric and tetrameric ellagitannins from *Reaumuria hirtella*. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2, 246-253.
- (43) Hatano, T.; Han, L.; Taniguchi, S.; Singu, T.; Okuda, T.; Yoshida, T. Camelliatannins C and E, new complex tannins from *Camellia japonica* leaves. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 10, 1629-1633.
- (44) Quideau, S. Plant "polyphenolic" small molecules can induce a calorie restriction-mimetic life-span extension by activating sirtuins: will "polyphenols" someday be used as chemotherapeutic drugs in western medicine? *ChemBioChem* **2004**, *5*, 4, 427-430.
- (45) Quideau, S. Why bother with polyphenols? *Polyphenols Actualités* **2006**, *24*, 10-14.
- (46) Khanbabaee, K.; Ree, T. Tannins : classification and definition. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 641-649.
- (47) Haslam, E. Natural proanthocyanidins. In *The Flavonoids*; Harborne, J. B., Mabry, T. J., Mabry, H. Ed.; Chapman and Hall: London, **1975**; pp 505-560.
- (48) Porter, L. J. Tannins. In *Methods in plant biochemistry, Vol 1, Plant Phenolics*; Dey, P. M., Harborne, J. B. Ed.; Harcourt Brace Jovanovich: London, **1989**; pp 389-419.
- (49) Lampire, O.; Mila, I.; Raminosa, M.; Michon, V.; Du Penhoat, C. H.; Faucheur, N.; Laprevote, O.; Scalbert, A. Polyphenols isolated from the bark of *Castanea sativa* Mill. Chemical structures and auto-association. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 2, 623-631.
- (50) Lin, T.-C.; Hsu, F.-L. Tannins and related compounds from *Terminalia arborea*. *The Chinese Pharmaceutical Journal* **1996**, *48*, 2, 167-175.
- (51) Nonaka, G.-I.; Morimoto, S.; Nishioka, I. Elaeocarpusin, a prototype of geraniin from *Geranium thunbergii*. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2, 941-943.
- (52) Gross, G. G. Biosynthesis of hydrozylable tannins. In *Comprehensive natural products chemistry. Carbohydrates and their derivatives including tannins, cellulose, and related lignins*; Pinto, B. M. Ed.; Elsevier: Oxford, **1999**; pp 799-826.
- (53) Nishizawa, M.; Yamagishi, T.; Nonaka, G.-I.; Nishioka, I. Tannins and related compounds. Part 5. Isolation and characterization of polygalloylglucoses from chinese gallotannin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2963-2968.
- (54) Nishizawa, M.; Yamagishi, T.; Nonaka, G.-I.; Nishioka, I. Tannins and related compounds. Part 9. Isolation and characterization of polygalloylglucoses from turkish galls (*Quercus infectoria*). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 961-965.
- (55) Glombitza, K. W.; Gerstberger, G. Phlorotannins with dibenzodioxin structural elements from the brown alga *Eisenia arborea*. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 3, 543-551.
- (56) Niemetz, R.; Gross, G. G. Enzymology of gallotannin and ellagitannin biosynthesis. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 17, 2001-2011.
- (57) Zhang, Y.-J.; Abe, T.; Tanaka, T.; Yang, C.-R.; Kouno, I. Phyllanemblinins A-F, new ellagitannins from *Phyllanthus emblica*. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 12, 1527-1532.
- (58) Quideau, S.; Jourdes, M.; Lefeuvre, D.; Pardon, P.; Saucier, C.; Teissedre, P.-L.; Glories, Y. Ellagitannins - An underestimated class of plant polyphenols: chemical reactivity of *C*-glucosidic ellagitannins in relation to wine chemistry and biological activity. In *Recent*

- Advances in Polyphenol Research*; Santos-Buelga, C., Escribano-Bailon, M. T., Lattanzio, V. Ed.; Wiley-Blackwell Publishing: Oxford, **2009**; pp X-X, in press.
- (59) Wilkins, C. K.; Bohm, B. A. Ellagitannins from *Tellima grandiflora*. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 211.
- (60) Okuda, T.; Yoshida, T.; Ashida, M.; Yazaki, K. Tannins of *Casuarina* and *Stachyurus* species. Part 1. Structures of pedunculagin, casuarictin, strictinin, casuarinin, casuariin, and stachyurin. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1765-1772.
- (61) Okuda, T.; Yoshida, T.; Kuwahara, M.; Memon, M. U.; Shingu, T. Structures of potentillin, agrimonic acids A and B, and agrimoniin, a dimeric ellagitannin. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 6, 2165.
- (62) Okuda, T.; Yoshida, T.; Kuwahara, M.; Memon, M. U.; Shingu, T. Agrimoniin and potentillin, ellagitannin dimer and monomer having α -glucose core. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 163.
- (63) Okuda, T.; Yoshida, T.; Hatano, T. Hydrated stereostructure and equilibration of geraniin. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 9-14.
- (64) Okuda, T.; Yoshida, T.; Hatano, T.; Ikeda, Y.; Shingu, T.; Inoue, T. Constituents of *Geranium thunbergii* SIEB. et ZUCC. XIII. Isolation of water-soluble tannins by centrifugal partition chromatography, and biomimetic synthesis of elaeocarpusin. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 10, 4075-4082.
- (65) Tanaka, T.; Nonaka, G.-I.; Nishioka, I.; Miyahara, K.; Kawasaki, T. Isolation and structure elucidation of elaeocarpusin, a novel ellagitannin from *Elaeocarpus sylvestris* var. *ellipticus*. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 369-376.
- (66) Okuda, T.; Yoshida, T.; Ashida, M.; Yazaki, K. Casuariin, stachyurin and strictinin, new ellagitannins from *Casuarina stricta* and *Stachyurus praecox*. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2, 766-769.
- (67) Mayer, W.; Gabler, W.; Riester, A.; Korger, H. Über die gerbstoffe aus dem holz der edelkastanie und der eiche, II. Die isolierung von castalagin, vescalagin, castalin und vescalin. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *707*, 177-181.
- (68) Mayer, W.; Seitz, H.; Jochims, J. C. Die struktur des castalagin. *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *721*, 186-193.
- (69) Mayer, W.; Seitz, H.; Jochims, J. C.; Schauerte, K.; Schilling, G. Struktur des vescalagin. *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *751*, 60-68.
- (70) Mayer, W.; Kuhlmann, F.; Schilling, G. Über die gerbstoffe aus dem holz der edelkastanie und der eiche, IV. Die struktur des vescalin. *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *747*, 51-59.
- (71) Mayer, W.; Einwiller, A.; Jochims, J.-C. Über die gerbstoffe aus dem holz der edelkastanie und der eiche, III. Die struktur des castalin. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *707*, 182-189.
- (72) Quideau, S.; Jourdes, M.; Lefeuvre, D.; Montaudon, D.; Saucier, C.; Glories, Y.; Pardon, P.; Pourquier, P. The chemistry of wine polyphenolic C-glycosidic ellagitannins targeting human topoisomerase II. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6503-6513.
- (73) Viriot, C.; Scalbert, A.; Lapiere, C.; Moutounet, M. Ellagitannins and lignins in aging of spirits in oak barrels. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 11, 1872-1879.
- (74) Peng, S.; Scalbert, A.; Monties, B. Insoluble ellagitannins in *Castanea sativa* and *Quercus petraea* woods. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3, 775-778.
- (75) Tanaka, T.; Nonaka, G.-I.; Nishioka, I. Tannins and related compounds. XLI. Isolation and characterization of novel ellagitannins, puniacortecins A, B, C, and D, and puniguconin from the bark of *Punica granatum* L. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2, 656-663.
- (76) Lin, J.-H.; Huang, Y.-F. Phenolic constituents from the roots of *Rosa taiwanensis* Nakai (I). *The Chinese Pharmaceutical Journal* **1996**, *48*, 3, 231-244.

- (77) Su, J.-D.; Osawa, T.; Kawakishi, S.; Namiki, M. Tannin antioxydants from *Osbeckia chinensis*. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 5, 1315-1319.
- (78) Hatano, T.; Ogawa, N.; Yasuhara, T.; Okuda, T. Tannins of Rosaceous plants. VIII. Hydrolysable tannin monomers having a valoneoyl group from flower petals of *Rosa rugosa* Thunb. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 12, 3308.
- (79) Hatano, T.; Hattori, S.; Okuda, T. Coriariin A and B, new dimeric and monomeric hydrolysable tannins. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 10, 4092-4097.
- (80) Tanaka, T.; Nonaka, G.-I.; Nishioka, I. Revision of the structures of sanguins H-6, H-2 and H-3, and isolation and characterization of sanguin H-11, a novel tetrameric hydrolysable tannin, and seven related tannins from *Sanguisorba officinalis*. *J. Chem. Res., Synop.* **1985**, 2001-2009.
- (81) Hatano, T.; Ogawa, N.; Shingu, T.; Okuda, T. Rugosins D, E, F and G, dimeric and trimeric hydrolysable tannins with valoneoyl group(s), from flower petals of *Rosa rugosa*. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 12, 3341-3346.
- (82) Okuda, T.; Hatano, T.; Ogawa, N. Rugosins D, E, F and G, dimeric and trimeric hydrolysable tannins. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 4234-4237.
- (83) Grundhofer, P.; Niemetz, R.; Schilling, G.; Gross, G. G. Biosynthesis and subcellular distribution of hydrolyzable tannins. *Phytochemistry* **2001**, *57*, 6, 915-927.
- (84) Schmidt, O. T. Gallotannine und ellagen-gerbstoffe. *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe* **1956**, *13*, 70-136.
- (85) Mayer, W.; Hoffmann, E. H.; Lösch, N.; Wolf, H.; Wolter, B.; Schilling, G. Dehydrierungsreaktionen mit gallussäureestern. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, *5*, 929-938.
- (86) Hatano, T.; Kira, R.; Yoshizaki, M.; Okuda, T. Seasonal changes in the tannins of *Liquidambar formosana* reflecting their biogenesis. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 12, 2787-2789.
- (87) Okuda, T.; Hatano, T.; Kaneda, T.; Yoshizaki, M.; Shingu, T. Liquidambin, an ellagitannin from *Liquidambar formosana*. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 7, 2053-2055.
- (88) Quideau, S.; Feldman, K. S. Ellagitannin chemistry. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1, 475-503.
- (89) Fukuchi, K.; Sakagami, H.; Okuda, T.; Hatano, T.; Tanuma, S.-I.; Kitajima, K.; Inoue, Y.; Inoue, S.; Ichikawa, S.; Nonoyama, M.; Konno, K. Inhibition of *herpes simplex* virus infection by tannins and related compounds. *Antiviral Res.* **1989**, *11*, 5-6, 285-297.
- (90) Kakiuchi, N.; Hattori, M.; Namba, T.; Nishizawa, M.; Yamagishi, T.; Okuda, T. Inhibitory effect of tannins on reverse transcriptase from RNA tumor virus. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 4, 614-621.
- (91) Yoshida, T.; Maruyama, Y.; Memon, M. U.; Shingu, T.; Okuda, T. Gemins D, E and F, ellagitannins from *Geum japonicum*. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 5, 1041-1046.
- (92) Yoshida, T.; Chou, T.; Haba, K.; Okano, Y.; Shingu, T.; Miyamoto, K.-I.; Koshiura, R.; Okuda, T. Camelliin B and nobotanin I, macrocyclic ellagitannin dimers and related dimers, and their antitumor activity. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 11, 3174-3176.
- (93) Nakashima, H.; Murakami, T.; Yamamoto, N.; Sakagami, H.; Tanuma, S.-I.; Hatano, T.; Yoshida, T.; Okuda, T. Inhibition of human immunodeficiency viral replication by tannins and related compounds. *Antiviral Res.* **1992**, *18*, 1, 91-103.
- (94) D'Arpa, P.; Liu, L. F. Topoisomerase-targeting antitumor drugs. *Biochim. Biophys. Acta* **1989**, *989*, 163-177.
- (95) Wang, J. C. DNA Topoisomerases. *Annu. Rev. Biochem.* **1985**, *54*, 665-697.
- (96) Wang, J. C. Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, *3*, 4304-4340.
- (97) Berry, D. E.; MacKenzie, L.; Shultis, E. A.; Chan, J. A.; Hecht, S. M. Naturally occurring inhibitors of topoisomerase I mediated DNA relaxation. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2, 420-422.

- (98) Quideau, S.; Jourdes, M.; Saucier, C.; Glories, Y.; Pardon, P.; Baudry, C. DNA topoisomerase inhibitor acutissimin A and other flavano-ellagitannins in red wine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 6012-6014.
- (99) Feldman, K. S.; Ensel, S. M.; Minard, R. D. Ellagitannin chemistry. The first total chemical synthesis of an ellagitannin natural product, tellimagrandin I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5, 1742-1745.
- (100) Feldman, K. S.; Sambandam, A. Ellagitannin chemistry. The first total synthesis of an $\alpha(2),\alpha(3)$ -galloyl-coupled ellagitannin, sanguini H-5. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 25, 8171-8178.
- (101) Feldman, K. S.; Smith, R. S. Ellagitannin chemistry. First total synthesis of the 2,3- and 4,6-coupled ellagitannin pedunculagin. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8, 2606-2612.
- (102) Khanbabaee, K.; Lötzerich, K. The first total synthesis of praecoxin B and pterocarinin C, two natural products of the tannin class. *Liebigs Ann. Chem. Recl.* **1997**, *7*, 1571-1575.
- (103) Khanbabaee, K.; Schulz, C.; Lötzerich, K. Synthesis of enantiomerically pure strictinin using a stereoselective esterification reaction. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8, 1367-1368.
- (104) Feldman, K. S.; Hunter, K. L. On the basis for regioselective oxidation within a tetragalloylpyranose substrate. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 49, 8943-8946.
- (105) Khanbabaee, K.; Lötzerich, K. Synthesis of enantiomerically pure unusual ellagitannins 1,4,6-tri-*O*-galloyl-2,3-(*R*)-hexahydroxydiphenoyl- β -D-glucopyranoside and 4,6-di-*O*-galloyl-2,3-(*R*)-hexahydroxydiphenoyl-D-glucoside. The proposed chemical structures for cercidin A and B must be revised. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 24, 8723-8728.
- (106) Khanbabaee, K.; Lötzerich, K. Studies relevant to ellagitannin chemistry. Strain-energy-induced opening of the D-glucono- δ -lactone ring of an ellagitannin derivative and the synthesis of ellagitannin natural products with a D-gluconic acid moiety. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *11*, 3079-3083.
- (107) Khanbabaee, K.; Lötzerich, K.; Borges, M.; Großer, M. The first total syntheses of enantiomerically pure naturally occurring ellagitannins gemin D and its regioisomer hippomanin A. *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 2, 159-166.
- (108) Feldman, K. S.; Sahasrabudhe, K. Ellagitannin chemistry. Syntheses of tellimagrandin II and a dehydrodigalloyl ether-containing dimeric gallotannin analog of coriariin A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1, 209-216.
- (109) Feldman, K. S.; Sahasrabudhe, K.; Quideau, S.; Hunter, K. L.; Lawlor, M. D. Prospects and progress in ellagitannin synthesis. In *Plant polyphenols 2: Chemistry, Biology, Pharmacology, Ecology*; Gross, G. G., Hemingway, R. W., Yoshida, T. Ed.; Kluwer Academic / Plenum: New York, **1999**.
- (110) Feldman, K. S.; Lawlor, M. D. Ellagitannin chemistry. The first total synthesis of a dimeric ellagitannin, coriariin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 30, 7396-7397.
- (111) Feldman, K. S.; Lawlor, M. D.; Sahasrabudhe, K. Ellagitannin chemistry. Evolution of a three-component coupling strategy for the synthesis of the dimeric ellagitannin coriariin A and a dimeric gallotannin analogue. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 23, 8011-8019.
- (112) Khanbabaee, K.; Ree, T. Strategies for the synthesis of ellagitannins. *Synthesis* **2001**, *11*, 1585-1610.
- (113) Khanbabaee, K.; Großer, M. First total synthesis of the natural product 1,3-di-*O*-galloyl-4,6-*O*-(*S*)-hexahydroxydiphenoyl- β -D-glucopyranoside. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6, 1159-1163.
- (114) Khanbabaee, K.; Großer, M. An efficient total synthesis of pedunculagin by using a twofold intramolecular double esterification strategy. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *11*, 2128-2131.
- (115) Feldman, K. S.; Iyer, M. R.; Liu, Y. Ellagitannin chemistry. Studies on the stability and reactivity of 2,4-HHDP-containing glucopyranose systems. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 19, 7433-7438.

- (116) Ikeda, Y.; Nagao, K.; Tanigakiuchi, K.; Tokumaru, G.; Tsuchiya, H.; Yamada, H. The first construction of a 3,6-bridged ellagitannin skeleton with ¹C₄/B glucose core; synthesis of nonamethylcorilagin. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3, 487-489.
- (117) Feldman, K. S. Recent progress in ellagitannin chemistry. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 17, 1984-2000.
- (118) Su, X.; Surry, D. S.; Spandl, R. J.; Spring, D. R. Total synthesis of sanguin H-5. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 12, 2593-2596.
- (119) Yamada, H.; Nagao, K.; Dokei, K.; Kasai, Y.; Michihata, N. Total synthesis of (-)-corilagin. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 24, 7566-7567.
- (120) Nelson, T. D.; Meyers, A. I. A rapid total synthesis of an ellagitannin. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 9, 2577-2580.
- (121) Lipshutz, B. H.; Liu, Z.; Kayser, F. Cyanocuprate-mediated intramolecular biaryl couplings applied to an ellagitannin. Synthesis of (+)-*O*-permethyltellimagrandin II. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 31, 5567-5570.
- (122) Itoh, T.; Chika, J.; Shirakami, S.; Ito, H.; Yoshida, T.; Kubo, Y.; Uenishi, J. Synthesis of trideca-*O*-methyl- α -pedunculagin. Diastereo-favoritism studies on intramolecular ester-cyclization of axially chiral diphenic acids with carbohydrate core. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 11, 3700-3705.
- (123) Dai, D.; Martin, O. R. Studies relevant to ellagitannin chemistry: highly diastereoselective intramolecular biaryl coupling in bis(iodotrimethoxybenzoyl) hexopyranose derivatives. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 22, 7628-7633.
- (124) Khanbabaee, K. Strategies for the synthesis of ellagitannins. In *Chemistry and biology of ellagitannins. An underestimated class of bioactive plant polyphenols.*; Quideau, S. Ed.; World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.: Singapore, **2008**; pp 152-202.
- (125) Quideau, S. *Chemistry and biology of ellagitannins. An underestimated class of bioactive plant polyphenols.*; World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.: Singapore, **2008**; pp 374.
- (126) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. In *Stereochemistry of organic compounds*; John Wiley & Sons: New York, **1994**; pp 1149.
- (127) Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. Atroposelective synthesis of axially chiral biaryl compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427.
- (128) Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. Specification of molecular chirality. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 4, 333-434.
- (129) Haddock, E. A.; Gupta, R. K.; Al-Shafi, S. M. K.; Haslam, E.; Magnolato, D. The metabolism of gallic acid and hexahydroxydiphenic acid in plants. Part 1. Introduction. Naturally occurring galloyl esters. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, *11*, 2515-2524.
- (130) Tanaka, T.; Kirihara, S.; Nonaka, G.-I.; Nishioka, I. Tannins and related compounds. CXXIV. Five new ellagitannins, platycaryanins A, B, C, and D, and platycariin, and a new complex tannin, strobilanin, from the fruits and bark of *Platycarya strobilacea* SIEB *et* ZUCC., and biomimetic synthesis of *C*-glycosidic ellagitannins from glucopyranose-based ellagitannins. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 10, 1708-1716.
- (131) El-Mekkawy, S.; Meselhy, M. R.; Kusumoto, I. T.; Kadota, S.; Hattori, M.; Namba, T. Inhibitory effects of egyptian folk medicines on human immunodeficiency virus (HIV) reverse transcriptase. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 4, 641-648.
- (132) Haslam, E. The metabolism of gallic acid and hexahydroxydiphenic acid in higher plants. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* **1982**, *41*, 1-46.
- (133) Stork, G.; Burgstahler, A. W. The stereochemistry of polyene cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 19, 5068-5077.

- (134) Eschenmoser, A.; Rusicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. Triterpenes. CXC. A stereochemical interpretation of the biogenetic isoprene rule of the triterpenes. *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 7, 1890-1904.
- (135) Johnson, W. S.; Buchanan, R. A.; Bartlett, W. R.; Tham, F. S.; Kullning, R. K. Cation-stabilizing auxiliaries in polyene cyclizations. 6. The fluorine atom as a cation-stabilizing auxiliary in biomimetic polyene cyclizations. 3. Use to effect regiospecific control. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2, 504-515.
- (136) Bartlett, P. A. Olefin cyclization processes that form carbon-carbon bonds. In *Asymmetric synthesis*; Morrison, J. D. Ed.; AP: New York, **1984**; pp 341-409.
- (137) Feldman, K. S.; Ensel, S. M. Ellagitannin chemistry. Preparative and mechanistic studies of the biomimetic oxidative coupling of galloyl esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8, 3357-3366.
- (138) Feldman, K. S.; Ensel, S. M. Ellagitannin chemistry. The first example of biomimetic diastereoselective oxidative coupling of a glucose-derived digalloyl substrate. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3, 1162-1163.
- (139) Neises, B.; Steglich, W. Simple method for the esterification of carboxylic acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 7, 522-524.
- (140) Boden, E. P.; Keck, G. E. Proton-transfer steps in Steglich esterification: a very practical new method for macrolactonization. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 13, 2394-2395.
- (141) Beugelmans, R.; Chastanet, J.; Ginsburg, H.; Quintero-Cortes, L.; Roussi, G. Direct synthesis of benzo[*c*]phenanthridines and benzo[*c*]phenanthridones via $S_{RN}1$ reactions. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 24, 4933-4938.
- (142) Gassman, P. G.; Schenk, W. N. A general procedure for the base-promoted hydrolysis of hindered esters at ambient temperatures. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 5, 918-920.
- (143) Schmidt, O. T.; Lademann, R. Natural tannins. X. Corilagin, another crystalline tannin from *dividivi*. *Liebigs Ann. Chem.* **1951**, *571*, 232-237.
- (144) Brussee, J.; Groenendijk, J. L. G.; Koppele, J. M. T.; Jansen, A. C. A. On the mechanism of the formation of *S*(-)-(1, 1'-binaphthalene)-2,2'-diol *via* copper(II)amine complexes. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 16, 3313-3317.
- (145) Surry, D. S.; Su, X.; Fox, D. J.; Franckevicius, V.; Macdonald, S. J. F.; Spring, D. R. Synthesis of medium-ring and iodinated biaryl compounds by organocuprate oxidation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1870-1873.
- (146) Su, X.; Fox, D. J.; Blackwell, D. T.; Tanaka, T.; Spring, D. R. Copper catalyzed oxidation of organozinc halides. *Chem. Commun.* **2006**, *37*, 3883-3885.
- (147) Arisawa, M.; Utsumi, S.; Nakajima, M.; Ramesh, N. G.; Tohma, H.; Kita, Y. An unexpected intermolecular chiral biaryl coupling reaction induced by hypervalent iodine (III) reagent : synthesis of potential precursor for ellagitannin. *Chem. Commun.* **1999**, 469-470.
- (148) Itoh, T.; Chika, J. New method for kinetic resolution of axially chiral biaryl compounds using a sugar template. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 16, 4968-4969.
- (149) Schmidt, V. O. T.; Demmler, K. Optisch aktive 2,3,4,2',3',4'-hexamethoxy-diphenyl-dicarbonsäure-6,6'. XIII. Mitteilung über natürliche gerbstoffe. *Liebigs Ann. Chem.* **1952**, *576*, 85-93.
- (150) Schmidt, V. O. T.; Voigt, H.; Puff, W.; Köster, R. Benzyläther der ellagsäure und hexaoxy-diphenylsäure. XVI. Mitteilung über natürliche gerbstoffe. *Liebigs Ann. Chem.* **1954**, *586*, 165-178.
- (151) Schmidt, V. O. T.; Demmler, K. Racemische und optisch aktive 2,3,4,2',3',4'-hexaoxy-diphenyl-6,6'-dicarbonsäure. XVII. Mitteilung über natürliche gerbstoffe. *Liebigs Ann. Chem.* **1954**, *586*, 179-193.

- (152) Yoshida, T.; Maruyama, Y.; Okuda, T.; Memon, M. U.; Shingu, T. Gemin B and C, dimeric ellagitannins from *Geum Japonicum*. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 11, 4245-4248.
- (153) Rao, K. V. Toxic principles of *Hippomane Mancinella*. *Planta Medica* **1974**, *25*, 2, 166-171.
- (154) Rao, K. V. Toxic principles of *Hippomane Mancinella*. II. Structure of hippomanin A. *Lloydia* **1977**, *40*, 169-172.
- (155) Yoshida, T.; Ahmed, A. F.; Memon, M. U.; Okuda, T. Tannins of tamaricaceous plants. II. New monomeric and dimeric hydrolyzable tannins from *Reaumuria hirtella* and *Tamarix pakistanica*. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 11, 2849-2854.
- (156) Okuda, T.; Hatano, T.; Yazaki, K. Praecoxin B, C, D and E, novel ellagitannins from *Stachyurus praecox*. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1, 333-336.
- (157) Hatano, T.; Yazaki, K.; Okonogi, A.; Okuda, T. Tannins of *Stachyurus* species. II. Praecoxins A, B, C and D, four new hydrolyzable tannins from *Stachyurus praecox* leaves. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 7, 1689-1693.
- (158) Yoshida, T.; Ohbayashi, H.; Ishihara, K.; Ohwashi, W.; Haba, K.; Okano, Y.; Shingu, T.; Okuda, T. Tannins and related polyphenols of *Melastomataceous* Plants. I. Hydrolyzable tannins from *Tibouchina semidecandra* C_{OGN}. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 9, 2233-2240.
- (159) Tanaka, T.; Nonaka, G.-I.; Ishimatsu, M.; Nishioka, I.; Kouno, I. Revised structure of cercidin A, a novel ellagitannin having (*R*)-hexahydroxydiphenoyl esters at the 3, 4-positions of glucopyranose. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 4, 486-487.
- (160) Tanaka, T.; Tong, H.-H.; Xu, Y.-M.; Ishimaru, K.; Nonaka, G.-I.; Nishioka, I. Tannins and related compounds. CXVII. Isolation and characterization of three new ellagitannins, lagerstannins A, B and C, having a gluconic acid core, from *Lagerstroemia speciosa* (L.) PERS. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 11, 2975-2980.
- (161) Quideau, S.; Feldman, K. S. Ellagitannin chemistry. The first synthesis of dehydrohexahydroxydiphenoyl esters from oxidative coupling of unetherified methyl gallate. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 25, 8809-8813.
- (162) Ozanne, A.; Pouysegu, L.; Depernet, D.; François, B.; Quideau, S. A stabilized formulation of IBX (SIBX) for safe oxidation reactions including a new oxidative demethylation of phenolic methyl aryl ethers. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 16, 2903-2906.
- (163) Quideau, S.; Feldman, K. S.; Appel, H. M. Chemistry of galloyl-derived *o*-quinones: reactivity toward nucleophiles. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 16, 4982-4983.
- (164) Feldman, K. S.; Quideau, S.; Appel, H. M. Galloyl-derived orthoquinones as reactive partners in nucleophilic additions and Diels-Alder dimerizations: a novel route to the dehydrodigalloyl linker unit of agrimoniin-type ellagitannins. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 19, 6656-6665.
- (165) Depernet, D.; François, B.; (Simafex), 2002; WO 02/057210 A1, PCT/FR02/00189, US 2002/0107416.
- (166) Pillai, V. N. R. Photoremovable protecting groups in organic synthesis. *Synthesis* **1980**, *1*, 1-26.
- (167) Zehavi, U. Applications of photosensitive protecting groups in carbohydrate chemistry. In *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*; Academic press: New York, **1988**; pp 179-204.
- (168) Bochet, C. G. Photolabile groups and linkers. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, *2*, 125-142.
- (169) Zehavi, U.; Amit, B.; Patchornik, A. Light-sensitive glycosides. I. 6-nitroveratryl β -D-glucopyranoside and 2-nitrobenzyl β -D-glucopyranoside. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 14, 2281-2285.
- (170) Rye, C. S.; Withers, S. G. Elucidation of the mechanism of polysaccharide cleavage by chondroitin AC lyase from *Flavobacterium heparinum*. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 33, 9756-9767.

- (171) Schaumberg, J. P.; Hokanson, G. C.; French, J. C. 2'-chloropentostatin, a new inhibitor of adenosine deaminase. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 10, 1651-1656.
- (172) Plante, O. J.; Palmacci, E. R.; Seeberger, P. H. Formation of β -glucosamine and β -mannose linkages using glycosyl phosphates. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 24, 3841-3843.
- (173) Appendino, G.; Minassi, A.; Daddario, N.; Bianchi, F.; Tron, G. C. Chemoselective esterification of phenolic acids and alcohols. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 22, 3839-3841.
- (174) Lee, C. W.; Son, E.-M.; Kim, H. S.; Xu, P.; Batmunkh, T.; Lee, B.-J.; Koo, K. A. Synthetic tyrosyl gallate derivatives as potent melanin formation inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5462-5464.
- (175) Sherman, D.; Shelkov, R.; Melman, A. One-pot tethering of organic molecules through non-symmetric malonate derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 29, 4901-4903.
- (176) Ramesh, C.; Mahender, G.; Ravindranath, N.; Das, B. A mild, highly selective and remarkably easy procedure for deprotection of aromatic acetates using ammonium acetate as a neutral catalyst in aqueous medium. *ChemInform* **2003**, *34*, 24.
- (177) Ren, Y.; Himmeldirk, K.; Chen, X. Synthesis and structure-activity relationship study of antidiabetic penta-*O*-galloyl-D-glucopyranose and its analogues. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 9, 2829-2837.
- (178) Belin, F.; Barthélémy, P.; Ruiz, K.; Lacombe, J. M.; Pucci, B. Synthetic gallic acid derivatives as models for a comprehensive study of antioxidant activity. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 247-265.
- (179) Horenstein, B. A.; Nakanishi, K. Synthesis of unprotected (\pm)-tunicrome An-1, a tunicate clod pigment. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 16, 6242-6246.
- (180) Bagley, M. C.; Glover, C. Synthesis of methyl sulfomycin, sulfomycinic amide and sulfomycine, degradation products of the sulfomycin thiopeptide antibiotics. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 66-72.
- (181) Annedi, S. C.; Biabani, F.; Poduch, E.; Mannargudi, B. M.; Majumber, K.; Wei, L.; Khayat, R.; Tong, L.; Kotra, L. P. Engineering D-amino acid containing novel protease inhibitors using catalytic site architecture. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 214-236.
- (182) Nicolaou, K. C.; Lizos, D. E.; Kim, D. W.; Schlawe, D.; Noronha, R. G.; Longbottom, D. A.; Rodriguez, M.; Bucci, M.; Cirino, G. Total synthesis and biological evaluation of halipeptins A and D and analogues. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13, 4460-4470.
- (183) Jacobo, S. H.; Chang, C.-T.; Lee, G.-J.; Lawson, J. A.; Powell, W. S.; Pratico, D.; Fitzgerald, G. A.; Rokach, J. Total synthesis of 8,12-iso-iPF₃-VI, an EPA-derived isoprostane: stereoselective introduction of the fifth asymmetric center. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4, 1370-1379.
- (184) Shaw, S. A.; Aleman, P.; Christy, J.; Kampf, J. W.; Va, P.; Vedejs, E. Enantioselective TADMAP-catalyzed carboxyl migration reactions for the synthesis of stereogenic quaternary carbon. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3, 925-934.
- (185) De Groot, A. H.; Dommissie, R. A.; Lemièrre, G. L. Selective cleavage of *tert*-butyldimethylsilylethers *ortho* to a carbonyl group by ultrasound. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1541-1549.
- (186) Ganellin, C. R.; Fkyerat, A.; Bang-Andersen, B.; Athmani, S.; Tertiuk, W.; Garbarg, M.; Ligneau, X.; Schwartz, J.-C. A novel series of (phenoxyalkyl)imidazoles as potent H₃-receptor histamine antagonists. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 19, 3806-3813.
- (187) Gazit, A.; Yaish, P.; Gilon, C.; Levitzki, A. Tyrphostins I: synthesis and biological activity of protein tyrosine kinase inhibitors. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 10, 2344-2352.
- (188) Ghosez, L.; George-Koch, I.; Patiny, L.; Houtekie, M.; Bovy, P.; Nshimyumukiza, P.; Phan, T. A general and practical method of synthesis of 2-substituted-1-chloro- and 1-bromoamines. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9207-9222.

- (189) Furstner, A.; Konetzki, I. Total synthesis of caloporoside. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9, 3072-3080.
- (190) Kim, S. N.; Lee, J. Y.; Kim, H. J.; Shin, C. G.; Park, H.; Lee, Y. S. Synthesis and HIV-1 integrase inhibitory activities of caffeoylglucosides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 16, 1879-1882.
- (191) Hwang, D. J.; Kim, S. N.; Choi, J. H.; Lee, Y. S. Dicafeoyl- or digalloyl pyrrolidine and furan derivatives as HIV integrase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 6, 1429-1437.
- (192) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Rodrigues, P.; Thomassigny, C. Improved anomeric selectivity for the arylation of sugars. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 7, 1373-1376.
- (193) Itoh, T.; Shirakami, S.; Nakao, Y.; Yoshida, T. Redox active artificial ferrocenyl ellagitannins. Simple synthesis and their electrochemical properties. *Chemistry Letters* **1998**, *10*, 979-980.
- (194) Kaburagi, Y.; Yoshito, K. Operationally simple and efficient workup procedure for TBAF-mediated desilylation: application to halichondrin synthesis. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4, 723-726.
- (195) Jurd, L. Plant polyphenols. VI. Experiments on the synthesis of 3,3'- and 4,4'-di-*O*-methylgallagic acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4606-4610.
- (196) Alam, A.; Takaguchi, Y.; Ito, H.; Yoshida, T.; Tsuboi, S. Multi-functionalization of gallic acid towards improved synthesis of α - and β -DDB. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1909-1918.
- (197) Scheline, R. R. A rapid synthesis of 3-*O*-methylgallic acid. *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 4, 1182.
- (198) Pearson, A. J.; Bruhn, P. R. Studies on the synthesis of aryl ethers using arene-manganese chemistry. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 25, 7092-7097.
- (199) Zhu, J.; Chastenet, J.; Beugelmans, R. Selective hydroxy group protection of gallic acid. *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 13, 2479-2486.
- (200) Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A.-M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Quideau, S. Highly diastereoselective synthesis of orthoquinone monoketals through λ^3 -iodane-mediated oxidative dearomatization of phenols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 19, 3552-3555.
- (201) Diemer, V.; Chaumeil, H.; Defoin, A.; Fort, A.; Boeglin, A.; Carré, C. Syntheses of sterically hindered pyridinium phenoxides as model compounds in nonlinear optics. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *12*, 2727-2738.
- (202) Kashiwada, Y.; Huang, L.; Ballas, L. M.; Jiang, J. B.; Janzen, W. P.; Lee, K.-H. New hexahydroxybiphenyl derivatives as inhibitors of protein kinase C. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1, 195-200.
- (203) Khanbabaee, K.; Basceken, S.; Flörke, U. Synthesis of novel chiral 6,6'-bis(oxazolyl)-1,1'-biphenyls and their application as ligands in copper(I)-catalyzed asymmetric cyclopropanation. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 19, 2804-2812.
- (204) Kumar, A.; Doddi, V. R.; Vankar, Y. D. Mild and efficient chemoselective deprotection of anomeric *O*-methyl glycosides with trityl tetrafluoroborate. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 15, 5993-5995.
- (205) Wallis, P. J.; Booth, K. J.; Patti, A. F.; Scott, J. L. Oxidative coupling revisited: solvent-free, heterogeneous and in water. *Green Chem.* **2006**, *8*, 333-337.
- (206) Depovere, P. *La fabuleuse histoire des bâtisseurs de la chimie moderne*; De Boeck s.a.: Bruxelles, **2008**.
- (207) David, S. *Chimie moléculaire et supramoléculaire des sucres*; EDP Sciences: Paris, **1995**.
- (208) Barbehenn, R. V.; Jones, C. P.; Hagerman, A. E.; Karonen, M.; Salminen, J.-P. Ellagitannins have greater oxidative activities than condensed tannins and galloyl glucoses at high pH: potential impact on caterpillars. *J. Chem. Ecol.* **2006**, *32*, 10, 2253-2267.

- (209) Nonaka, G.-I.; Sakai, T.; Mihashi, K.; Nishioka, I. Tannins and related compounds. CIX. Isolation of alienanins A and B, novel C,C-linked ellagitannin dimers from *Quercus aliena* BLUME. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 4, 884-888.
- (210) Oltvoort, J. J.; Kloosterman, M.; Boom, J. H. V. Selective allylation of sugar derivatives containing the 1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxane-1,3-diyl protective group. *J. R. Neth. Chem. Soc.* **1983**, *102*, 12, 501-505.
- (211) Clinton, R. O.; Geissman, T. A. Gallaldehyde tribenzyl ether. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1, 85-87.
- (212) Rivero-Cruz, B.; Rivero-Cruz, I.; Rodriguez-Sotres, R.; Mata, R. Effect of natural and synthetic benzyl benzoates on calmodulin. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 1147-1155.
- (213) Saito, S.; Gao, H.; Kawabata, J. DPPH (= 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl = 2,2-Diphenyl-1-(2,4,6-trinitrophenyl)hydrazyl) radical-scavenging reaction of protocatechuic acid esters (= 3,4-Dihydroxybenzoates) in alcohols: formation of bis-alcohol adduct. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 821-831.
- (214) Chang, J.; Chen, R.; Guo, R.; Dong, C.; Zhao, K. Synthesis, separation, and theoretical studies of chiral biphenyl lignans (α and β -DDB). *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2239-2245.
- (215) Chhabra, S. C.; Gupta, S. R.; Sharma, N. D. Synthesis of 5,7,3',4'-tetrahydroxy-8-methoxyflavone and 5,7,3',4'-tetrahydroxy-8,5'-dimethoxyflavone. *Indian J. Chem., Sect. B* **1978**, *16B*, 12, 1079-1080.
- (216) Yu, M. J.; McCowan, J. R.; Phebus, L. A.; Towner, R. D.; Ho, P. P. K.; Keith, P. T.; Luttmann, C. A.; Saunders, R. D.; Ruterbories, K. J.; Lindstrom, T. D.; Wikel, J. H.; Morgan, E.; Hahn, R. A. Benzylamine antioxidants: relationship between structure, peroxy radical scavenging, lipid peroxidation inhibition and cytoprotection. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 9, 1262-1271.
- (217) Fischer, E.; Pfeffer, O. Carbomethoxy derivatives of phenolcarboxylic acids and their use in syntheses. VI. Partial methylation of polyphenolcarboxylic acids. *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *389*, 198-214.
- (218) Nangia, A.; Chandrasekaran, S. A mild method for carboxy-group activation and synthesis of carboxylic anhydrides. *J. Chem. Res., Synop.* **1984**, 100.
- (219) Huh, N.-W.; Porter, N. A.; McIntosh, T. J.; Simon, S. A. The interaction of polyphenols with bilayers: conditions for increasing bilayer adhesion. *Biophys. J.* **1996**, *71*, 6, 3261-3277.

Annexes

Annexe 1 : Index des illustrations

1.1 : Index des figures

Figure 1. Exemples de flavonoïde (1), d'acide hydroxycinnamique (2) et de stilbène (3)	28
Figure 2. Les différentes classes de tannins	28
Figure 3. Structures de la catéchine, de l'épicatéchine et d'une procyanidine dimérique	29
Figure 4. Acide gallique, acide ellagique et structures des gallotannins et des ellagitannins	30
Figure 5. Structures d'un tannin complexe (11) et d'un phlorotannin (12)	30
Figure 6. Groupe hexahydroxybiphénoyle (HHBP)	31
Figure 7. Conformations chaises du D-glucopyranose	32
Figure 8. Classification de Haslam	32
Figure 9. Exemples d'ellagitannins monomériques de type II	33
Figure 10. Ellagitannins de type III présentant une unité DHHBP	34
Figure 11. Exemples d'ellagitannins de type IV comportant les motifs chébuloyle, deshydrochébuloyle et élaeocarpusoyle	34
Figure 12. Exemples d'ellagitannins C-arylglicosidiques	35
Figure 13. Structures de la vescaline, de la castaline et du vescalène	36
Figure 14. Structure des punicacortéines A et B	37
Figure 15. Exemples d'ellagitannins de types III+ et IV+	37
Figure 16. Motifs rencontrés dans les oligomères d'ellagitannins	38
Figure 17. Dimères et trimères d'ellagitannins	39
Figure 18. Exemples d'atropoisomères	47
Figure 19. Détermination de la configuration absolue	48
Figure 20. Abréviations utilisées pour les différentes unités galloyles	49
Figure 21. Structure de la phyllanemblinine B	56
Figure 22. Structure de la corilagine	61
Figure 23. Structures des praécoxine B, ptérocarinine C, pariine M et mahtabine A	73
Figure 24. Motifs structuraux clés de la vescaline	83
Figure 25. Formulation du SIBX	88
Figure 26. Profil HPLC analytique en phase inverse	130
Figure 27. Profil HPLC analytique du suivi de la réaction de couplage à l'o-chloranil	131
Figure 28. Profil HPLC analytique de la purification par trituration dans l'éther diéthylique	132
Figure 29. Comparaison des spectres RMN ¹ H des composés 181a et (S)-220	133
Figure 30. Profil HPLC du couplage biarylique de 181b	134
Figure 31. Profil LC-MS du brut de réaction	135
Figure 32. Profil HPLC analytique du couplage biarylique de 181c	136
Figure 33. Optimisation de la séparation des trois composés a (tétrachlorocatéchol), b et c (formes α et β du produit de réduction)	137
Figure 34. Spectres RMN ¹ H de 181c et des épimères produits de la réaction	138
Figure 35. Structures envisagées pour les épimères obtenus	139
Figure 36. Spectres RMN ¹ H des composés 209 et (S)-230	144
Figure 37. Comparaison de spectres RMN ¹ H entre composés para-benzylés et poly-hydroxylés	145

Figure 38. Spectres RMN ¹ H (région des protons aromatiques) des bruts de réaction pour des temps de réaction de 30 min, 1h et 2h20	146
Figure 39. Spectres RMN ¹ H du composé 210a et des bruts de réaction pour des temps de 30 min et 1h	148
Figure 40. Spectres RMN ¹ H des composés 210c et (S)-232	149
Figure 41. Profil HPLC des conditions de Tanaka appliquées au composé (S)-218 après 18h de réaction à température ambiante	158
Figure 42. Profil HPLC analytique de la C-arylglicosidation de (S)-219 conduite à pH = 4 après 3 jours de réaction	160
Figure 43. Profils HPLC obtenus à différentes valeurs de pH après 48h de réaction	162
Figure 44. Suivi de l'extraction à l'acétate d'éthyle	163
Figure 45. Structures des épimères 233 α et 233 β	164
Figure 46. Spectre RMN ¹ H de l'épimère majoritaire superposé au produit de départ	165
Figure 47. Spectre RMN ¹³ C de l'épimère majoritaire superposé au produit de départ	166
Figure 48. Zoom du spectre RMN 2D HMBC	167
Figure 49. Spectres RMN ¹ H des deux épimères de 233	168
Figure 50. Structures des deux épimères C-arylglicosidiques de 233	169
Figure 51. Structures des épimères 234 α et 234 β	173
Figure 52. Spectre RMN ¹ H de l'épimère majoritaire superposé au produit de départ	174
Figure 53. Spectre RMN ¹³ C de l'épimère majoritaire superposé au produit de départ	175
Figure 54. Zoom du spectre RMN 2D HMBC	176
Figure 55. Structure de l'épimère majoritaire 234 β	177
Figure 56. Spectres RMN ¹ H de l'épimère majoritaire 234 β et du second composé isolé	178
Figure 57. Suivi par HPLC analytique de la C-arylglicosidation en version non couplée (voie II)	180

1.2 : Index des schémas

Schéma 1. Formation du β -PGG	40
Schéma 2. Formation de la tellimagrandine II à partir du β -PGG	41
Schéma 3. Schéma biosynthétique supposé mener de la tellimagrandine II aux ellagitannins C-arylglicosidiques	42
Schéma 4. Deux stratégies pour la construction des ellagitannins	45
Schéma 5. Synthèses totales des tellimagrandines I et II	51
Schéma 6. Deuxième approche de Feldman vers la tellimagrandine I	52
Schéma 7. Synthèse totale de la coriariine A	53
Schéma 8. Synthèse totale de la sanguine H-5	54
Schéma 9. Schéma rétrosynthétique de la pédunculagine	55
Schéma 10. Construction d'un système portant une unité HHBP en 2,4-	57
Schéma 11. Méthodologie de couplage utilisée par le groupe de Martin	59
Schéma 12. Construction de systèmes sucre-HHBP per-méthylés	60
Schéma 13. Synthèses totales de la corilagine et de son dérivé per-méthylé	62
Schéma 14. Synthèse totale de la sanguine H-5 par Spring	63
Schéma 15. Couplage intermoléculaire aux iodes hypervalents par Kita	64
Schéma 16. Deux voies pour l'obtention d'acides biaryliques énantio-purs	66
Schéma 17. Synthèses énantiosélectives d'un diacide (S)-HHBP	67
Schéma 18. Résolution cinétique d'un diacide HHBP racémique	68

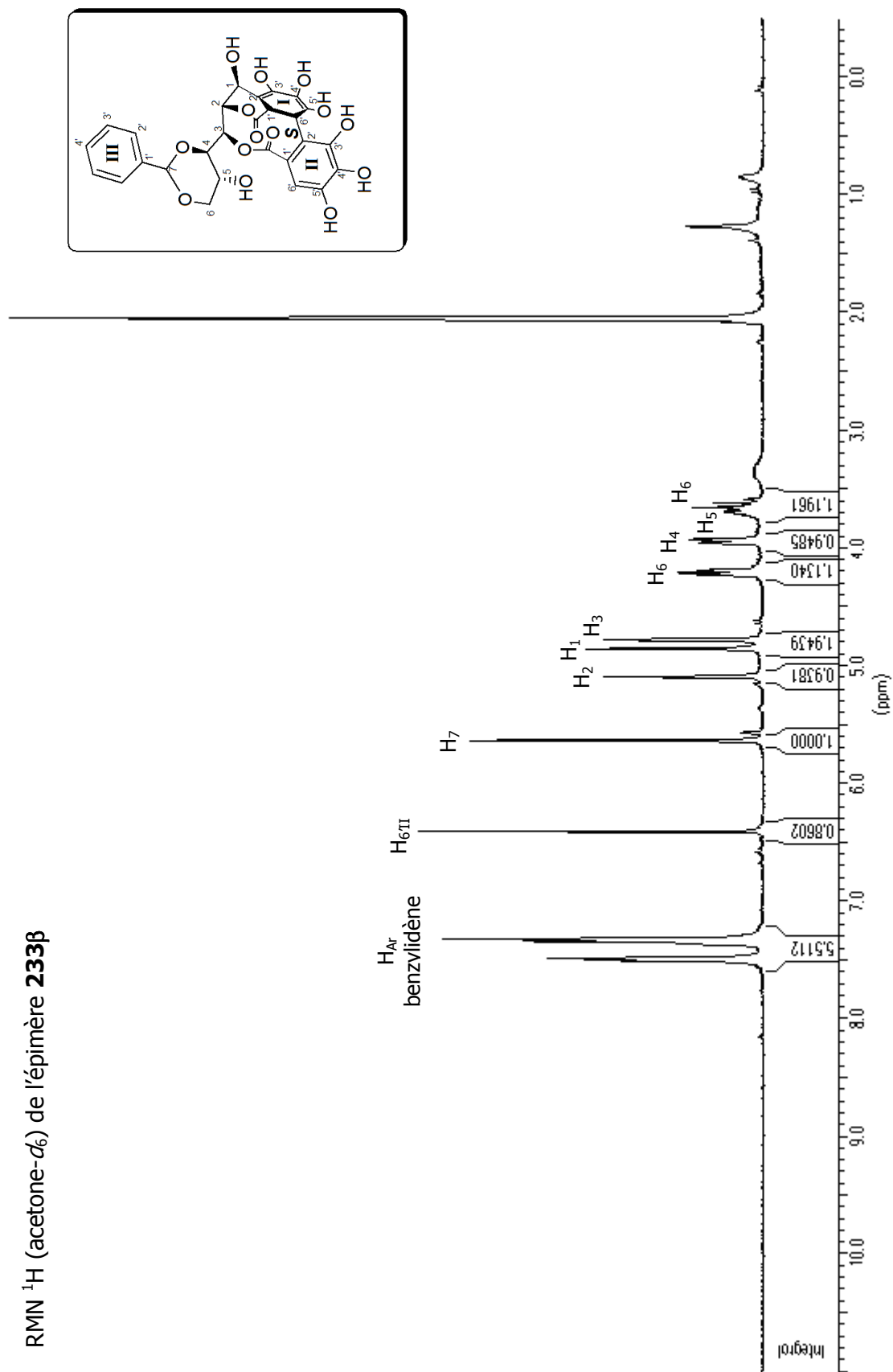
Schéma 19. Synthèse de la pédunculagine per-méthylée	69
Schéma 20. Synthèse totale de la strictinine	70
Schéma 21. Synthèses totales des gémine D, hippomanine A et du composé naturel 144	72
Schéma 22. Synthèses totales des praëcoxine B et pariine M	74
Schéma 23. Synthèses totales des ptérocarinine C et mahtabine A	75
Schéma 24. Synthèse totale de la pédunculagine par Khanbabaee	76
Schéma 25. Synthèse du précurseur per-benzylé de la lagerstannine C	77
Schéma 26. Mécanisme proposé par Tanaka pour la formation de la liaison C-arylglucosidique	78
Schéma 27. Analyse rétrosynthétique de la vescaline et de son épimère, la castaline	85
Schéma 28. Synthèse d'une unité HHBP poly-hydroxylée par oxydation à l'o-chloranil	87
Schéma 29. Déméthoxylation oxydante au SIBX	88
Schéma 30. Précurseurs envisagés pour le couplage intramoléculaire	89
Schéma 31. Deux voies possibles pour générer les précurseurs poly-hydroxylés D ₅	90
Schéma 32. Synthèse des sucres E 1,4,6-O-protégés	91
Schéma 33. Estérification directe sans groupements protecteurs	93
Schéma 34. Synthèse de trois unités galloyles F ₁ per-protégées	95
Schéma 35. Synthèses des chlorures d'acyle per-protégés F ₁ -Cl	96
Schéma 36. Conditions d'estérification « one-pot »	97
Schéma 37. Mécanisme de l'estérification en présence de DCC	98
Schéma 38. Conditions d'estérification « two steps »	98
Schéma 39. Déprotection orthogonale des précurseurs D ₁	101
Schéma 40. Synthèse des précurseurs D ₂	103
Schéma 41. Synthèse d'unités galloyles F ₂	105
Schéma 42. Synthèse des chlorures d'acyle F ₂ -Cl	106
Schéma 43. Désilylation menant aux précurseurs D ₂	107
Schéma 44. Protection sélective de la position méta d'une unité galloyle	108
Schéma 45. Synthèse des précurseurs D ₃ par bis-estérification puis déprotection orthogonale des groupements R ₂ '	109
Schéma 46. Protection sélective en para d'une unité galloyle	110
Schéma 47. Essais de galloylation directe de l'unité 202a	111
Schéma 48. Synthèse des unités galloyles F ₄ '	112
Schéma 49. Déprotection des groupements R ₂ ' pour mener aux précurseurs D ₄	114
Schéma 50. Stratégie synthétique alternative menant aux précurseurs couplés C	116
Schéma 51. Synthèse de l'unité HHBP racémique per-benzylée	117
Schéma 52. Résolution du racémique (±)-126	119
Schéma 53. Bis-estérification de l'unité HHBP sur le sucre silylé 170	120
Schéma 54. Bis-estérification de l'unité HHBP sur le sucre 49	121
Schéma 55. Formation des composés poly-hydroxylés C par déprotection	121
Schéma 56. Produits secondaires formés lors des hydrogénations	122
Schéma 57. Formation des composés modèles poly-hydroxylés C	123
Schéma 58. Précurseurs disponibles pour le couplage oxydant intramoléculaire	127
Schéma 59. Couplage biarylique du composé 181a à l'o-chloranil	129
Schéma 60. Conditions de couplage biarylique appliquées au composé 181b	134
Schéma 61. Conditions de couplage biarylique appliquées au composé 181c	135
Schéma 62. Essais de couplage par les iodes hypervalents	140
Schéma 63. Couplage du 2-naphtol par Brussee	141
Schéma 64. Couplage oxydant intermoléculaire d'unités galloyles para-benzylées	142

Schéma 65. Couplage oxydant intramoléculaire par un complexe $\text{CuCl}_2 \cdot \text{Amine}$	142
Schéma 66. Tentative de couplage au cuivre sur le composé poly-hydroxylé 181a	143
Schéma 67. Couplage au cuivre du composé 209	144
Schéma 68. Couplage au cuivre du composé 210a	147
Schéma 69. Couplage au cuivre du composé 210c	149
Schéma 70. Formation du lien C-arylglucosidique en hémisynthèse par Tanaka	153
Schéma 71. Mutarotation du D-glucose	154
Schéma 72. Mécanisme de l'aldolisation	155
Schéma 73. Etape de C-arylglucosidation selon les voies I et II	156
Schéma 74. Essai de C-arylglucosidation dans les conditions de Tanaka	157
Schéma 75. C-arylglucosidation du composé poly-hydroxylé à pH = 4	160
Schéma 76. C-arylglucosidation de (S)-232 à pH = 5.3	170
Schéma 77. C-arylglucosidation de (S)-232 à pH = 5.3 et 7.5	171
Schéma 78. C-arylglucosidation en version non couplée (voie II)	179
Schéma 79. Stratégie de synthèse conduisant au précurseur B de la vescaline	185
Schéma 80. Vers la synthèse d'un premier ellagitannin C-arylglucosidique	186

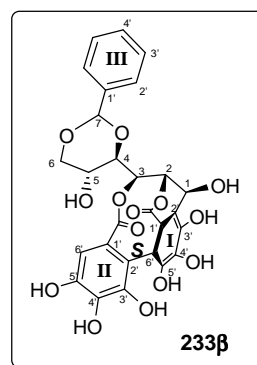
1.3 : Index des tableaux

Tableau 1. Orthogonalité des groupements R_2 vs R_1 et R_3	94
Tableau 2. Résultats de la bis-estérification des unités galloyles F_1 per-protégées	99
Tableau 3. Résultats de la bis-estérification des unités galloyles F_2	107
Tableau 4. Résultats de la bis-estérification des unités galloyles F_4'	113
Tableau 5. Tests de solubilité de l'o-chloranil et du composé 181a	128
Tableau 6. Table de pKa des bases utilisées pour la C-arylglucosidation en milieu organique	159
Tableau 7. Comparaison des constantes de couplages des protons H_1 , H_2 et H_3	169
Tableau 8. Essais d'estérification directe par l'acide 202a	246
Tableau 9. Essais d'estérification sélective alcool vs phénol par l'acide 207a	249

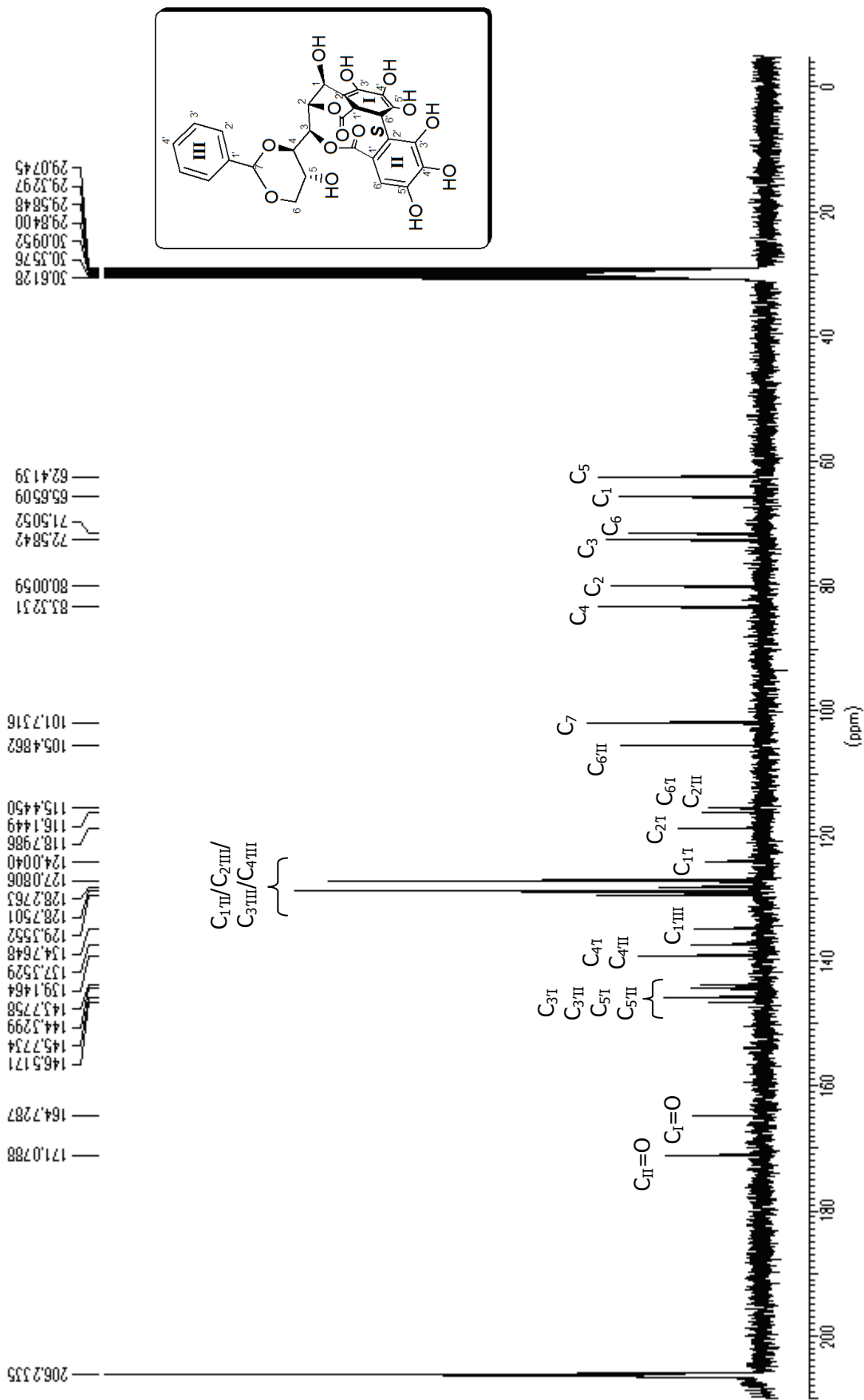
Annexe 2 : Spectres RMN des composés C-arylglucosidiques 233 β et 234 β

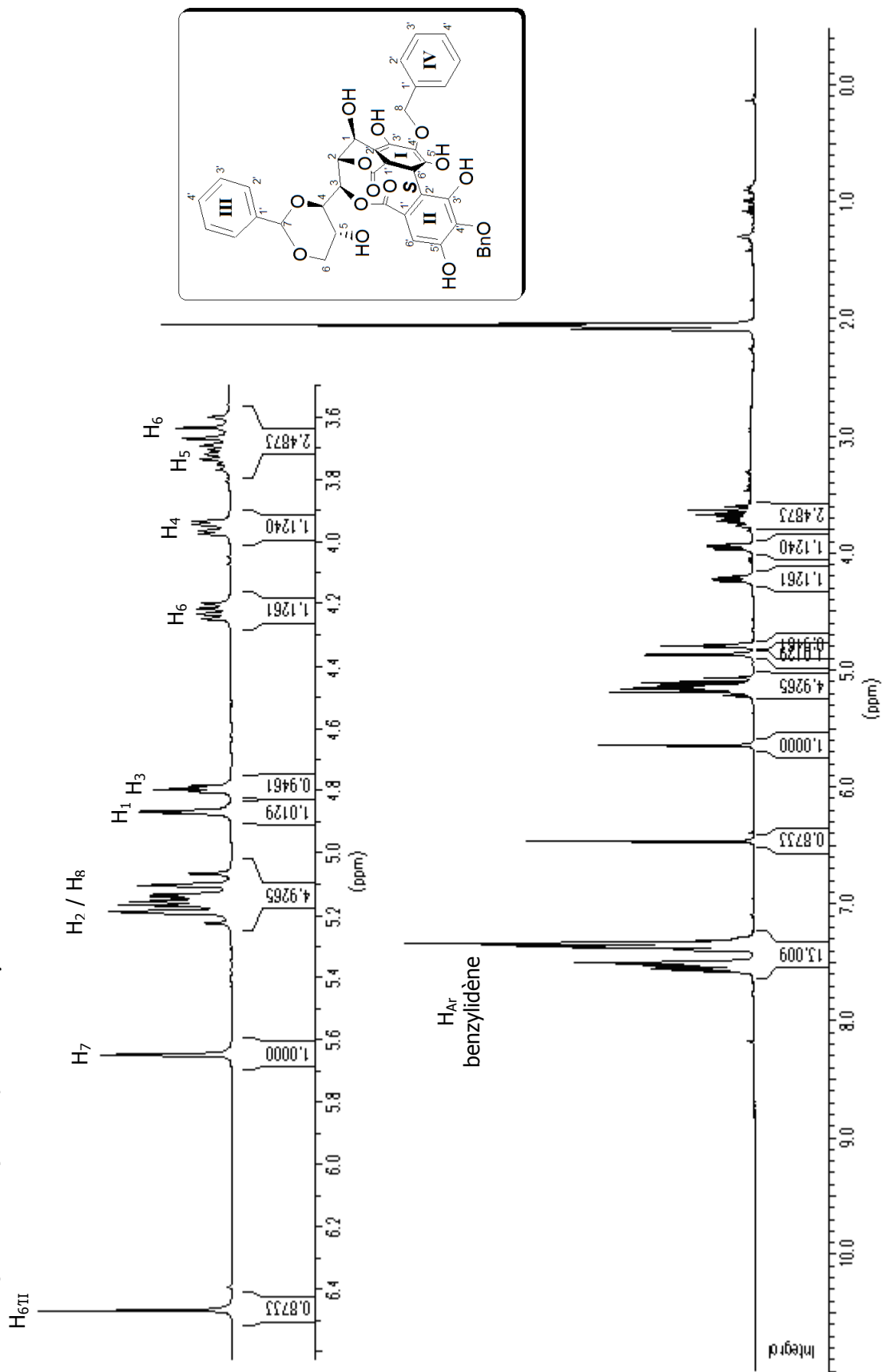
RMN ^1H (acetone- d_6) de l'épimère **233 β** 

Peak Nr.	Data Point	Frequency	PPM	Intensity	%Int.
1	9842	2255.59	7.5154	83780016	14.7
2	9855	2253.13	7.5072	88762080	15.5
3	9884	2247.65	7.4889	126962656	22.2
4	9891	2246.33	7.4845	116567704	20.4
5	10111	2204.79	7.3461	135128160	23.7
6	10142	2198.93	7.3266	189180032	33.1
7	10149	2197.61	7.3222	181031024	31.7
8	11594	1924.73	6.4130	203252112	35.6
9	12825	1692.26	5.6384	173118112	30.3
10	13686	1529.66	5.0967	93945376	16.5
11	14061	1458.84	4.8607	104625480	18.3
12	14070	1457.14	4.8550	102711144	18.0
13	14170	1438.26	4.7921	53510536	9.4
14	14184	1435.62	4.7833	93811312	16.4
15	14196	1433.35	4.7758	55780056	9.8
16	14198	1432.97	4.7745	55814192	9.8
17	15060	1270.19	4.2321	38857048	6.8
18	15081	1266.22	4.2189	48893200	8.6
19	15110	1260.74	4.2007	50507156	8.8
20	15131	1256.78	4.1874	37358292	6.5
21	15487	1189.55	3.9634	35888828	6.3
22	15501	1186.90	3.9546	37642384	6.6
23	15533	1180.86	3.9345	43406800	7.6
24	15547	1178.22	3.9257	40813856	7.1
25	15853	1120.43	3.7332	12089353	2.1
26	15877	1115.90	3.7180	11817798	2.1
27	15906	1110.42	3.6998	23249874	4.1
28	15931	1105.70	3.6841	22490648	3.9
29	15955	1101.17	3.6690	21114428	3.7
30	15978	1096.82	3.6545	41492704	7.3
31	16030	1087.00	3.6218	29009736	5.1
32	16082	1077.18	3.5891	11316653	2.0
33	18505	619.61	2.0645	229480384	40.2
34	18517	617.34	2.0569	418512128	73.3
35	18528	615.27	2.0500	571044416	100.0
36	18540	613.00	2.0424	421937472	73.9
37	18551	610.92	2.0355	238229760	41.7

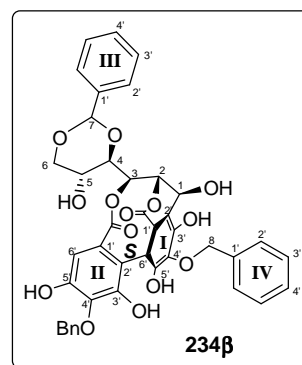


RMN ¹³C (acetone-d₆) de l'épimère 233β



RMN ^1H (acetone- d_6) de l'épimère **234 β** 

Peak Nr.	Data Point	Frequency	PPM	Intensity	%Int.
1	14132	2274.47	7.5783	50311932	11.2
2	14140	2272.96	7.5733	63046252	14.1
3	14175	2266.35	7.5512	78327352	17.5
4	14213	2259.17	7.5273	86598360	19.4
5	14224	2257.10	7.5204	104499408	23.4
6	14254	2251.43	7.5015	126508992	28.3
7	14262	2249.92	7.4965	135536816	30.3
8	14422	2219.71	7.3958	45206836	10.1
9	14432	2217.82	7.3895	61781340	13.8
10	14468	2211.02	7.3669	179076160	40.0
11	14477	2209.32	7.3612	148692048	33.2
12	14507	2203.65	7.3423	264335360	59.1
13	14517	2201.76	7.3360	210298208	47.0
14	14527	2199.88	7.3297	104304848	23.3
15	14551	2195.34	7.3146	44449776	9.9
16	14563	2193.08	7.3071	43406892	9.7
17	15898	1940.97	6.4671	172276144	38.5
18	17202	1694.71	5.6466	117525488	26.3
19	17872	1568.19	5.2250	24595960	5.5
20	17930	1557.23	5.1885	109295384	24.4
21	17963	1551.00	5.1678	101703056	22.7
22	17982	1547.41	5.1558	91946112	20.6
23	17996	1544.77	5.1470	55110332	12.3
24	18010	1542.12	5.1382	73606960	16.5
25	18022	1539.86	5.1306	70575632	15.8
26	18065	1531.74	5.1036	84986936	19.0
27	18124	1520.60	5.0665	38346064	8.6
28	18434	1462.05	4.8714	83629664	18.7
29	18445	1459.98	4.8645	81775624	18.3
30	18542	1441.66	4.8034	38439940	8.6
31	18557	1438.83	4.7940	70702240	15.8
32	18573	1435.80	4.7839	38959416	8.7
33	19424	1275.10	4.2485	26932296	6.0
34	19449	1270.37	4.2327	31526262	7.0
35	19477	1265.09	4.2151	32444332	7.3
36	19502	1260.37	4.1994	27689648	6.2
37	19859	1192.95	3.9748	29951662	6.7
38	19875	1189.93	3.9647	31024906	6.9
39	19906	1184.07	3.9452	36356856	8.1
40	19922	1181.05	3.9351	35612608	8.0
41	20186	1131.19	3.7690	14708819	3.3
42	20212	1126.28	3.7527	13763119	3.1
43	20239	1121.19	3.7357	28832368	6.4
44	20266	1116.09	3.7187	25285304	5.7
45	20287	1112.12	3.7055	22378702	5.0
46	20310	1107.78	3.6910	28558848	6.4
47	20347	1100.79	3.6677	44440656	9.9
48	20400	1090.78	3.6344	50975780	11.4
49	20453	1080.77	3.6010	22524972	5.0
50	22895	619.61	2.0645	187672416	42.0
51	22907	617.34	2.0569	328483840	73.4
52	22918	615.27	2.0500	447257536	100.0
53	22930	613.00	2.0424	324169408	72.5
54	22942	610.73	2.0349	171284880	38.3



Résumé : La vescaline est une substance polyphénolique appartenant à la famille des ellagitannins *C*-arylglicosidiques qui inhibe *in vitro* la topoisomérase 2, une enzyme ciblée par les chimiothérapies utilisées contre le cancer. Jusqu'à présent, seuls des ellagitannins porteurs d'unités HHBP ont été obtenus par synthèse totale. La synthèse d'ellagitannins *C*-arylglicosidiques comme la vescaline, présentant un motif unique de type NHTP relié par une liaison *C*-arylglicosidique à une unité glucose sous forme ouverte, constitue le challenge de cette thèse. Le premier objectif a été de développer une méthodologie de couplage biarylique intramoléculaire transposable à la construction de l'unité NHTP de la vescaline. Nous avons ainsi mis au point la première méthode de couplage biarylique biomimétique, par action de l'*o*-chloranil, se déroulant uniquement sur des substrats poly-hydroxylés possédant un groupement méthoxyle en position anomérique du sucre. Moins restrictive, l'utilisation de complexes de cuivre-amine a permis elle aussi de réaliser ce couplage. L'étape suivante de formation biomimétique de la liaison *C*-arylglicosidique a ensuite été étudiée et le composé attendu a pu être obtenu avec un rendement de 25%, après optimisation des conditions, par réaction dans une solution de tampon phosphate à pH = 7.5. Les deux dernières étapes de la synthèse (galloylation sélective et formation de l'unité NHTP) ne sont pas encore réalisées mais, à ce stade, une seule étape de déprotection peut permettre d'obtenir un premier ellagitannin *C*-arylglicosidique naturel, l'épi-punicacortéine A 5-*O*-dégallylée.

Mots-clés : vescaline, polyphénol, ellagitannin, couplage oxydant, biaryle, atroposélectivité, *C*-arylglicosidation

Title : Towards the total synthesis of *C*-arylglicosidic ellagitannins. A biomimetic approach to vescalin.

Abstract : Vescalin is a polyphenol of the *C*-arylglicosidic ellagitannin subclass that fully inhibits topoisomerase II, an enzyme target in anticancer therapy. Up to date, most synthetic efforts have been directed towards HHBP-bearing ellagitannins. The development of a synthetic way to construct ellagitannins of the *C*-arylglicosidic subclass, bearing an atropoisomeric NHTP unit linked to an open-chain glucose by a *C*-arylglicosidic bond, as exemplified by vescalin, is the challenge of this thesis. The first objective was to establish an intramolecular biaryl coupling methodology that could be applied to the construction of vescalin's NHTP unit. In this context, we developed the first example of biomimetic *o*-chloranil-mediated oxidative biaryl coupling carried out on a poly-hydroxylated substrate containing a methoxy group at the anomeric position of the sugar. Difficulties in the subsequent deprotection of the methoxy group led us to use an alternative method in which copper-amine complexes allow for the coupling of substrates bearing readily removable anomeric protecting groups. The latter methodology led to the elaboration of HHBP-containing precursors that have been subjected to the biomimetic formation of the *C*-arylglicosidic bond. After screening both acidic and basic conditions, the desired *C*-arylglicosidic compound was obtained by carrying out the reaction in a phosphate buffer (pH 7.5) in a 25% yield. The two final steps of the synthesis (selective galloylation and NHTP construction) have not been performed yet but, at this stage, we are confident that a single deprotection step will lead to the first natural *C*-arylglicosidic ellagitannin, 5-*O*-degallyl epi-punicacortein A.

Keywords : vescalin, polyphenol, ellagitannin, oxidative coupling, biaryl, atroposelectivity, *C*-arylglicosidation