



THÈSE

PRÉSENTÉE A

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 1

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Par **M Tahiri SYLLA**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

Substances (Poly)phénoliques Bioactives : Synthèse Totale de Gallotannins Depsidiques et Hémisynthèse de la Norbergénine C-Arylglucosidique

Directeur de recherche : Pr. Stéphane Quideau

Soutenue le : 21 décembre 2010

Après avis de :

MM.	Olivier DANGLES	Professeur, Université d'Avignon
	Victor DE FREITAS	Professeur, Université de Porto, Portugal

Rapporteur
Rapporteur

Devant la commission d'examen formée de :

MM.	Olivier DANGLES	Professeur, Université d'Avignon	Rapporteur
	Victor DE FREITAS	Professeur, Université de Porto, Portugal	Rapporteur
	Jean-M. SCHMITTER	Professeur, Université Bordeaux 1	Président du jury
	Jean-Pierre MONTI	Professeur, Université Victor Ségalen Bordeaux 2	Examineur
	Stéphane QUIDEAU	Professeur, Université Bordeaux 1	Directeur de thèse
	Laurent POUYSEGU	Maître de Conférences, Université Bordeaux 1	Co-Directeur de thèse

*A ma mère,
Repose en paix et que la terre de nos ancêtres te soit légère.
Ce n'est quelquefois qu'en perdant ceux qu'on aime qu'on sent combien on les aimait.
Alfred de Musset (Extrait d'Emmeline)*

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein de l'Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB) de Bordeaux dans le groupe Synthèse de l'Institut des Sciences Moléculaires (ISM). Je tiens à remercier les directeurs de l'IECB, le Docteur Jean-Jacques Toulmé et le Docteur Ivan Huc ainsi que le Docteur Philippes Garrigues et le Professeur Eric Fouquet, respectivement directeur de l'ISM et responsable du groupe Synthèse, pour m'avoir accueilli dans leur laboratoire. Ces travaux ont été financés par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique de la République de Côte d'Ivoire (bourse n° 836/MESRS/DB/SD-BHCI)

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Stéphane QUIDEAU pour m'avoir accueilli au sein de son équipe et pour m'avoir laissé la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux, tout en gardant un œil critique et avisé.

Je souhaite également témoigner toute ma reconnaissance au Docteur Laurent POUYSEGU qui m'a encadré pendant ces trois années, pour ses conseils scientifiques et sa disponibilité.

Je remercie sincèrement les Professeurs Olivier DANGLES et Victor DE FREITAS d'avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteurs ainsi que tous les autres membres du jury.

Un grand merci à tous les membres de l'équipe et des équipes voisines qui ont partagé mon quotidien pendant ces trois ans.

SOMMAIRE

AVERTISSEMENTS.....	7
INTRODUCTION GENERALE	10
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES TANNINS HYDROLYSABLES ET LES OBJECTIFS.....	13
I.1- LES TANNINS : DEFINITION ET CLASSIFICATION	14
I.2- BIOSYNTHESE DES TANNINS HYDROLYSABLES	20
I.3- LES GALLOTANNINS	24
I.3.1) Isolement et caractérisation	24
I.3.2) Activités biologiques	26
I.3.3) Travaux de synthèse	28
I.4- LA BERGENINE ET SES DERIVES	31
I.4.1) Isolement et caractérisation	31
I.4.2) Activités biologiques	33
I.4.2) Travaux de synthèse et/ou d'hémisynthèse	34
I.5- PRESENTATION DES OBJECTIFS	42
CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION	45
II.1- LES GALLOTANNINS	46
II.1.1) Introduction	46
II.1.2) Synthèse des précurseurs biosynthétiques	47

A) Synthèse des α - et β -glucogallines	47
B) Synthèse des α - et β -PGG	53
II.1.3) Synthèse de modèles digalloyl depsidiques	57
A) Synthèse du 1-O-digalloyl-D-glucopyranose	61
B) Synthèse du 3-O-digalloyl-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -Dglucofuranose...	63
II.1.4) Synthèse de gallotannins di- et tri-galloyl depsidiques	69
A) Synthèse du 3-O-digalloyl-1,2,4,6-tétra-O-galloyl- β -D-glucopyranose	70
B) Synthèse du 3-O-trigalloyl-1,2,4,6-tétra-O-galloyl- β -D-glucopyranose	76
C) Synthèse du 1,2,3,4,6-pentakis-O-digalloyl- β -D-glucopyranose	79
III.1.5) Conclusion	83
 II.2- LA NORBERGENINE ET SES DERIVES.....	84
II.2.1) Introduction	84
II.2.2) Monobenzylation de la bergénine	87
II.2.3) Déméthylation oxydante de la bergénine et ses dérivés monobenzylés...	91
II.2.4) Déméthylation oxydante de 2-méthoxyphénols	96
II.2.5) Conclusion	101
 CONCLUSION GENERALE	102
 CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE	104
 III.1- CONDITIONS EXPERIMENTALES GENERALES	105
III.2- TECHNIQUES D'ANALYSE	106
III.3- SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPOSÉS	109
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	165

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.

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

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

Δ	Chauffage au reflux
Ac	Acétyle
Ac₂O	Anhydride acétique
ADN	Acide désoxyribonucléique
anal.	Analyse élémentaire
aq.	Aqueux
Ar	Aromatique
Bn	Benzyle
Bu	Butyle
CCM (TLC)	Chromatographie sur Couche Mince
CIMS	Spectrométrie de masse à ionisation chimique
CLHP (HPLC)	Chromatographie liquide haute performance
COSY	Spectroscopie de corrélation scalaire homonucléaire ¹ H- ¹ H
cat.	Catalytique
Cq	Carbone quaternaire
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCU	Dicyclohexylurée
DHDP	Deshydrohexahydroxydiphényle
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
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
HHDP	Hexahydroxydiphénoyle
HMBC	Spectroscopie de corrélation hétéronucléaire longue distance ^1H - ^{13}C
HMQC	Spectroscopie de corrélation hétéronucléaire ^1H - ^{13}C
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
Hz	Hertz
IR	Infra-rouge
IBX	Acide iodoxybenzoïque
lit.	Littérature
Me	Méthyle
Mol. Wt.	Masse molaire
mp	Point de fusion
NAD⁺	Nicotinamide Adénine Dinucléotide (oxydée)
NADH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide (réduite)
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (réduite)
Nu	Nucléophile
Ph	Phényle
ppm	Partie par millions
Pr	Propyle
quant.	Quantitatif
RMN (NMR)	Résonance magnétique nucléaire
ROESY	Spectroscopie de corrélation dipolaire homonucléaire ^1H - ^1H
SIBX	Acide iodoxybenzoïque stabilisé
t.amb (rt)	Température ambiante (room temprature)
tr (rt)	Temps de rétention (retention time)
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyl-diméthylsilyle
THF	Tétrahydrofurane

AVERTISSEMENTS

UV

Ultra-violet

VIH (HIV)

Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION GENERALE

La vache qui va brouter commence près de l'enclos.

Proverbe de Côte d'Ivoire

Les polyphénols constituent une famille de molécules organiques largement présente dans le règne végétal. Ils sont caractérisés, comme l'indique leur nom, par la présence de plusieurs groupements phénoliques disposés sur des structures plus ou moins complexes, généralement de haut poids moléculaire. On les trouve dans les plantes, depuis les racines jusqu'aux fruits. Ces composés sont les produits du métabolisme secondaire des plantes, ce qui signifie qu'ils n'exercent pas de fonction directe au niveau des activités fondamentales de l'organisme végétal, comme la croissance ou la reproduction. Depuis quelques années, ils prennent une importance croissante, notamment grâce à leurs effets bénéfiques pour la santé. En effet, leur rôle d'antioxydants naturels suscite de plus en plus d'intérêt pour la prévention et le traitement du cancer, des maladies inflammatoires, cardiovasculaires et neurodégénératives. Ils sont également utilisés comme additifs pour les industries agroalimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques.

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 de synthèse plus efficace basée sur l'économie d'atomes, d'étapes et d'énergie, impliquant des réactifs moins polluants. C'est dans ce contexte que s'est inscrit mon sujet de thèse intitulé "Substances (Poly)phénoliques Bioactives : Synthèse Totale de Gallotannins Depsidiques et Hémisynthèse de la Norbergénine C-Arylglucosidique"

Ces travaux de thèse ont été effectués entre octobre 2007 et septembre 2010, à l'Institut Européen de Chimie et Biologie de Bordeaux, sous la direction du Professeur Stéphane QUIDEAU et la co-direction du Docteur Laurent POUYSEGU. Le groupe de recherche de Stéphane QUIDEAU s'intéresse à la réactivité, la synthèse et l'activité biologique des polyphénols.

Ce manuscrit qui détaille une approche visant la synthèse de gallotannins et l'hémisynthèse de la norbergénine est divisé en quatre chapitres. Le premier est consacré à la présentation de la bibliographie se rapportant aux gallotannins et à la bergénine et notamment les principales stratégies de synthèse élaborées à ce jour pour accéder chimiquement à ces molécules naturelles. Le second chapitre présente notre projet de recherche sur ces composés. Le troisième chapitre présente nos résultats. Enfin, le quatrième et dernier chapitre regroupe les techniques expérimentales, les conditions opératoires et les données analytiques des différents composés.

Ce travail a fait l'objet de :

➤ **Une publication :**

« *Hypervalent iodine-mediated oxygenative phenol dearomatization reactions* »

Pouysegu, L.; **Sylla, T.**; Garnier, T.; Rojas, L. B.; Charris, J.; Deffieux, D.; Quideau, S.
Tetrahedron **2010**, 66, 5908-5917.

➤ **Trois communications par affiche :**

Sylla, T.; Pouysegu, L.; Quideau, S. « Synthesis and characterization of natural *meta-depsidic* gallotannins », XXVth International Conference on Polyphenols (ICP2010), Montpellier, France from august 23rd to 27th, 2010.

Sylla, T.; Pouysegu, L.; Deffieux, D.; Rojas, L. B.; Charris, J.; Quideau, S. « Chemoselective SIBX-Mediated *O*-Demethylation of 2-Methoxyphenols », 3rd International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry (ICHIC2010), Bordeaux, France from July 4th to 7th, 2010.

Sylla, T.; Charris, J.; Rojas, L. B.; Pouysegu, L.; Quideau, S. « Hemisynthesis of bergenin derivatives for antitumoral evaluation », XXIVth International Conference on Polyphenols (ICP2008), Salamanca, Spain from July 8th to 11th, 2008.

**CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES
TANNINS HYDROLYSABLES
ET LES OBJECTIFS**

Le bélier qui va foncer commence par reculer.

Proverbe de Côte d'Ivoire

I.1- LES TANNINS : DEFINITION ET CLASSIFICATION

Historiquement, l'importance des tannins est liée à leurs propriétés tannantes, c'est-à-dire à leur capacité à transformer la peau fraîche en un matériau imputrescible : le cuir. A l'heure actuelle, le tannage est obtenu par l'intermédiaire de composés minéraux mais, pendant plusieurs millénaires, il a nécessité le recours exclusif aux végétaux. La résultante du tannage est l'établissement de liaisons entre les fibres de collagène de la peau, ce qui confère à cette dernière une résistance à l'eau, à la chaleur et à l'abrasion. Cette aptitude des tannins à se combiner aux macromolécules explique qu'ils précipitent la cellulose, les pectines, les protéines. Elle explique également leur astringence, cette âpreté caractéristique, car en précipitant les glycoprotéines riches en proline que contient la salive, les tannins font perdre à celle-ci son pouvoir lubrifiant. La combinaison entre les tannins et les macromolécules s'établit par l'intermédiaire d'interactions hydrophobes et de liaisons hydrogène entre les groupements phénoliques des tannins et les protéines et autres polymères. D'autres types de liaisons irréversibles doivent également intervenir pour assurer la stabilité dans le temps de la combinaison entre les tannins et les structures du collagène. C'est le cas des liaisons covalentes qui s'établissent après oxydation des phénols en quinones. Toutefois, une condition nécessaire à la formation de ces liaisons est que la masse moléculaire du tannin doit être comprise entre les limites bien définies. Si celle-ci est trop élevée, la molécule ne peut pas s'insérer entre les espaces interfibrillaires de la molécule ; si elle est trop faible, la molécule s'insère, mais ne peut pas former un nombre suffisant de liaisons pour assurer la stabilité de la combinaison.¹

En 1962, Bate-Smith et Tony Swain décrivent les tannins comme « des composés phénoliques hydrosolubles ayant une masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 Da qui présentent, en plus des réactions classiques des phénols, la propriété de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines ». Si cette définition reste valable, elle a perdu de son intérêt depuis que l'on a pu préciser la structure chimique exacte de ces polyphénols que sont les proanthocyanidines et les polyesters des acides gallique et ellagique (ces deux derniers termes tendent à se substituer à celui, imprécis, de tannin). En 1980, Edwin Haslam introduit le terme « polyphénol » en remplacement du terme « tannin végétal » et complète la définition désormais appelée définition de White–Bate-Smith–Swain–Haslam (WBSSH). Il dit que « ne doivent être uniquement appelés « polyphénols » les composés phénoliques solubles dans l'eau ayant un poids moléculaire entre 500 et 3000-4000 Da, possédant 12 à 16 groupements

hydroxyles phénoliques et 5 à 7 cycles aromatiques pour une masse moléculaire relative de 1000 Da, donnant lieu aux réactions classiques des phénols comme la formation de complexes bleu foncé lors de traitements avec des sels de Fer(III) et possédant des propriétés particulières telle que la capacité de précipiter les alcaloïdes et les protéines ». Malgré tout, depuis plusieurs années, le terme « polyphénol » est très souvent utilisé de façon plus large, ce qui a amené notre équipe à proposer récemment une version revisitée de cette définition : « le terme polyphénol devrait être utilisé pour définir des métabolites secondaires issus de plantes et exclusivement dérivés de la voie de biosynthèse phénylpropanoïde et/ou polycétide. Ces composés doivent présenter plus d'un noyau aromatique phénolique et être dépourvus de groupe fonctionnel azoté dans leurs structures les plus basiques ». ²

Depuis une trentaine d'années, le développement rapide des méthodes d'investigation structurale a permis de grands progrès dans la connaissance de la structure des tannins. C'est en particulier le cas de la spectrométrie de masse à impact électronique et la spectrométrie de masse à ionisation électrospray (EIMS / ESIMS, positive $[M+H]^+$ ou négative $[M-H]^-$) qui permet, malgré la polarité et l'instabilité thermique de ces grosses molécules, de déterminer leur masse moléculaire notamment en ajoutant à la matrice des sels $[KCl, NaCl]$ qui permettent d'observer des pics à $[M+K]^+$ ou $[M+Na]^+$. La RMN (1H et ^{13}C) conduit pour sa part à la caractérisation des monomères constitutifs de la molécule aussi bien que des modes de liaison. La complexité structurale des tannins implique encore malgré tout le recours à des études chimiques plus ou moins complexes [hydrolyse des oligomères, dégradations, réarrangements, détermination du DP (degré de polymérisation), etc.]. ¹

Dans la nature, on rencontre les tannins dans de nombreuses familles de plantes telles que la famille des Fagacées, une famille de plantes dicotylédones qui comprend environ 900 espèces réparties en 7 à 9 genres, les plus connus étant :

- *Castanea* (châtaignier)
- *Fagus* (hêtre)
- *Quercus* (chêne)

Les chênes, les hêtres et les châtaigniers sont des arbres ou des arbustes qui fournissent du bois pour la construction et l'ameublement. Les châtaigniers et les chênes sont riches en tannins.



Châtaignier (*Castanea sativa*)

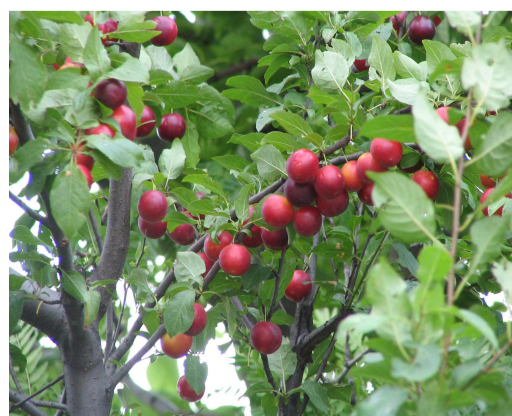


Chêne (différents types de *Quercus*)

Il y a aussi la famille des Anacardiacees qui est une famille de plantes dicotylédones. Ce sont des arbres ou des arbustes comme le *Rhus*, genre auquel appartiennent les sumacs. Le prunier myrobalan (souvent orthographié à tort myrobolan), ou prunier-cerise, prunier d'ornement, voir encore cerisier à fleur, est un arbre fruitier de la famille des Rosaceae.³



Sumacs (*Rhus typhina*)



Prunier myrobalan

On trouve les tannins en grande quantité dans presque toutes les parties des plantes citées ci-dessus, comme dans l'écorce, le bois, les feuilles, les fruits, les racines, les graines et même les Galles des plantes. Suivant l'origine biosynthétique de ces tannins, leur chimie est très variable.⁴

Les tannins sont bien connus de l'industrie alimentaire pour clarifier le vin, la bière et les jus de fruits, mais ils sont également utilisés dans bien d'autres domaines comme dans l'industrie du textile où ils peuvent servir de colorants par exemple. En médecine, dans les pays asiatiques, on les utilise comme produits naturels pour leur astringence, leurs propriétés anti-diarrhéiques, diurétiques, contre les tumeurs de l'estomac et du duodénum, et pour leurs propriétés anti-inflammatoire, antiseptique et hémostatique. Les tannins sont donc utilisés comme principe actif dans des médicaments à base d'extraits de plantes. Récemment, ils ont suscité un intérêt scientifique dans le cadre de la lutte contre les maladies mortelles comme le SIDA et divers cancers. Au cours des vingt dernières années, de nombreux représentants de cette classe de composés ont été isolés et caractérisés. De nombreux tests biologiques ont révélé que beaucoup d'entre eux possédaient des propriétés antivirales, antibactériennes et antitumorales. Les tannins peuvent en effet inhiber sélectivement la réplication du VIH.⁵ En raison de l'énorme diversité structurale des tannins, une classification systématique fondée sur leurs caractéristiques structurales a été mise en place.

Les tannins peuvent être divisés en trois classes (Figure 1) : les tannins condensés, les tannins hydrolysables et les phlorotannins.^{2,4}

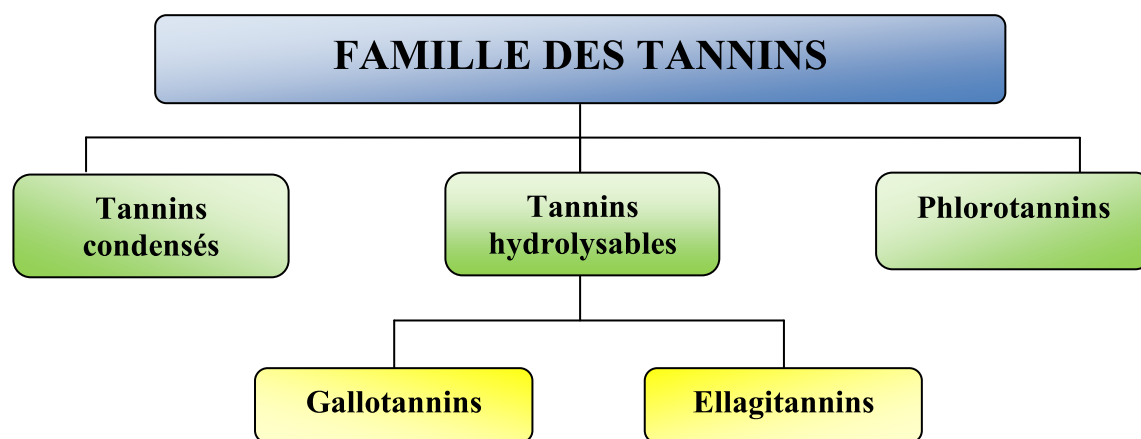


Figure 1. Les différentes classes de tannins.

Les **tannins condensés**, nommés également proanthocyanidines, sont des oligomères et des polymères de flavanoïdes. Les plus connus sont les procyanidines qui sont des enchaînements de catéchines et/ou d'épicatéchines liées par des liaisons carbone-carbone,

comme par exemple la procyanidine B₁, mais de nombreuses autres combinaisons existent. Ils sont produits par la plupart des végétaux terrestres.

Les **tannins hydrolysables** sont des acides-phénols liés à un résidu sucré par un lien ester (donc hydrolysable). Si le phénol est l'acide gallique, ce sont les gallotannins ; s'il s'agit de l'acide hexahydroxydiphénique (cf. unité HHDP), ce sont les ellagitannins.

Ensuite, des tannins particuliers, ou **phlorotannins**, sont isolés d'algues brunes (*Phéophytes*) et possèdent des activités antibiotiques. Ils sont constitués d'unités monomériques de phloroglucinols (c'est-à-dire le 1,3,5-trihydroxybenzène) liées par des liaisons diaryléthers et/ou biaryles. Une structure typique est celle du fucotriphloréthol H (Figure 2).

Quant aux **tannins complexes**, ils désignent des structures qui peuvent être rattachées au moins à l'une de ces classes. Par exemple, l'acutissimine B présente à la fois les caractéristiques structurales d'un ellagitannin et celle d'une unité flavonoïde (Figure 2).

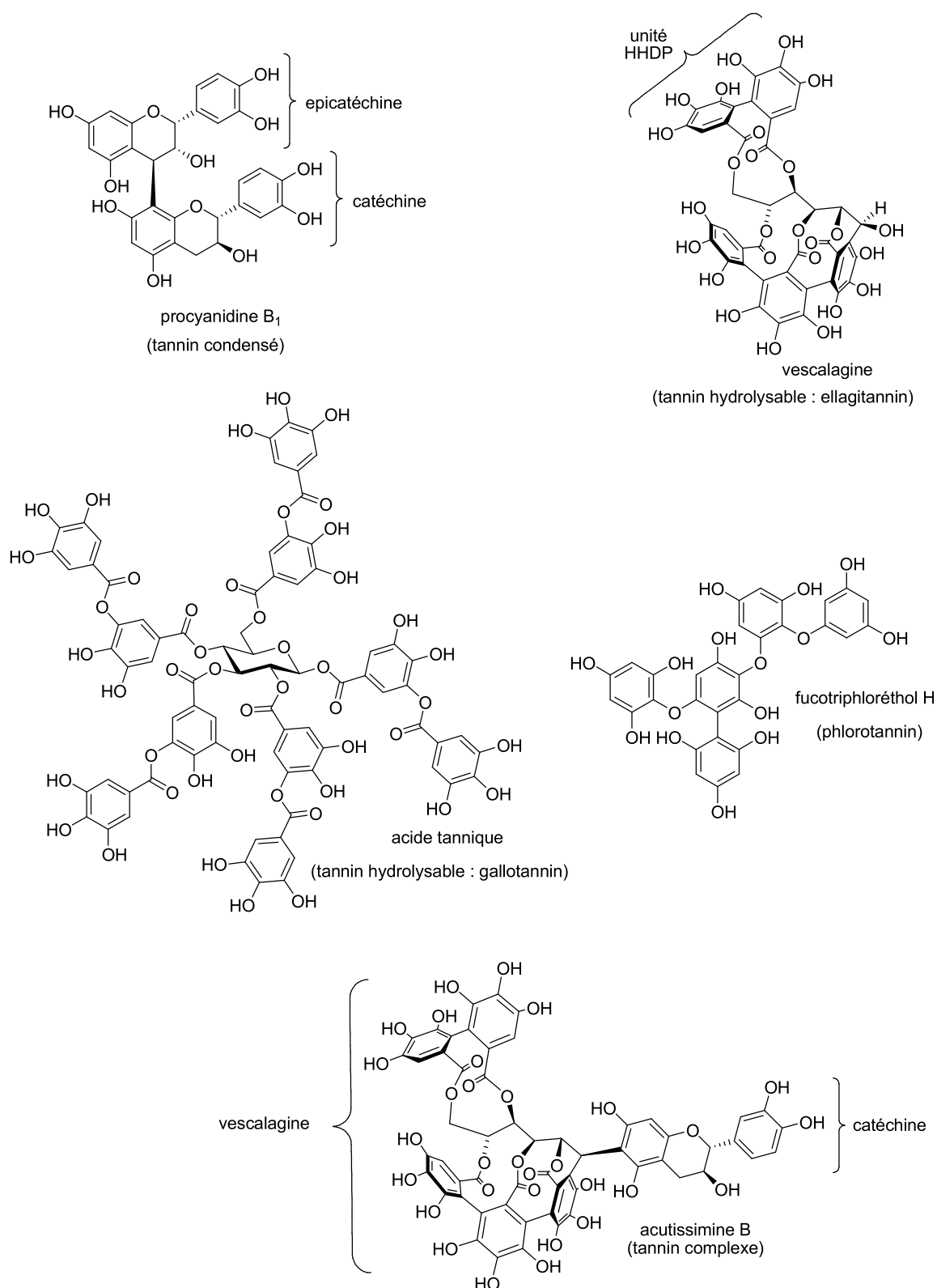


Figure 2. Structures de différents tannins.

I.2- BIOSYNTHESE DES TANNINS HYDROLYSABLES

L'acide gallique et sa variante biarylique (l'acide hexahydroxydiphénique) sont les éléments constitutifs des tannins hydrolysables.

Biogénétiquement, l'acide gallique (acide 3,4,5-trihydroxybenzoïque) est issu du métabolisme de l'acide shikimique. C'est un acide-phénol (ou acide phénolique), terme qui peut s'appliquer à tous les composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. Les acides-phénols sont présents en quantité notable dans les fruits et légumes, ce sont des piègeurs de radicaux libres et des antioxydants. Ils jouent donc, comme les flavonoïdes et d'autres polyphénols, un rôle reconnu dans le maintien d'un bon état de santé et pourraient participer à la prévention de pathologies en partie liées à un excès de radicaux et au stress oxydatif (affections cardiovasculaires et dégénératives).¹

Le schéma 1 illustre la biosynthèse enzymatique des acides protocatéchuique et gallique par la voie shikimate, à partir du phosphoénolpyruvate (PEP). Le PEP réagit avec l'érythrose-4-phosphate pour former un composé en C-7, le 3-désoxy-D-arabinoheptulosonate-7-phosphate (DAHP). La cyclisation de ce dernier en acide 3-déhydroquinique est une réaction complexe qui met en jeu une condensation aldolique intramoléculaire intervenant après l'élimination du phosphate. Ce dernier donne par réduction l'acide quinique et par déshydratation l'acide 3-déhydroshikimique, précurseur immédiat des acides protocatéchuique et gallique. La réduction de l'acide 3-déhydroshikimique en présence de NADPH donne l'acide shikimique (Schéma 1).⁶

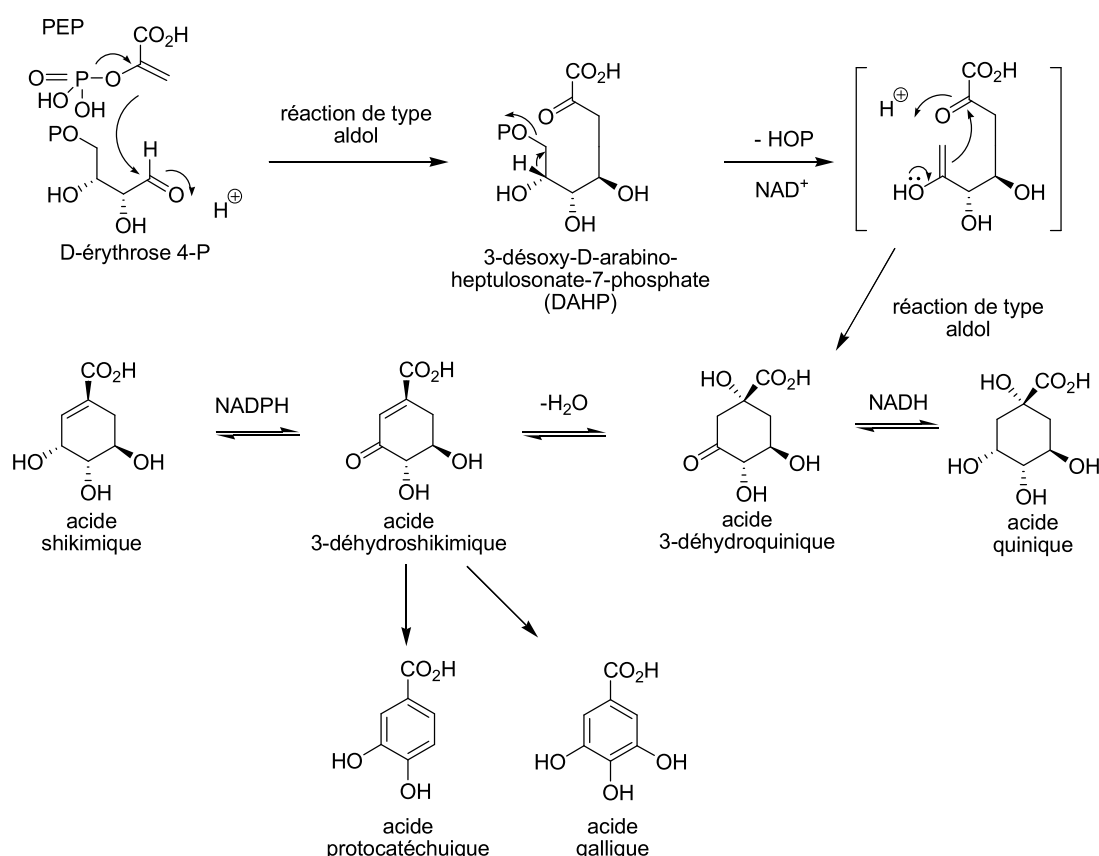


Schéma 1. Biosynthèse d'acides phénoliques.

Chez les végétaux supérieurs, des composés phénoliques plus complexes, appelés tannins, sont plus fréquents. Comme nous l'avons vu, les tannins hydrolysables sont des oligo- ou polyesters d'un sucre, en général le glucose (Glc), et d'un nombre variable d'unités d'acide gallique (**1**). Leur biosynthèse a été très étudiée au cours des 25 dernières années, surtout par l'équipe de Gross.³ Elle fait apparaître un intermédiaire commun, le (+)-penta-*O*-galloyl- β -D-glucopyranose (β -PGG, **4b**), un penta-ester obtenu par galloylations successives de la β -glucogalline (β -1-*O*-galloyl-D-glucose, **3b**). Celle-ci est biosynthétisée à partir d'acide gallique (**1**) et d'un glucose activé sous la forme d'UDP-glucose (UDP-Glc, uridine diphosphate glucose, **2**). Elle joue ensuite le rôle de donneur et d'accepteur de galloyle à quatre reprises dans des réactions enzymatiques impliquant des galloyltransférases et fournit le β -PGG (**4b**).^{7,3} Cet intermédiaire clé peut alors soit subir l'addition de motif(s) galloyl supplémentaire(s) à partir de nouvelles galloyltransférases dites β -glucogalline dépendante via la formation de liaisons *méta*-depside, motif caractéristique des gallotannins (voir par exemp-

ple le 3-*O*-digalloyl-1,2,4,6-tétra-*O*-galloyl- β -D-glucopyranose, **5b**), soit former des ellagitannins monomériques via des processus d'oxydation phénolique comme la réaction de couplage biarylique carbone-carbone intramoléculaire conduisant à l'unité hexahydroxydiphénoyle (HHDP), caractéristique des ellagitannins (exemple la pédunculagine, **6**). Les gallotannins et les ellagitannins sont hydrolysables puisque leurs hydrolyses respectives fournissent l'acide gallique (**1**) et l'acide ellagique (**7**) (Schéma 2).

Lorsqu'elle n'est pas enzymatiquement galloylée jusqu'à former le β -PGG (**4b**), la β -glucogalline (**3b**), ou son anomère α (**3a**), peut évoluer vers la formation de *C*-aryl glycoside comme la norbergénine (**9b**). Même si aucune étude approfondie de la biosynthèse de ces composés n'a été publiée pour l'instant, il est probable que cette transformation passe par un réarrangement oxygène→carbone (*O*→*C*-glycoside) en position anomérique de la glucogalline pour donner le *C*-aryl glycoside **8** qui subit ensuite une réaction de lactonisation pour donner **9b**. Une réaction de méthylation enzymatique en position O-9 permet alors de convertir la norbergénine (**9b**) en bergénine (**9a**), le composé de cette famille le plus abondant naturellement.^{8,9} Cette hypothèse est aujourd'hui préférée à celle basée sur le couplage entre un glucose activé et un acide gallique méthylé en position O-4 (Schéma 2).¹⁰

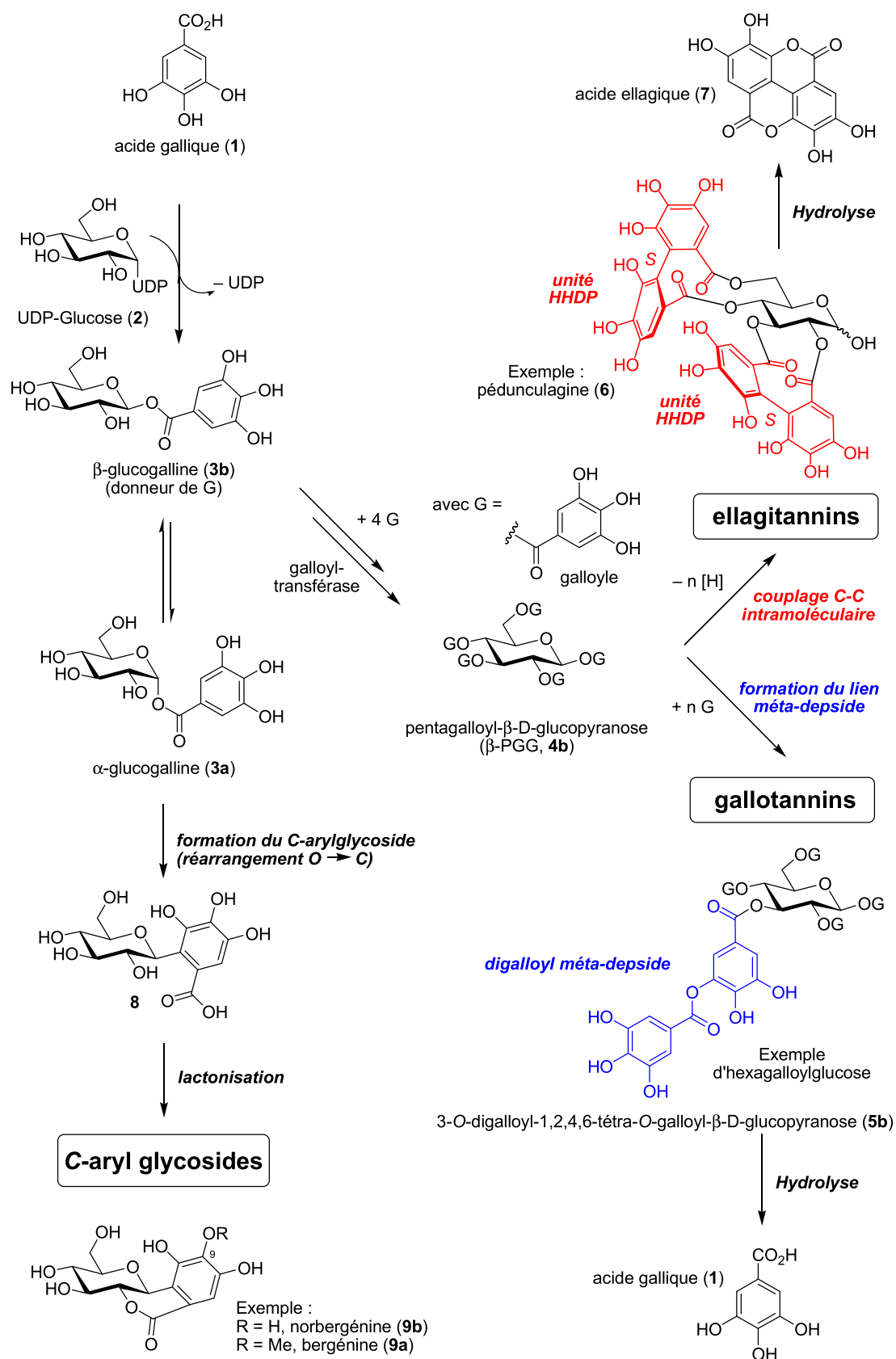


Schéma 2. Biosynthèse des tannins hydrolysables (gallotannins, ellagitannins et C-aryl glycosides).

I.3- LES GALLOTANNINS

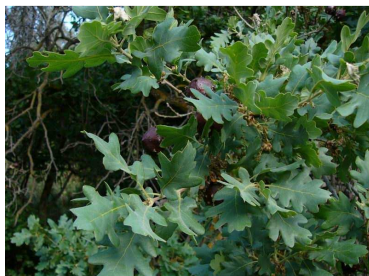
Les gallotannins, encore appelés tannins galliques, représentent une classe importante de tannins hydrolysables naturels. Le β -PGG (**4b**) occupe une position centrale dans leur biosynthèse. Un gallotannin, comporte un cœur glucose porteur de chaînes latérales constituées de plusieurs unités galloyle liées entre elles par une liaison *méta*-depside (Figure 3). Les composés du mono au penta-galloylglucose sont souvent appelés galloylglucoses « simples » afin de les différencier des galloylglucoses « complexes » qui, par l'ajout de nouveaux résidus galloyles au β -PGG (**4b**) permettent la formation d'une unité digalloyle *méta*-depsidique caractéristique des gallotannins.³

I.3.1) Isolement et caractérisation

Depuis les années 80, Nishioka et ses collaborateurs ont isolés des gallotannins purs à partir de nombreuses plantes médicinales comme *Rhus semialata* (gallotannins chinois), *Quercus infectoria* (gallotannins turcs), *Paeonia albiflora* (syn. *P. lactiflora*) ou *Moutan cortex*.¹¹⁻¹⁵



Rhus semialata



Quercus infectoria

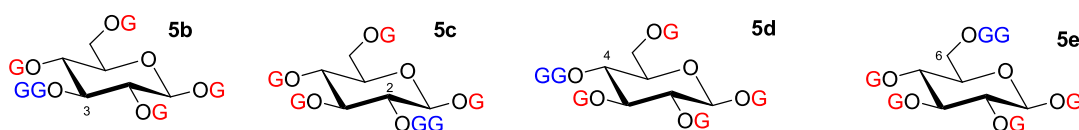


Paeonia albiflora

Ces polygalloylglucoses ont été extraits et séparés en fonction de leur degré de galloylation en combinant l'utilisation d'une colonne chromatographique sur Sephadex[®] LH-20 (éluant : EtOH-H₂O-acétone) et d'une CLHP en phase normale (éluant : *n*-hexane-MeOH-THF-acide formique). C'est un travail long et difficile qui a cependant permis à l'équipe de Nishioka d'isoler quelques molécules en quantité suffisante pour pouvoir les caractériser par spectroscopie RMN du proton et du carbone. La position du motif digalloyle depsidique sur le glucose est déterminée par comparaison du spectre RMN ¹³C dans l'acétone-*d*₆ avec les signaux des carbones du β -PGG (**4b**). Typiquement, un déblindage de 0,4-0,6 ppm est observé pour l'atome de carbone du glucose lié au digalloyle depside ; ce résultat est

corroboré par la différence de déplacement chimique qui est observée pour les atomes de carbones méthylés du *mé*ta-digallate et du gallate de méthyle (δ 52,2 et 51,9 ppm respectivement). Les analyses spectrales RMN ^{13}C ont ainsi permis à l'équipe de Nishioka de démontrer que le motif digalloyl depside de l'hexagalloylglucose isolé des racines de *Paeonia albiflora* (syn. *P. lactiflora*) est liée à la position C-6 du glucopyranose (**5e**), alors qu'il est fixé de manière aléatoire en position C-2, C-3, C-4 (**5c**, **5b** et **5d**, respectivement) sur les hexagalloylglucoses isolés des galls chinoises.¹¹ De la même manière, l'analyse des spectres RMN ^{13}C a conduit à la détermination structurale de six heptagalloylglucoses, certains possédant deux groupes digalloyles (**10c-g**) et d'autres un motif trigalloyle (**10b**) et enfin un octagalloylglucose possédant trois groupes digalloyles (**11**) (Figure 3). De plus, Nishioka et ses collaborateurs ont révélé que les unités digalloyles *mé*ta-depsidique précédemment rapportés par Fisher¹⁶ en 1914 et Nierenstein¹⁷ en 1925 sont en fait un mélange en équilibre de motifs digalloyle *mé*ta et *para* résultant d'une transestérification intramoléculaire.

hexagalloylglucoses



heptagalloylglucoses

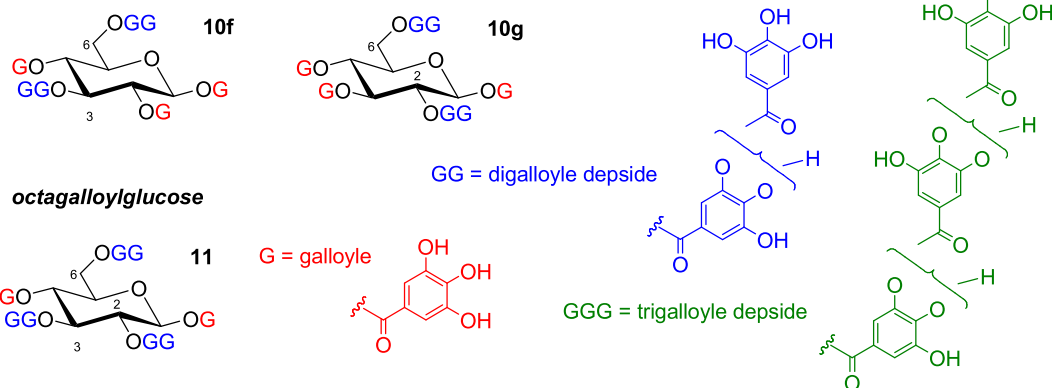
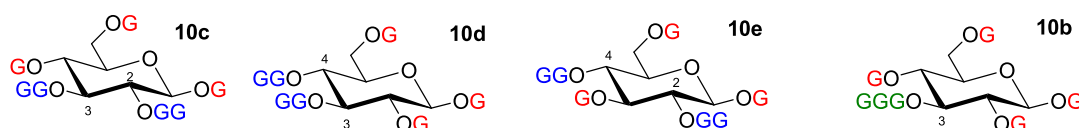


Figure 3. Structure d'hexa-, hepta- et octagalloyl glucoses isolés et identifiés par Nishioka.

1.3.2) Activités biologiques

L'accès à des gallotannins naturels purs est donc très limité même si l'acide tannique que Sigma-Aldrich décrit comme étant le décagalloylglucose **12b** est disponible commercialement (Figure 4). Cependant Romani et ses collaborateurs ont montré que ce soi-disant gallotannin contient en fait des quantités variables de plus de 10 composés parmi lesquels on peut trouver l'acide gallique (**1**), le gallate de méthyle, des mono-, di-, tri-, tétra- et pentagalloyl glucoses, ainsi que des composés avec un, deux, trois, quatre (ou même plus) liens depsidiques (Figure 5).¹⁸

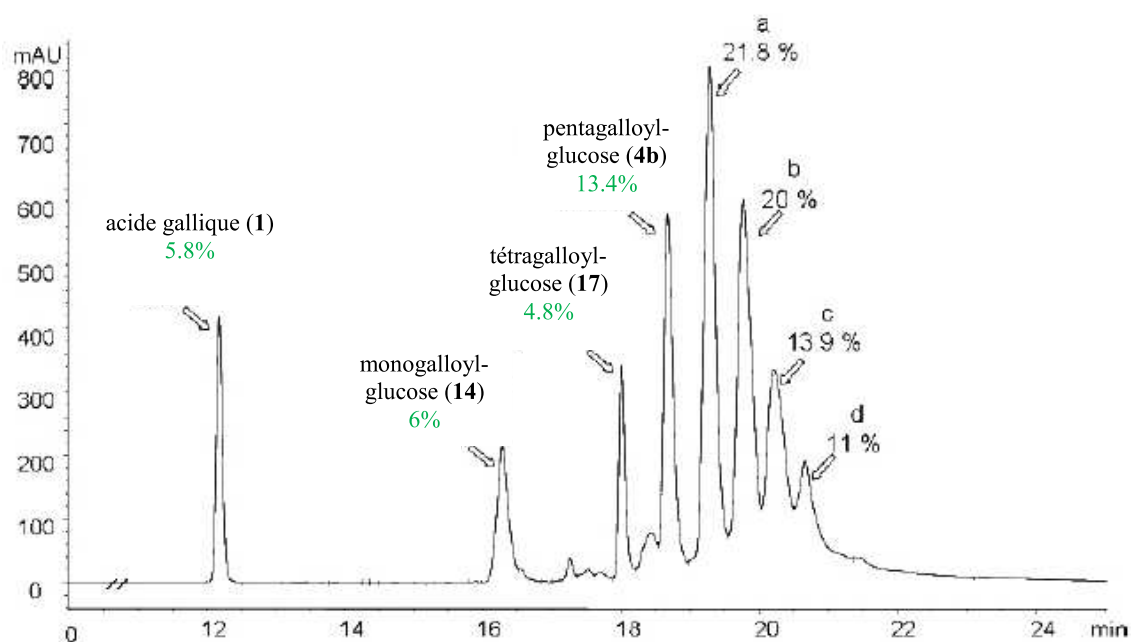


Figure 4. Profil CLHP de l'acide tannique (**12b**) par Romani.¹⁸

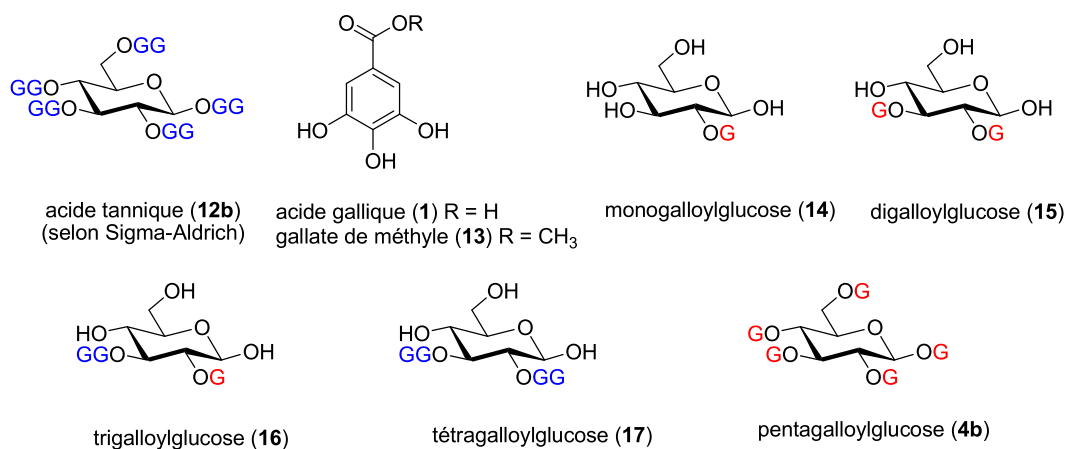


Figure 5. L'acide tannique (**12b**) et ses constituants identifiés dans le produit commercial analysé par Romani.

Bien qu'il s'agisse d'un mélange de composés, l'acide tannique commercial a fait l'objet de nombreuses études biologiques et est connu pour sa capacité à induire des effets bénéfiques sur la santé humaine à travers l'expression de plusieurs activités biologiques incluant des propriétés anti- et pro-oxydante,¹⁹ anti-amyloïdogène contre la maladie d'Alzheimer,²⁰ anticancéreuse²¹... Les auteurs de ces publications étudient alors les propriétés d'un mélange et dans ces travaux, aucune relation structure-activité ne peut vraiment être établie.

Faute de « vrais » gallotannins disponibles purs commercialement, c'est souvent le β -PGG (**4b**) qui est utilisé pour l'évaluation des activités pharmacologiques potentiellement valorisables. Plusieurs tests *in vitro* et une « poignée » de test *in vivo* ont montré que **4b** possède de nombreuses activités biologiques, ce qui implique un grand potentiel pour cette molécule en pharmacothérapie et la prévention de plusieurs maladies grave comme le cancer et le diabète.²² Des essais précliniques ont ainsi été réalisés sur des modèles de cancer *in vivo* avec le β -PGG (**4b**) et démontrent une efficacité prometteuse dans l'inhibition sélective de la malignité des cellules tumorales sans toxicité majeure. Parmi les autres activités potentielles de cette molécule, on peut citer son activité d'anti-angiogenèse (inhibition de la croissance de vaisseaux sanguins), ses actions anti-prolifératives par inhibition de la synthèse d'ADN, l'arrêt de la phase S et de la phase G1 dans la mitose cellulaire, l'induction de l'apoptose, et des propriétés anti-inflammatoire et anti-oxydante.²²⁻²³

La compréhension détaillée de la relation structure-activité du β -PGG (**4b**) est très utile dans l'élucidation des mécanismes liés aux diverses activités listées précédemment. La plupart des chercheurs se sont focalisés sur la manière dont le nombre de motifs galloyle affecte les activités biologiques des galloylglucoses et de ses analogues. En général, les formes totalement ou partiellement estérifiées du glucose, c'est-à-dire le β -PGG ou le 1,2,3,6-tétragalloylglucose, ont les meilleures activités, avec en particulier une activité anti-tumorale, l'inhibition des intégrases et de la transcriptase inverse du VIH,²⁴ l'inhibition de la protéase de l'hépatite C.²⁵ Certains tests ont révélé que le β -PGG était cinq fois plus actif que le gallate de méthyle, ce qui suggère que l'activité chimique serait en quelque sorte la « somme » des activités des monomères galloyles. Cette analyse est confirmée par d'autres études biologiques *in vitro* et *in vivo*.²⁶ Chen et son équipe, par exemple, ont synthétisé une série d'analogues du pentagalloylglucose et testé leurs activités sur le transport de glucose. Dans leur étude, ils ont comparé l'importance fonctionnelle de chaque groupement galloyle et leur

arrangement stéréochimique. Leurs résultats montrent que tant le cœur glucidique que les unités galloyles avec leurs trois fonctions hydroxyles libres sont importants. L' α -PGG et le β -PGG sont aussi actifs l'un que l'autre. Malgré l'intérêt de ces travaux, aucun « vrai » gallotannin n'a été testé et l'influence du motif digalloyle depside n'a pas pu être évaluée.

I.3.3) Travaux de synthèse

Gross et son équipe ont beaucoup étudié la biosynthèse des gallotannins en utilisant des extraits cellulaires de feuilles de *Rhus typhina*. Leurs études ont montré que l'estérification de l'acide gallique et du glucose, pour former la β -glucogalline (**3**), le premier intermédiaire dans la biosynthèse des tannins hydrolysables, se fait par une réaction impliquant une glucosyl transférase et un glucose activé, l'UDP-glucose (**2**), qui réagit avec l'acide gallique (**1**).^{3, 7} Ces préparations d'enzyme catalysent aussi de nouvelles transformations avec la β -glucogalline (**3**) générée pour additionner des motifs galloyles jusqu'à l'obtention du pentagalloylglucose (β -PGG, **4**). Toujours à partir des feuilles de *Rhus typhina*, l'équipe de Gross a pu isoler 5 autres galloyltransférases notées A, B, C, D et E. Ces isoenzymes ajoutent une unité galloyle sur la position C-2, C-3 ou C-4 et permettent la formation d'unités digalloyle, voire trigalloyle, comportant une liaison *méta*-depside caractéristique des gallotannins (Schéma 3).⁷

Les structures de ces composés synthétisés par voie enzymatique ont été établies par RMN ^1H et ^{13}C , ainsi que par comparaison de ces données avec celles publiées par l'équipe de Nishioka.

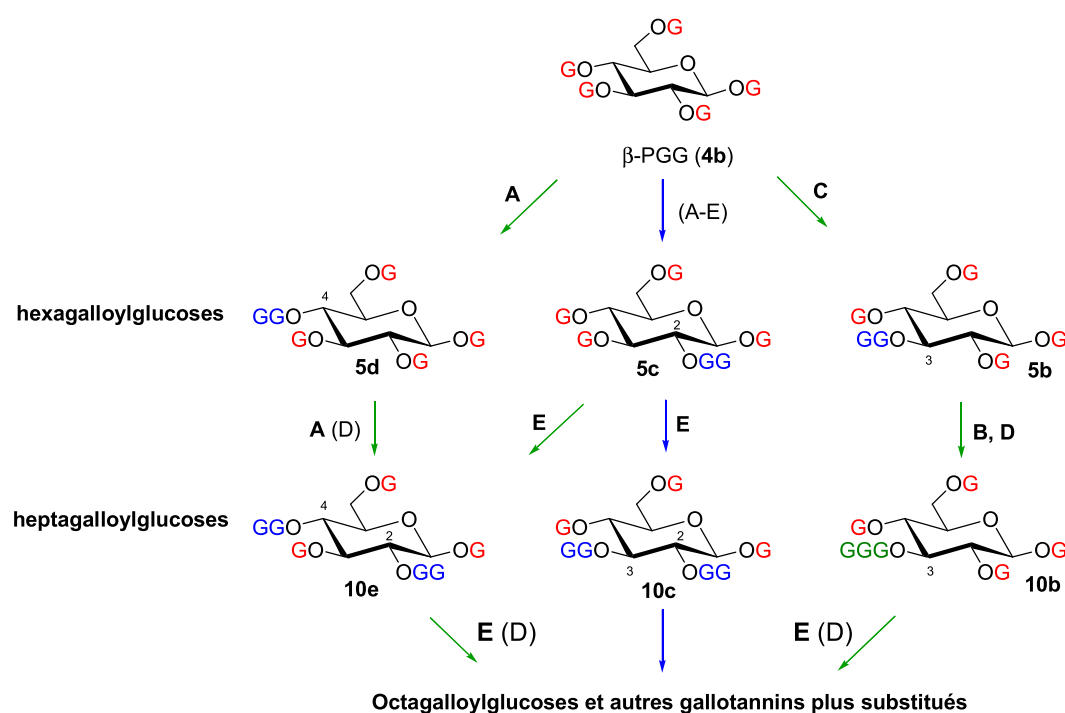


Schéma 3. Biosynthèse des gallotannins dans le sumac *Rhus typhina*
(les activités enzymatiques principales sont symbolisées par les lettres en gras et les activités mineures par les lettres entre parenthèses avec en vert les chemins privilégiés).

On s'aperçoit que les travaux de Gross et Nishioka tendent vers des conclusions similaires à savoir que la liaison *mé*ta-depside se fait préférentiellement sur les positions C-2, C-3 et C-4 du glucose. En dépit de nombreuses tentatives, il a été impossible pour Gross et son équipe de recueillir des informations supplémentaires sur la biosynthèse des gallotannins substitués par un nombre supérieur à sept motifs galloyles. La CLHP a permis une séparation partielle d'octagalloylglucoses, mais la tendance de ces composés à donner lieu à une migration intramoléculaire du groupement galloyle semble limiter toute étude structurale plus approfondie.³

Aujourd'hui, les véritables gallotannins purs font cruellement défaut et malgré les propriétés intéressantes du mélange qu'est l'acide tannique (**12**), on ne peut pas dire quel composé de ce mélange est responsable de son activité biologique. Afin d'évaluer l'influence d'un motif digalloyle *mé*ta-depsidique, l'équipe de Romani a synthétisé un dérivé galloylglucose avec des liaisons *mé*ta-depsides. Par un jeu de protection et de déprotection avec des groupements spécifiques, Romani et ses collaborateurs réalisent non seulement des

galloylations du glucose sur les positions désirées mais créent aussi le lien *méta*-depside tant recherché.¹⁸

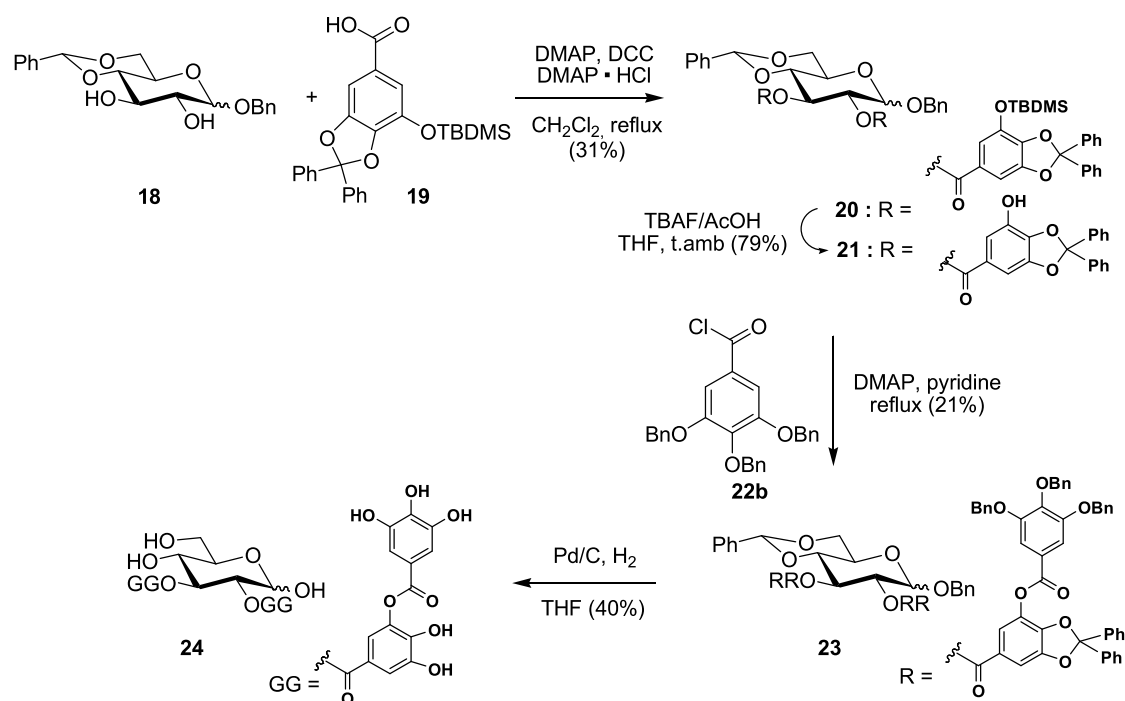


Schéma 4. Synthèse d'un tétragalloylglucose porteur de 2 unités digalloyle *méta*-depsidiques.¹⁸

L'estérification de Steglich entre le dérivé du glucose **18** et le dérivé de l'acide gallique **19** donne le composé **20** digalloylé avec un rendement modeste de 31%. Les groupements protecteurs silylés de cette molécule sont ensuite clivés sélectivement par le fluorure de tétrabutylammonium pour donner le composé **21** avec un bon rendement de 79%. Il est intéressant de noter que Romani utilise des groupements protecteurs orthogonaux afin de déprotéger uniquement l'hydroxyle phénolique en *méta* sur lequel viendra se fixer le deuxième motif galloyle. L'estérification du composé **21** avec le chlorure de tribenzyloxygalloyle **22b** permet ensuite d'obtenir les liaisons *méta*-depside. La dernière étape consiste à enlever tous les groupements protecteurs par hydrogénolyse afin d'obtenir le composé **24** avec un rendement moyen de 40% (Schéma 4).

La synthèse de Romani permet ainsi d'accéder aux composés digalloylés en position O-2 et O-3 du glucose. Notons que Romani a aussi caractérisé le lien *mé*ta-depside grâce au spectre UV-visible de composés possédant une liaison digalloyle par un épaulement caractéristique à 300 nm.

L'identification et l'importance des gallotannins naturels avec des liaisons *méta*-depside est connue depuis le début du XX^{ème} siècle, mais à notre connaissance, aucun autre exemple de synthèse chimique de composés porteurs de motifs digalloyle n'a été rapporté à ce jour.

I.4- LA BERGENINE ET SES DERIVES

La bergénine (**9a**), la norbergénine (**9b**) et leurs dérivés sont des C-arylglucosides d'origine naturelle dérivés de l'acide gallique et du D-glucose isolés à partir d'une grande variété de plantes utilisées traditionnellement pour leurs vertus médicinales (Figure 7).

I.4.1) Isolement et caractérisation

La bergénine (**9a**) a été isolée pour la première fois en 1880 des rhizomes de l'arbre *Bergenia sp.*, puis de plusieurs autres plantes, souvent avec des rendements élevés.²⁷ Depuis sa découverte, la bergénine (**9a**) et ses analogues, comme la moins abondante norbergénine (**9b**), ont été isolés à partir d'un grand nombre de plantes à travers le monde telles que *Bergenia purpurascens*,²⁸ *Mallotus japonicus*,²⁹ *Marcaranga peltata*,³⁰ *Peltophorum africanum*,³¹ *Astilbe thunbergii*.³² La bergénine (**9a**) est d'ailleurs actuellement un produit commercial obtenu par extraction de plantes asiatiques et disponible notamment chez Sigma-Aldrich.



Bergenia crassifolia



Mallotus japonicus



Astilbe thunbergii

Les premières structures de la bergénine (**9a**) publiées dans la littérature sont longtemps restées fausses, qu'ils s'agissent de celle proposée par Tschitschibabin en 1929 ou de celle de Shimokoriyama en 1950 (Figure 6).³³⁻³⁴

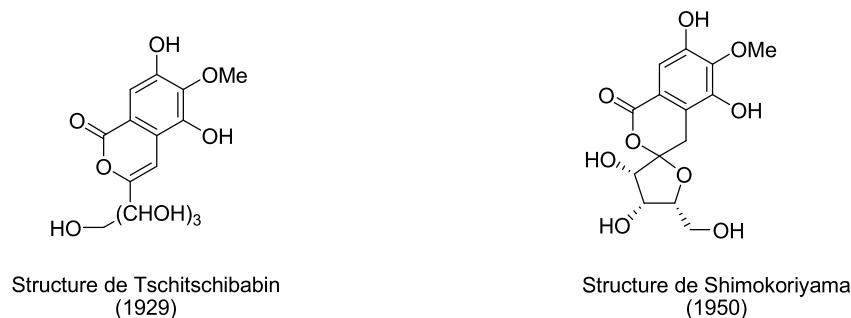
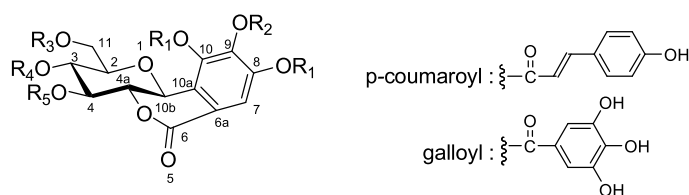


Figure 6. Structures de Tschitschibabin et Shimokoriyama.

En 1958, ces structures furent révisées indépendamment par deux équipes. Celle de Posternak attribua une structure correspondant à la δ -lactone d'un acide glucopyranosyl-2-*O*-(4-*O*-méthyl)-gallique.³⁵ La même année, l'équipe de Hay identifia la structure en réalisant sa synthèse par couplage entre le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranosyle (**25**) et l'ester de méthyle de l'acide 4-*O*-méthylgallique (**26**) (voir Schéma 5).³⁶ La structure ainsi que la stéréochimie de cette famille de composés a ensuite été confirmée en 1991 de façon certaine par l'équipe de Schmidt à la fois par spectroscopie RMN et grâce à l'étude par diffraction des rayons X de dérivés synthétiques.³⁷ La Figure 7 rassemble les structures de la bergénine (**9a**) et ses dérivés naturels isolés jusqu'à ce jour.



bergénine : $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$ (**9a**)

norbergénine : $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$ (**9b**)

8,10-di-O-méthylbergénine : $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$ (**9c**)

3,8,10-tri-O-méthylbergénine : $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$, $R_5 = \text{H}$ (**9d**)

8,10,11-tri-O-méthylbergénine : $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = R_5 = \text{H}$ (**9e**)

4-O-galloylbergénine : $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{galloyl}$ (**9f**)

4-O-galloylnorbergénine : $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{galloyl}$ (**9g**)

11-O-galloylbergénine : $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{galloyl}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$ (**9h**)

11-O-(E)-p-coumaroylbergénine : $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{p-coumaroyl}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$ (**9i**)

11-O-galloylnorbergénine : $R_1 = R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{galloyl}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$ (**9j**)

3,4-di-O-galloylbergénine : $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = R_5 = \text{galloyl}$ (**9k**)

4,11-di-O-galloylbergénine : $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{galloyl}$, $R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{galloyl}$ (**9l**)

3,4,11-tri-O-galloylbergénine : $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = R_4 = R_5 = \text{galloyl}$ (**9m**)

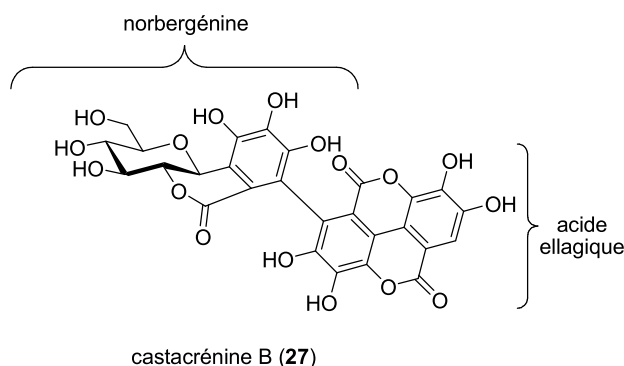


Figure 7. Structures de la bergénine (**9a**) et ses dérivés naturels (**9b-9m**, **27**).

I.4.2) Activités biologiques

En raison de l'accès aisé par extraction à la bergénine (**9a**), de très nombreuses études biologiques ont été réalisées sur ce composé. La bergénine (**9a**) possède *in vivo* un pouvoir antitussif,²⁸ antiulcéreux²⁹. Elle est bénéfique pour le traitement de maladies vénériennes.³⁰ La bergénine (**9a**) et la norbergénine (**9b**) ont aussi montré une activité *in vitro* contre le virus

VIH-1 en interférant avec le complexe gp120/CD4 et en empêchant l'entrée du virus dans la cellule hôte.³⁸ **9a** est aussi reportée comme possédant des propriétés *in vitro* anti-arythmique,³⁹ anti-inflammatoire,⁴⁰ hypolipémiante,^{32,41} hépatoprotectrice,^{42,43} neuroprotectrice,⁴⁴ gastroprotectrice,⁴⁵ anti-oxydante,⁴⁶ anti-arthrite,⁴⁷ anti-trypanosomiase,⁴⁸ antifongique⁴⁹ et antitumorale.⁵⁰

Au laboratoire, les résultats des tests *in vitro* ont démontré que la bergénine (**9a**) est un inhibiteur spécifique de la topoisomérase II. Cette inhibition est comparable à celle de l'étoposide (**28**). Notons que l'étoposide (**28**) ou VP 16 est l'un des médicaments anticancéreux les plus utilisés de nos jours en chimiothérapie notamment pour le traitement du cancer du poumon. Ce composé est connu pour empoisonner la topoisomérase II en inhibant l'étape de réparation de l'ADN plus précisément en stabilisation le complexe de clivage (Figure 8). De plus, il a été montré que l'étoposide subit une oxygénation enzymatique *in vivo* pour former l'orthoquinone correspondante, espèce identifiée comme étant responsable du mode d'action de l'étoposide (**28**) dans l'ADN.⁵¹ Les analogies structurales que présentent les deux composés, La bergénine (**9a**) et l'étoposide (**28**), à savoir une lactone, une unité sucre et un motif 2-méthoxyphénol *pro*-quinonoïde nous ont emmenés à proposer l'hypothèse selon laquelle le mode d'action de la bergénine (**9a**) est également dû à une forme orthoquinonique de ce composé (Figure 8).⁵²

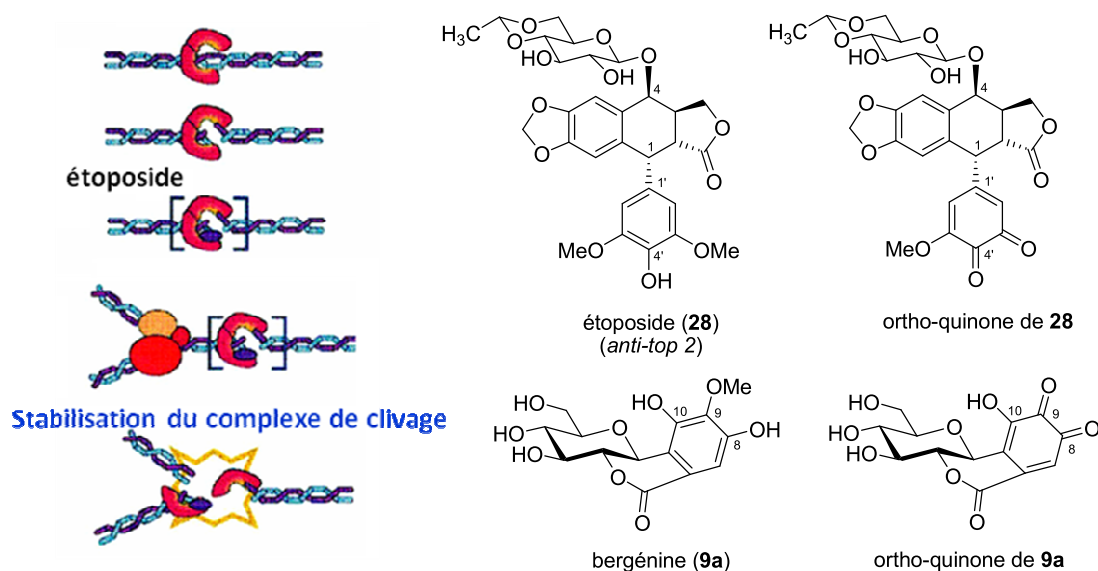


Figure 8. Mode d'action d'inhibition de la topoisomérase II et structures de la bergénine, de l'étoposide et de leurs *ortho*-quinones respectives.

I.4.2) Travaux de synthèse et/ou d'hémisynthèse

Synthèse de Hay et Haynes

En 1958, Hay et Haynes ont publié la première synthèse de la bergénine (**9a**) qui demeure toujours actuellement l'unique voie d'accès à ce composé par synthèse chimique. Dans une première étape, le 4-*O*-méthylgallate de méthyle (**26**) est préparé avec un rendement modéré de 24% par traitement de l'acide gallique (**1**) au diméthylsulfate. Un mélange de bromure de tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranosyle (**25**) et de gallate **26** est ensuite traité par un excès de méthanolate de sodium pour donner la bergénine (**9a**) avec un rendement très faible de 1,5% (Schéma 5).³⁶

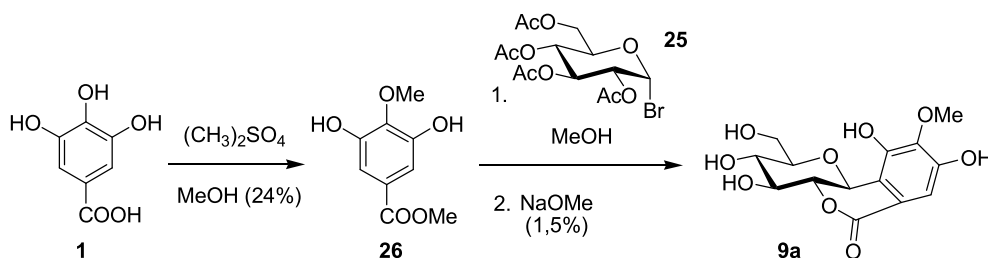


Schéma 5. Synthèse de Hay et Haynes.³⁶

Synthèse de Schmidt

Schmidt et ses collaborateurs ont développé en 1987 la première voie de synthèse du 3,4,11-tri-*O*-acétate-8,10-di-*O*-méthylbergénine (**36**) en 7 étapes avec un rendement global de 13%. La désacétylation du glucose **29** par aminolyse fournit le glucoside intermédiaire **30** qui possède deux fonctions hydroxyle libres. Le diol **30** est ensuite mis à réagir dans le toluène avec deux équivalents de chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle (**31**) en présence de méthylpyridine pour donner le diester dérivé du 1,2-digalloyl-D-glucose **32**. Le traitement de **32** par l'hydrazine dans l'acide acétique libère sélectivement la position anomérique pour donner l'ester dérivé du 2-galloyl-D-glucose **33**. L'activation de cette position anomérique est effectuée par addition de trichloroacétonitrile en présence de carbonate de potassium, suivie d'une addition d'hydrure de sodium pour donner quantitativement un mélange anomérique α/β (6:1) des trichloroacétimidates **34**. Ces anomères sont séparés par chromatographie sur

colonne de silice. La réaction clé de *C*-arylglycosidation intramoléculaire est réalisée sur l'anomère α -**34** en utilisant le chlorure de zinc-diéthyl éther ($\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) comme catalyseur.

L'intermédiaire **35** ainsi obtenu est ensuite débenzylé dans des conditions classiques d'hydrogénolyse, puis acétylé pour donner le dérivé tri-*O*-acétylé **36** de la 8,10-di-*O*-méthylbergénine (**9c**) (Schéma 6).⁵³

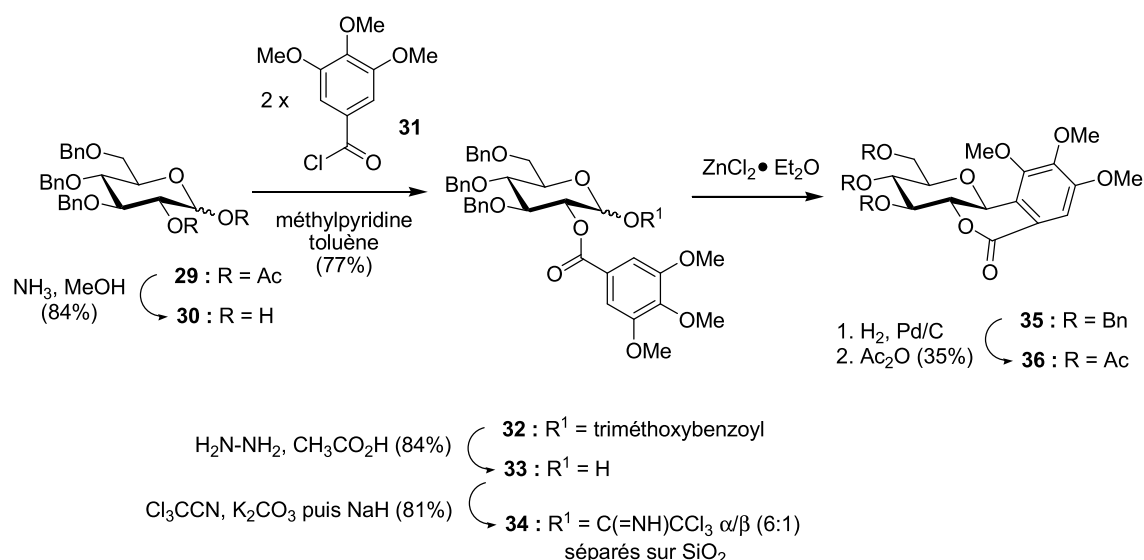
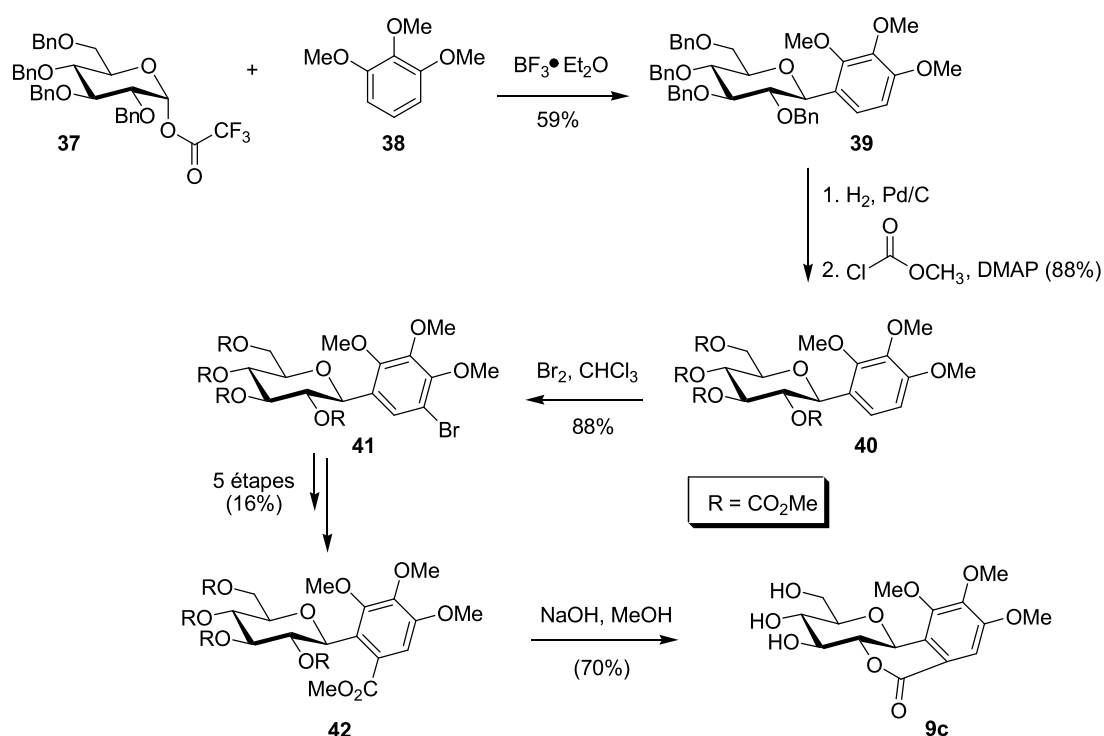


Schéma 6. Synthèse de Schmidt.⁵³

En 1991, le même groupe de recherche a proposé une synthèse de la 8,10-di-*O*-méthylbergénine (**9c**) en 10 étapes pour un rendement global de 5%. Le tétra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl trifluoroacétate (**37**) est couplé au 1,2,3-triméthylbenzène (**38**) par réaction de Friedel et Crafts en présence de trifluorure de bore-diéthyl éther ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) pour former le β -*C*-aryl-glycoside **39**. Après substitution des groupements protecteurs benzyles par des carbonates, le noyau aromatique **40** est bromé sélectivement en position 5 (relativement à la liaison *C*-arylglycoside) pour donner l'intermédiaire *C*-arylglycoside **41**. Une séquence de 5 réactions permet alors d'introduire une fonction carboxylique sur le noyau aromatique en position 6. Le produit **42** ainsi préparé est finalement engagé dans une réaction de déprotection et de lactonisation intramoléculaire pour donner la 8,10-di-*O*-méthylbergénine (**9c**). Cette séquence réactionnelle à partir de dérivés commerciaux très accessibles ne permet pas d'atteindre le niveau de qualité des synthèses que nous avons mentionnées plus haut. En

effet, cette séquence s'attarde beaucoup trop sur plusieurs étapes de fonctionnalisation du noyau aromatique (Schéma 7).⁵⁴



Sch\u00e9ma 7. Synth\u00e8se de Schmidt.⁵⁴

Synth\u00e8se de Martin

Martin et ses collaborateurs ont r\u00e9alis\u00e9 en 2000 la deuxi\u00e8me synth\u00e8se du 3,4,11-tri-*O*-ac\u00e9tate-8,10-di-*O*-m\u00e9thylberg\u00e9nine (**36**) par une s\u00e9quence de 9 \u00e9tapes avec un rendement global de 12%. L'\u00e9tape cl\u00e9 de la synth\u00e8se d\u00e9crite par Martin est une *C*-arylglycosidation intramol\u00e9culaire du d\u00e9riv\u00e9 **51** bas\u00e9e sur l'activation anom\u00e9rique du fragment d\u00e9riv\u00e9 du D-glucose par une fonction *n*-pent\u00e9nyle. L'interm\u00e9diaire tricyclique **52** est obtenu \u00e0 partir de **51**

en présence de perchlorate de dicollidine iodure (IDCP) avec un bon rendement de 83%. La méthode d'activation anomérique par utilisation de la fonction *n*-pentényle développée par Fraser-Reid⁵⁵ est très largement utilisée dans la synthèse séquentielle d'oligosaccharides et elle trouve dans la synthèse de **44** une application originale.

La synthèse du 3,4,11-tri-*O*-acétyl-8,10-di-*O*-méthylbergénine (**36**) décrite par Martin débute donc avec la préparation de l'intermédiaire β *n*-pentényle glycosyle **49** à partir du bromure de tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranosyle (**45**) selon la méthode de préparation d'un orthoester (Schéma 8).^{56,57} Le *O*-pentényl orthoester **47** est obtenu à partir de **45** en présence de *n*-pent-4-én-1-ol (**46**) selon les conditions décrites par Lemieux-Morgan.⁵⁶ Après désacétylation et benzoylation de **47**, l'orthoester **48** obtenu se réarrange en présence d'une quantité catalytique de triflate de triméthylsilyle pour donner le β -glycoside **49**. Ce dernier est mis à réagir avec le chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzyle (**50**) en présence d'hydruure de sodium pour donner l'éther **51**. La *C*-arylglycosidation intramoléculaire de l'éther **51** en présence d'un excès de perchlorate de dicollidine iodure (IDCP) fournit un système tricyclique de fusion *cis* **44** cinétiquement favorisé (Schéma 8). Une épimérisation du dérivé tricyclique de fusion *cis* **44** en présence d'un acide de Lewis permet d'obtenir le composé tricyclique **52** de fusion *trans* requise pour la bergénine avec un rendement limitant de 48%. Le composé **53** obtenu par débenzoylation et acétylation de **52** est oxydé catalytiquement en position benzylique par du tétraoxyde de ruthénium pour donner le dérivé peracétylé **36** de la 8,10-di-*O*-méthylbergénine (**9c**) (Schéma 8).⁵⁸

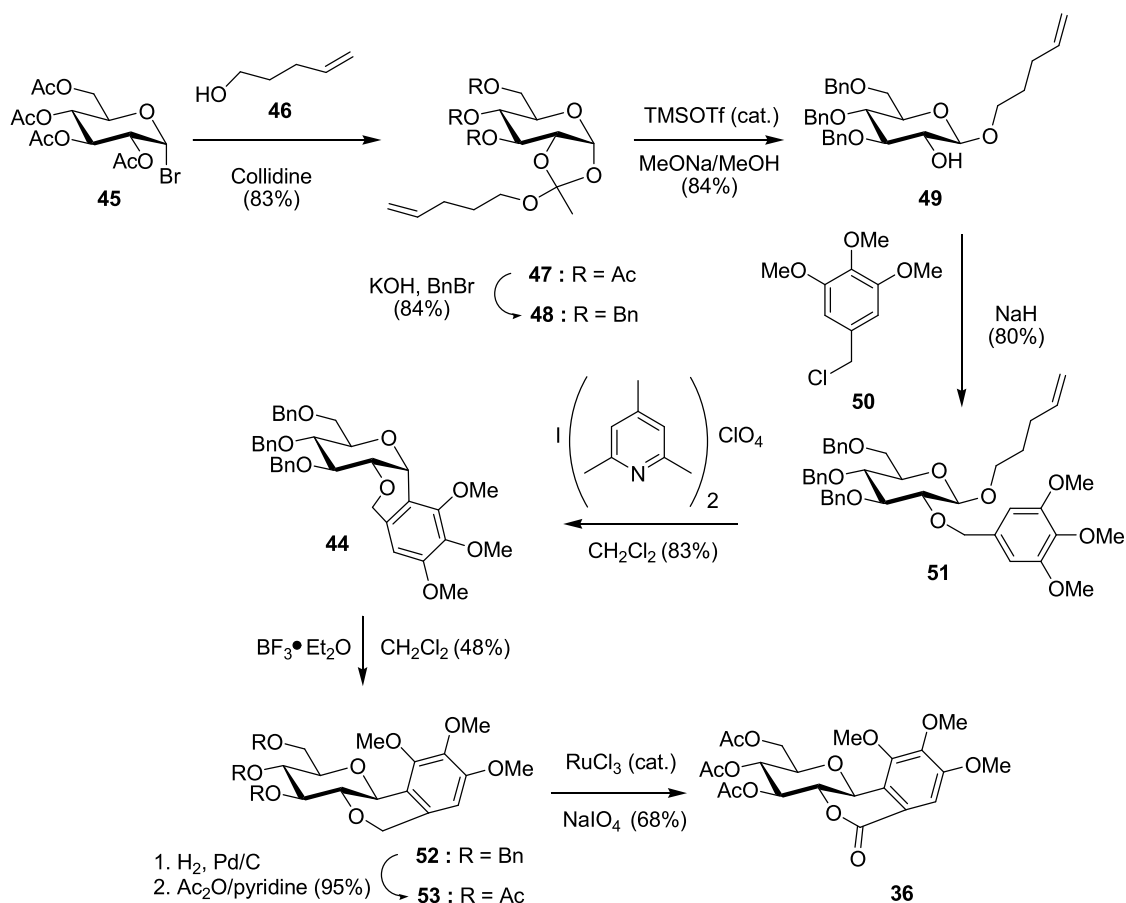


Schéma 8. Synthèse de Martin.⁵⁸

Il est important de noter que la réaction de *C*-arylglycosidation directe entre le motif glycosyle halogéné en position anomérique **43** et le noyau aromatique en présence d'un acide de Lewis (SnCl₄ ou BF₃•Et₂O) ne donne pas le produit de *C*-arylglycosidation (Schéma 9).⁵⁸

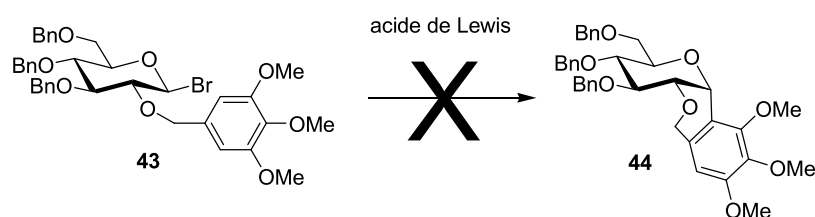
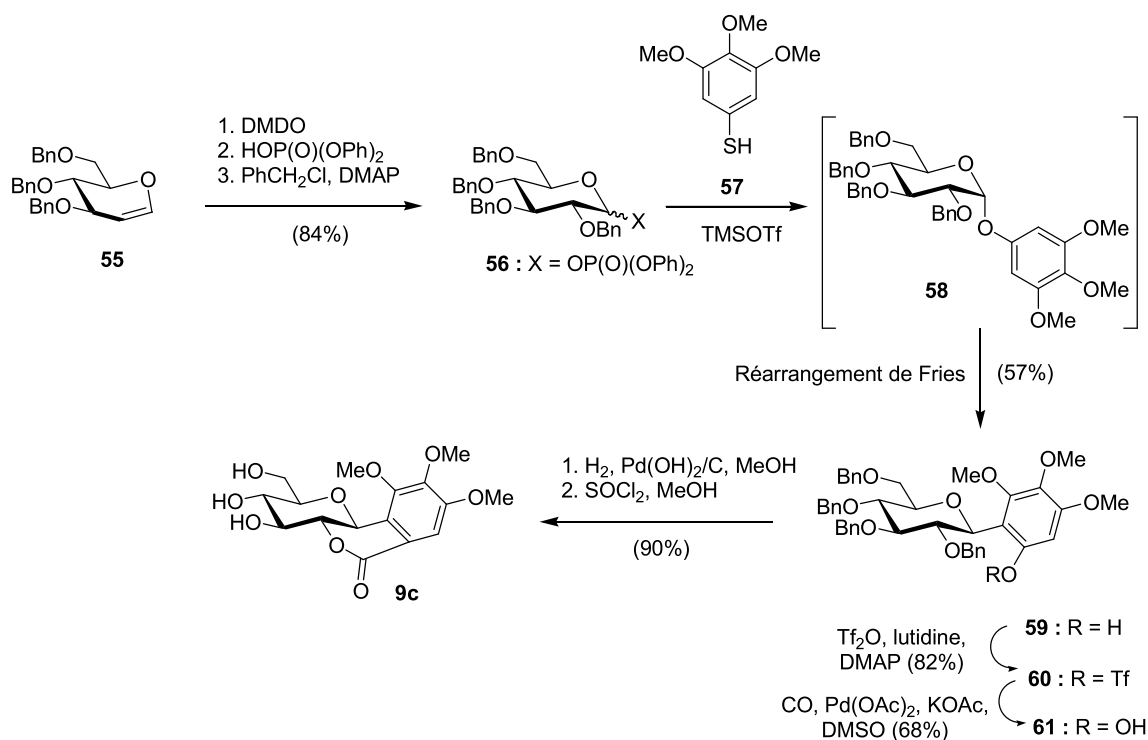


Schéma 9. Synthèse de Martin.⁵⁸

Synthèse de Seeberger

Les travaux du groupe de recherche de Peter Seeberger concernent principalement la synthèse d'oligo et de polysaccharides. Seeberger développe conjointement des méthodes de synthèse sur support solide et l'utilisation de phosphates de glycosyles comme activateurs anomériques. Les phosphates de glycosyles de type **56** sont obtenus facilement et avec de bons rendements à partir de glycols commerciaux comme **55** (Schéma 10). Les groupements phosphate représentent actuellement une alternative face aux activateurs anomériques classiques dont la mise en œuvre est moins aisée et dont les étapes de couplage nécessitent des réactifs chimiques activateurs particulièrement toxiques. De plus, les phosphates de glycosyles s'insèrent vraisemblablement dans des voies biomimétiques de synthèse.⁵⁹ Seeberger et ses collaborateurs ont publié en 2002 les résultats d'une synthèse particulièrement courte de la 8,10-di-*O*-méthylbergénine (**9c**) en 5 étapes avec un rendement global de 29%. Cette synthèse commence par une réaction d'époxydation avec le diméthyldioxirane (DMDO) sur le glycol **55** pour donner en trois étapes le phosphate de glycosyle **56**. Le couplage du phosphate de glycosyle perbenzylé **56** (synthon électrophile) en présence de trifluorométhane-sulfonate (TMSOTf) avec le 3,4,5-triméthylthiophénol (**57**) (nucléophile) permet d'obtenir le β -C-glycoside **59** avec un rendement de 57% via un réarrangement de type Fries sur l'intermédiaire **58**.⁶⁰ L'activation de la fonction hydroxyle du β -C-glycoside **59** par traitement avec l'anhydride triflique en présence de lutidine fournit le triflate **60**. Ce dernier est transformé en un dérivé de l'acide carboxylique **61** par une réaction de carboxylation. La débenzylation par hydrogénolyse en présence de catalyseur de Pearlman [Pd(OH)₂/C] de **61** dans le méthanol produit quantitativement un C-arylglycoside intermédiaire qui réagit avec le chlorure de thionyle (SOCl₂) pour donner **9c** par une réaction de lactonisation avec un très bon rendement de 90% (Schéma 10).⁶¹

Schéma 10. Synthèse de Seeberger.⁶¹Hémisynthèse de la norbergénine

Les travaux de synthèse en relation avec la bergénine (**9a**) et ses dérivés s'inscrivent dans une démarche basée en général sur plusieurs étapes et impliquent des réactifs toxiques et polluants. C'est pour éviter cela que de nombreuses hémisynthèses sont effectuées à partir de la bergénine (**9a**). L'hémisynthèse de la norbergénine (**9b**) à partir de la bergénine (**9a**), par exemple, a été réalisée par Fukuyama, dans le cadre de l'évaluation de son activité anti-oxydante et neuroprotectrice. Cette réaction d'hémisynthèse nécessite trois étapes impliquant un jeu de protection/déprotection des fonctions phénol de l'unité galloyle et des fonctions alcool du motif sucre, pour un rendement global de 71%. Le composé penta-acétylé **62** obtenu par acétylation de la bergénine (**9a**) est ensuite déméthylé par la présence d'un acide de Lewis pour donner, après désacétylation, la norbergénine (**9b**) (Schéma 11).⁴⁴

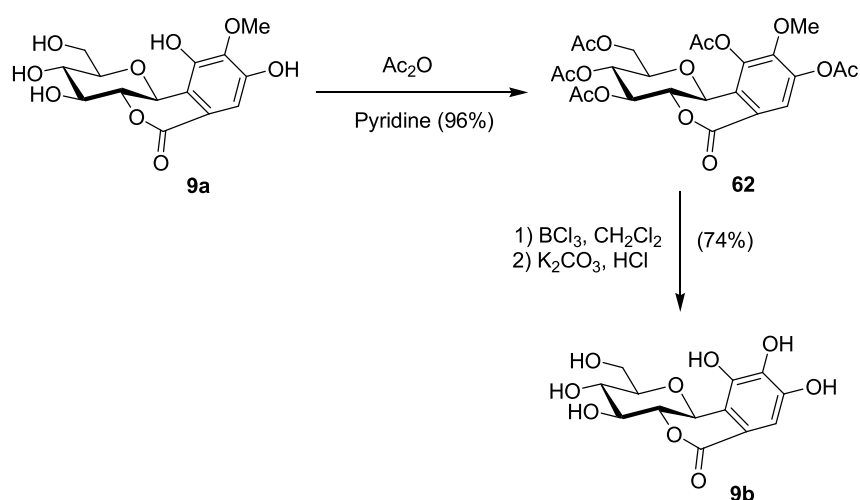


Schéma 11. Hémisynthèse de la norbergénine (**9b**) par Fukuyama.⁴⁴

Hémisynthèse d'un dimère de la bergénine

En 2005, Zhang et Yang ont réalisé un couplage carbone-carbone intermoléculaire de la bergénine (**9a**) pour obtenir le dimère **63** avec un rendement faible de 1%. Les auteurs ont montré que le dimère **63** avait une activité anti-oxydante deux fois plus élevée que celle de la bergénine (**9a**). Cette biotransformation est effectuée sur 14 jours grâce à une enzyme isolée du champignon *pleurotus ostreatus* (Schéma 12).⁶²

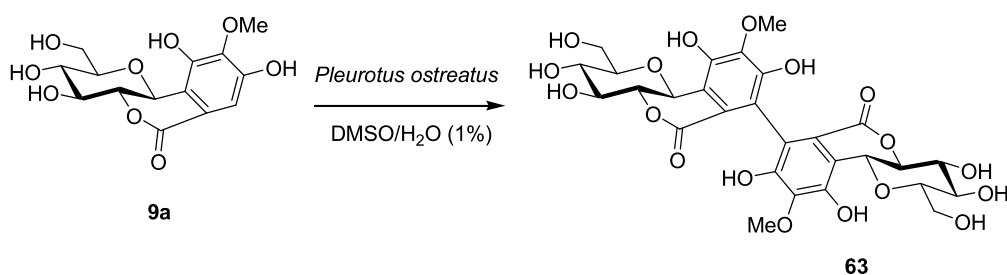


Schéma 12. Hémisynthèse du dimère **63** de la bergénine.⁶²

Hémisynthèse de dérivés de la bergénine

Depuis quelques années des chercheurs ont synthétisé des dérivés de la bergénine (**9a**) par biocatalyse combinatoire. A l'aide de différentes enzymes, ils parviennent à générer un très grand nombre de composés à partir de la bergénine (**9a**) en réalisant des biotransformations sur l'unité galloyle ou les fonctions hydroxyles du glucose (Figure 9).⁶³⁻⁶⁶

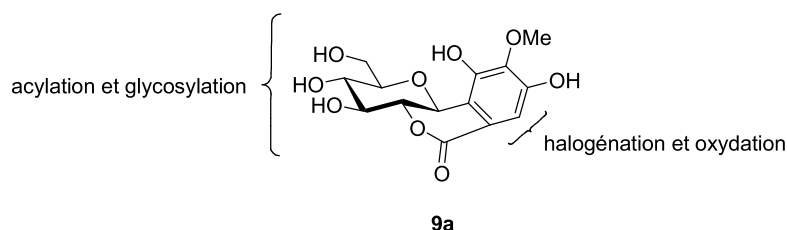


Figure 9. Les différentes positions de la bergénine (**9a**) ciblées par la biocatalyse.⁶³⁻⁶⁶

I.5- PRESENTATION DES OBJECTIFS

Voilà bientôt un siècle que les gallotannins sont étudiés et utilisés tant pour leurs structures originales que pour leurs capacités de prévention et de traitement de nombreuses maladies. C'est surtout grâce à l'acide tannique commercial qui, par ses effets bénéfiques sur la santé, a mis en marche un travail important sur les gallotannins. L'obtention de composés purs reste un défi majeur pour pouvoir évaluer l'influence des motifs di- et trigalloyle depside caractéristiques de ces gallotannins.

L'un des objectifs de ce travail est de synthétiser des gallotannins naturels comme l'acide tannique (**12b**) et de construire le lien *méta*-depside en position C-3 comme les structures définies par Gross dans la biosynthèse mais aussi isolées par Nishioka (Figure 10). Le projet qui m'a été confié est donc de synthétiser ces composés en s'inspirant des travaux de Romani qui sont les seules études de synthèse menées sur ce type de molécules.¹⁸

D'un point de vue synthétique, le challenge réside dans la formation de la liaison *méta*-depside des motifs di- ou trigalloyle et dans la conservation de son intégrité tout au long des séquences de protection/déprotection des fonctions hydroxyles alcooliques et phénoliques, sans oublier la purification et la caractérisation de ces polyphénols.

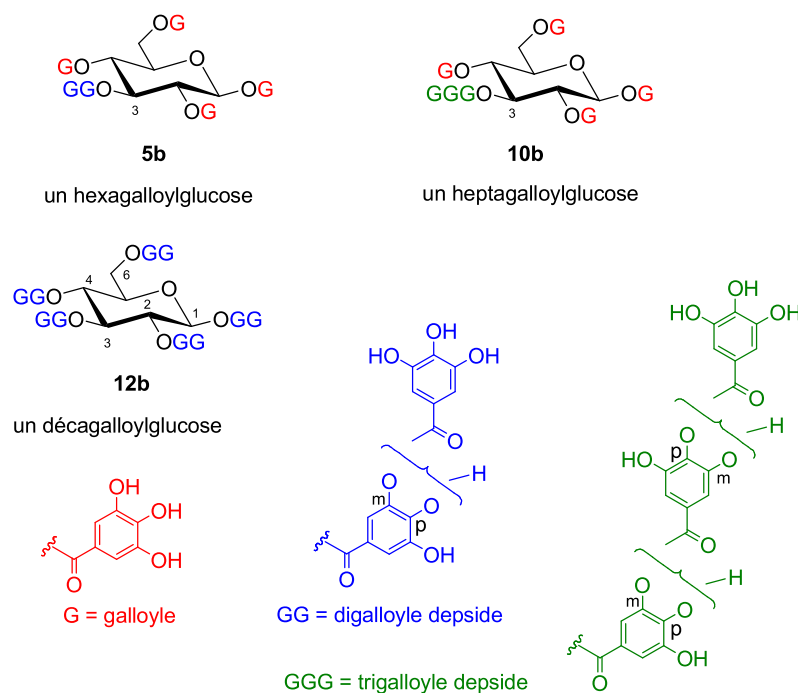


Figure 10. Structure des gallotannins ciblés.

La norbergénine (**9b**), analogue déméthylé de la bergénine (**9a**), est aussi une substance naturelle, mais moins abondante et moins souvent isolée que **9a**. La norbergénine (**9b**) est en fait probablement issue du même métabolisme que celui conduisant aux gallotannins (Figure 11). En effet, ce C-arylglucoside dériverait de la glucogalline via un réarrangement de type transglucosidation $O \rightarrow C$, suivi d'une lactonisation. L'absence de substituant méthyle sur le motif galloyle confère à la norbergénine (**9b**) un plus grand potentiel pharmacologique. Deux fois moins de norbergénine (**9b**) ($CE_{50} = 20 \mu\text{g/mL}$) que de bergénine (**9a**) ($CE_{50} = 40 \mu\text{g/mL}$), et cet écart est encore plus grand avec la 8,10-di-O-méthylbergénine (**9c**) ($CE_{50} = 200 \mu\text{g/mL}$), sont requis par exemple dans l'inhibition du VIH *in vitro* par interaction avec les protéines gp120.³⁸ Cette observation est en accord avec notre hypothèse basée sur l'importance du motif catéchol dans l'activité biologique de ces composés. Afin de valider notre hypothèse sur le mode d'action de la bergénine en tant qu'inhibiteur spécifique de la topoisomérase II, un autre objectif de mes travaux a concerné l'hémisynthèse de la norbergénine (**9b**) et de dérivés catécholiques plus prompts à former des *ortho*-quinones, si possible suffisamment stables pour permettre leur caractérisation complète.

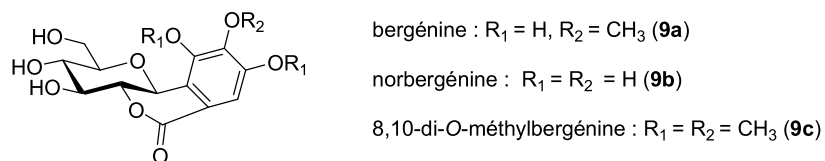


Figure 11. Structures de la bergénine (**9a**) et ses dérivés naturels **9b** et **9c**.

Ce manuscrit qui porte sur les tannins hydrolysables et détaille la synthèse de molécules naturelles aura pour objectifs :

- La synthèse de la β -glucogalline et du penta-*O*-galloyl- β -D-glucopyranose (β -PGG), de modèles digalloyl depsidiques et de gallotannins des gallotannins naturels porteurs de motifs di- ou tri-galloyl depsides.
- L' hémisynthèse de la norbergénine et de ses dérivés monobenzylés.

CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION

*Qui a des œufs dans son panier doit éviter de courir.
Proverbe de Côte d'Ivoire*

II.1- LES GALLOTANNINS

II.1.1) Introduction

Nos travaux de synthèse chimique de gallotannins naturels et non naturels nous ont amenés à devoir considérer non seulement la régio- et la stéréosélectivité des réactions à réaliser, mais également la purification et la caractérisation des composés synthétisés. Nos résultats sont donc présentés en trois parties. La première regroupe les synthèses totales des précurseurs biosynthétiques des gallotannins que sont la β -glucogalline, et le penta-*O*-galloyl- β -D-glucopyranose (β -PGG). Une deuxième partie est consacrée à l'élaboration du motif digalloyl depside sur des composés modèles et à sa caractérisation. Enfin, une troisième partie met en application l'expérience et les informations acquises dans ces deux premières parties pour parvenir à synthétiser des gallotannins depsidiques naturels et leurs analogues non naturels.

Nous avons vu dans le chapitre I que les tannins hydrolysables (gallotannins et ellagitannins) sont des dérivés du métabolisme secondaire de l'acide gallique (**1**) 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, commence par la production de la β -glucogalline (**3b**) à partir de l'UDP-glucose (UDP-Glc, uridine diphosphate glucose, **2**) et de l'acide gallique (**1**). Cette espèce monogalloylée sert ensuite de donneur et d'accepteur d'unités galloyles à quatre reprises dans des réactions enzymatiques qui impliquent des galloyltransférases et qui fournissent le penta-*O*-galloyl- β -D-glucopyranose (β -PGG, **4b**), précurseur clé dans la biosynthèse des tannins hydrolysables (Schéma 13).³

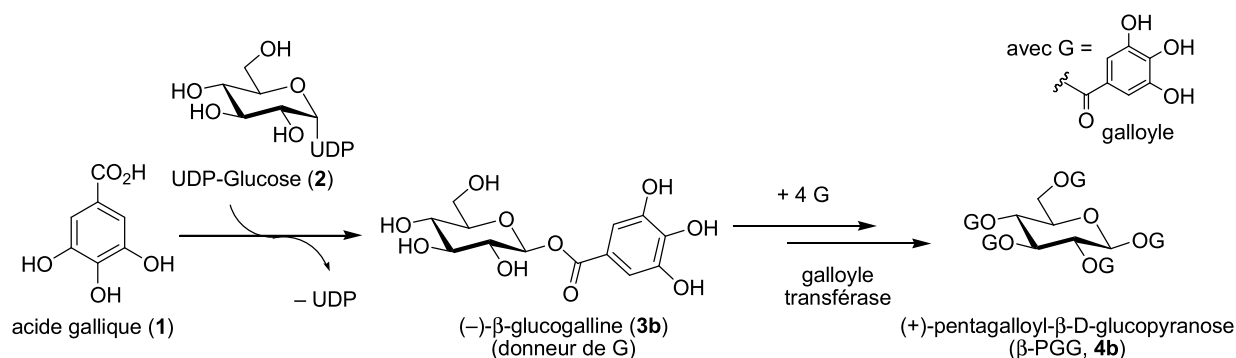


Schéma 13. Biosynthèse de la β -glucogalline (**3b**) et du β -PGG (**4b**).³

II.1.2) Synthèse des précurseurs biosynthétiques

A) Synthèse des α - et β -glucogallines

Le plus souvent, la β -glucogalline (**3b**) est extraite de plantes⁶⁷ pour ensuite faire l'objet d'études biologiques. Ce composé possède par exemple un pouvoir de prévention contre les maladies parasitaires telles que la babésie (*Babesia gibsoni*).⁶⁸ Il a aussi montré une activité antioxydante et antiplasmodiale pour traiter le paludisme.⁶⁸⁻⁶⁹

A ce jour, il n'existe que deux synthèses chimiques connues de l' α - et de la β -glucogallines. En 1961, Schmidt et Schmadel ont publié la synthèse de la β -glucogalline (**3b**) naturelle et de son anomère non naturel, l' α -glucogalline (**3a**), grâce à une réaction entre le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**126**) et le chlorure de l'acide gallique tribenzylé **22b**. Cette réaction d'acylation est réalisée au reflux du chloroforme, en présence d'une base (triéthylamine ou pyridine) permettant de piéger l'acide chlorhydrique formé. Le produit brut de chaque réaction est ensuite soumis à plusieurs séquences de triturations à l'aide d'une série de solvants utilisés sans explication (éthanol, éther de pétrole, benzène, cyclohexane, éther diisopropylique...).⁷⁰ Les composés intermédiaires ainsi obtenus n'ont pas été caractérisés plus précisément et correspondent probablement à des mélanges α/β dont les ratios ne sont pas précisés.

Enfin, une hydrogénéolyse au dichlorure de palladium (PdCl_2) dans un mélange THF/MeOH dont les proportions ne sont pas précisées leur a permis d'obtenir les α - et β -glucogallines (**3a** et **3b** pures) à l'issue de nouvelles triturations et cristallisations. Les deux composés n'ont cependant été caractérisés que sur la base de leurs points de fusion, pouvoirs rotatoires et analyses élémentaires. Aucune caractérisation RMN n'est donnée par les auteurs (Schéma 14).⁷⁰

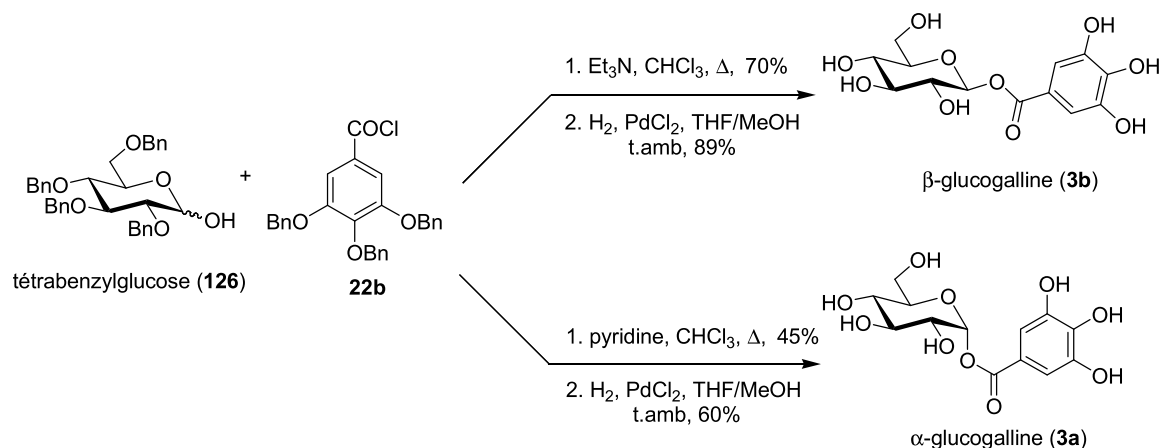


Schéma 14. Synthèses de la β-glucogalline (3b) et de l'α-glucogalline (3a) par Schmidt et Schmadel.⁷⁰

En 1982, dans le cadre de son étude sur la synthèse enzymatique de la β-glucogalline (3), Gross a brièvement décrit la synthèse chimique de ce composé.⁷¹ Le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-α-D-glucopyranosyle (127) est converti en 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-D-glucopyranose (127') par traitement au carbonate d'argent (Ag_2CO_3). Le composé 127' est ensuite acylé avec le chlorure de 3,4,5-tri-*O*-acétylgalloyle pour donner, après désacétylation au méthanolate de sodium, la β-glucogalline (3b). Malheureusement, aucun rendement chimique n'est fourni pour les différentes étapes de cette séquence de réactions, de même qu'aucune information sur la sélectivité de la galloylation, et la β-glucogalline (3b) n'est caractérisée que par son spectre de masse (Schéma 15).⁷¹

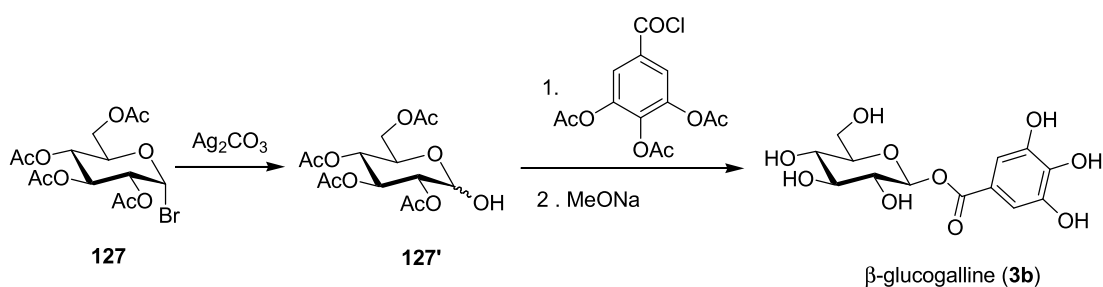


Schéma 15. Synthèse de la β-glucogalline (3b) par Gross.⁷¹

Ces précédents de la littérature nous ont incité à envisager une synthèse efficace et reproductible de la β-glucogalline en nous inspirant des travaux des Allemands Schmidt et Schmadel, c'est-à-dire en utilisant le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (126) comme

substrat. Pour les dérivés d'acide gallique, nous avons considéré l'acide gallique 3,4,5-tri-*O*-benzylé (**22a**) et son chlorure d'acide (**22b**).

Nous avons synthétisé l'acide gallique tribenzylé (**22a**) à partir du gallate de méthyle (**13**) en utilisant les conditions de Chen.⁷² Après benzylation par action du chlorure de benzyle au reflux de l'acétone en présence d'iodure de potassium et de carbonate de potassium, la fonction ester du produit tribenzylé **115** est saponifiée par traitement à l'hydroxyde de sodium au reflux de l'éthanol pour donner le composé **22a** attendu avec un rendement de 86%. L'action du chlorure d'oxalyle (COCl)₂ sur **22a**, dans le toluène en présence d'une quantité catalytique de DMF, fournit le chlorure d'acide **22b** avec un rendement de 92% (Schéma 16).

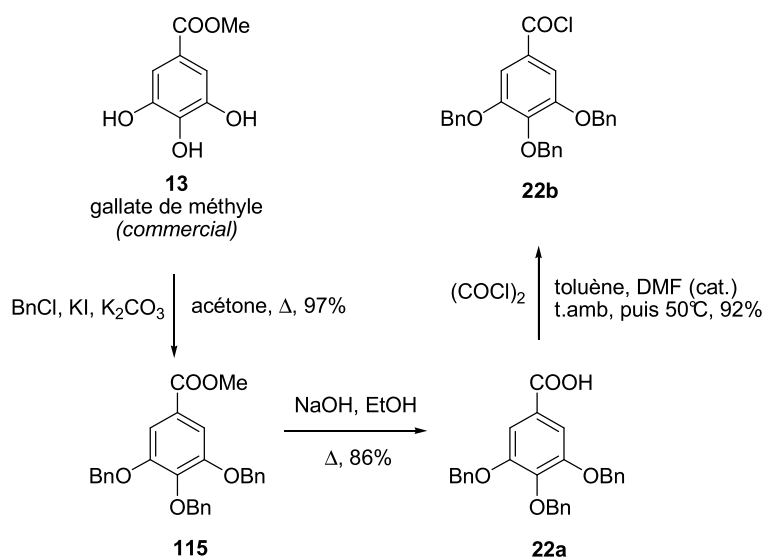
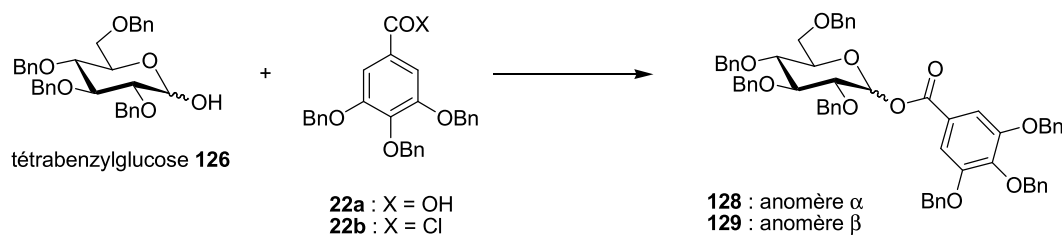


Schéma 16. Synthèse de l'acide gallique tribenzylé (**22a**) et de son chlorure d'acide (**22b**).

Ces unités galloyles per-protégées ont ensuite été engagées dans une réaction d'acylation de la position anomérique du glucopyranose **126**. Dans les conditions de Steglich, le dérivé du glucose **126** est mis à réagir avec de l'acide gallique tribenzylé **22a** en présence de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) dans le dichlorométhane au reflux pendant 48 h pour donner, après une purification par chromatographie sur colonne de silice, un mélange anomérique α/β (50:50) du d'heptabenzylglucogalline (**128+129**), avec un rendement de 68% (Tableau 1, entrée 1). Le ratio α/β est déterminé par l'analyse du spectre RMN ¹H.

Par contre, lorsque le chlorure d'acide gallique **22b** est utilisé en présence de DMAP, dans l'acétonitrile à température ambiante pendant 24 h, le ratio α/β obtenu, après une purification

par chromatographie sur colonne de silice est de 92:08, avec un très bon rendement de 96% (Tableau 1, entrée 2). Ce ratio est même inversé (08:92) lorsque la DMAP est remplacée par la tétra-méthyl-éthylènediamine (TMEDA) dans le dichlorométhane au reflux pendant 48 h ; après une purification par chromatographie sur colonne de silice, le rendement de la réaction est de 86%. Ces changements de bases azotées, de solvants et de températures sont inspirés des travaux de Teresa Barros et Himmeldirk. Ces conditions permettent de modifier la cinétique de mutarotation du substrat glucose comme cela a été montré pour la synthèse stéréosélective de l' α - et du β -PGG.⁷³⁻⁷⁴ A partir de ce mélange (08:92), nous sommes parvenus à isoler **129** pur avec un rendement de 79% par précipitation du produit dans l'éthanol, suivie d'une filtration (Tableau 1, entrée 3). D'autres essais d'acylation stéréosélective du glucopyranose **126** avec le chlorure d'acide gallique en présence d'autres bases telles que la pyridine et la quinoline, dans le chloroforme pendant 48 h et 72 h respectivement, ont conduit, après une purification par chromatographie sur colonne de silice, à des mélanges anomériques α/β (50:50) d'heptabenzylglucogalline (**128+129**), avec des rendements respectifs de 40% et 74% (Tableau 1, entrées 4 et 5).



Entrée	Réactifs	Solvants, [°C]	Temps	ratio $\alpha:\beta$ * (128:129)	Rendement
1	22a , DCC, DMAP	CH ₂ Cl ₂ (reflux)	48 h	50:50	68%
2	22b , DMAP	CH ₃ CN (t.amb)	24 h	92:08	96%
3	22b , TMEDA	CH ₂ Cl ₂ (reflux)	48 h	08:92	86%
4	22b , pyridine	CHCl ₃ (reflux)	48 h	50:50	40%
5	22b , quinoline	CHCl ₃ (reflux)	72 h	50:50	74%

*Le ratio α/β est déterminé par l'analyse du spectre RMN ¹H.

Tableau 1. Galloylation en position anomérique du 2,3,4,6 tétra-*O*-benzyl-D-glucose.

L'étape finale de débenzylation des intermédiaires **128** et **129** a ensuite été réalisée. Contrairement à ce qui a été décrit par Schmidt et Schmadel, l'hydrogénolyse de **129** en présence de dichlorure de palladium (PdCl_2) ne nous pas permis d'isoler la β -glucogalline (**3b**) et a conduit à la dégradation du produit.⁷⁰ D'autres conditions d'hydrogénolyse plus classiques [palladium sur charbon (Pd/C), palladium noir (Pd-black)] et des changements de solvants n'ont là encore pas permis d'isoler la β -glucogalline (**3b**). Seule la débenzylation de l'heptabenzylglucogalline **129** par hydrogénolyse en présence de catalyseur de Pearlman [$20\% \text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$] dans le tétrahydrofurane à température ambiante pendant 12 h, donne, après une filtration sur Célite, la β -glucogalline (**3b**), avec un bon rendement de 96% (Schéma 17).

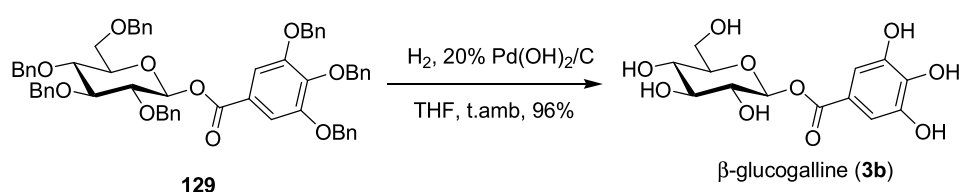


Schéma 17. Débenzylation de **129** pour accéder à la β -glucogalline (**3b**).

Le spectre RMN ^1H du composé **3b** pur dans l'acétone- d_6 indique la présence du glucose et d'une unité galloyle et confirme bien qu'il s'agit de l'anomère β ($^3J_{\text{H1-H2}} = 7,9 \text{ Hz}$) (Figure 12). Quant au spectre RMN ^{13}C de **3b** dans le méthanol- d_4 , il indique la présence de 13 atomes de carbone, dont 5 quaternaires, 7 CH et 1 CH_2 (Figure 13). La comparaison des données physico-chimiques (RMN ^1H et ^{13}C , SM, IR, point de fusion et $[\alpha]_D$) avec celles publiées dans la littérature a confirmé l'identification de la β -glucogalline (**3b**).^{67, 70}

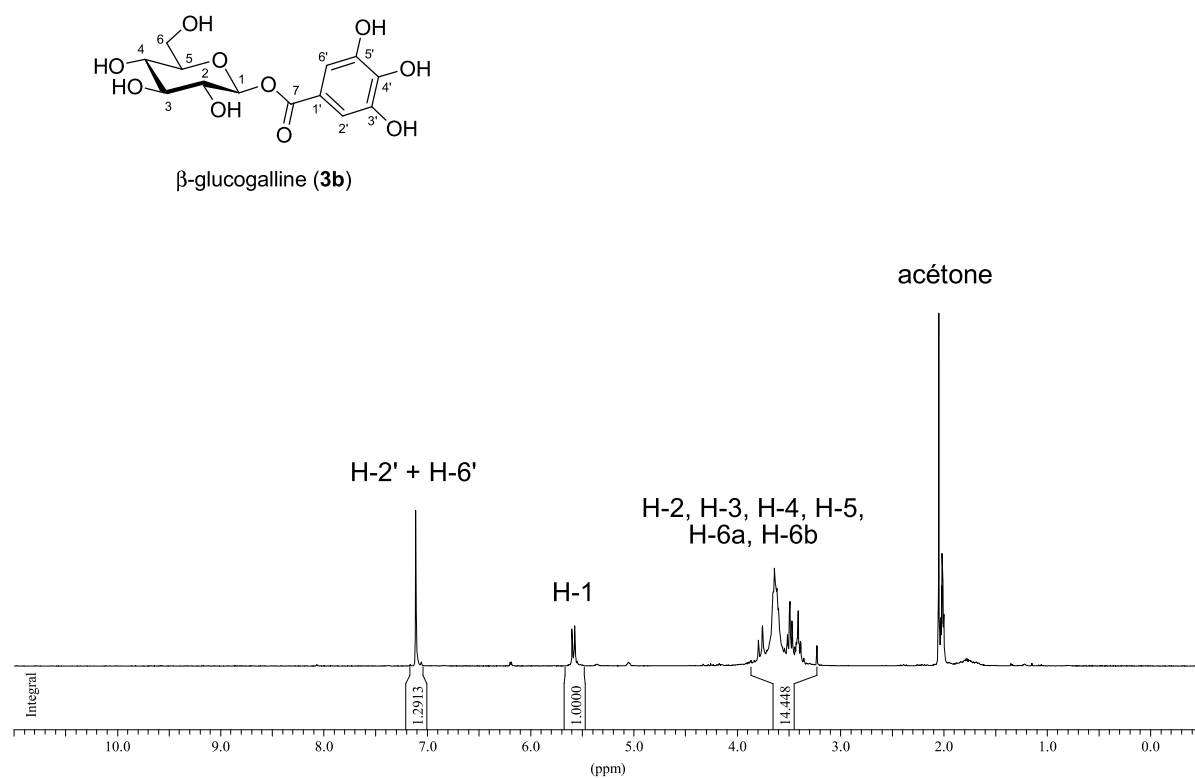


Figure 12. Spectre RMN ^1H de de la β -glucogalline (**3b**) [300 MHz, $\text{acétone-}d_6$].

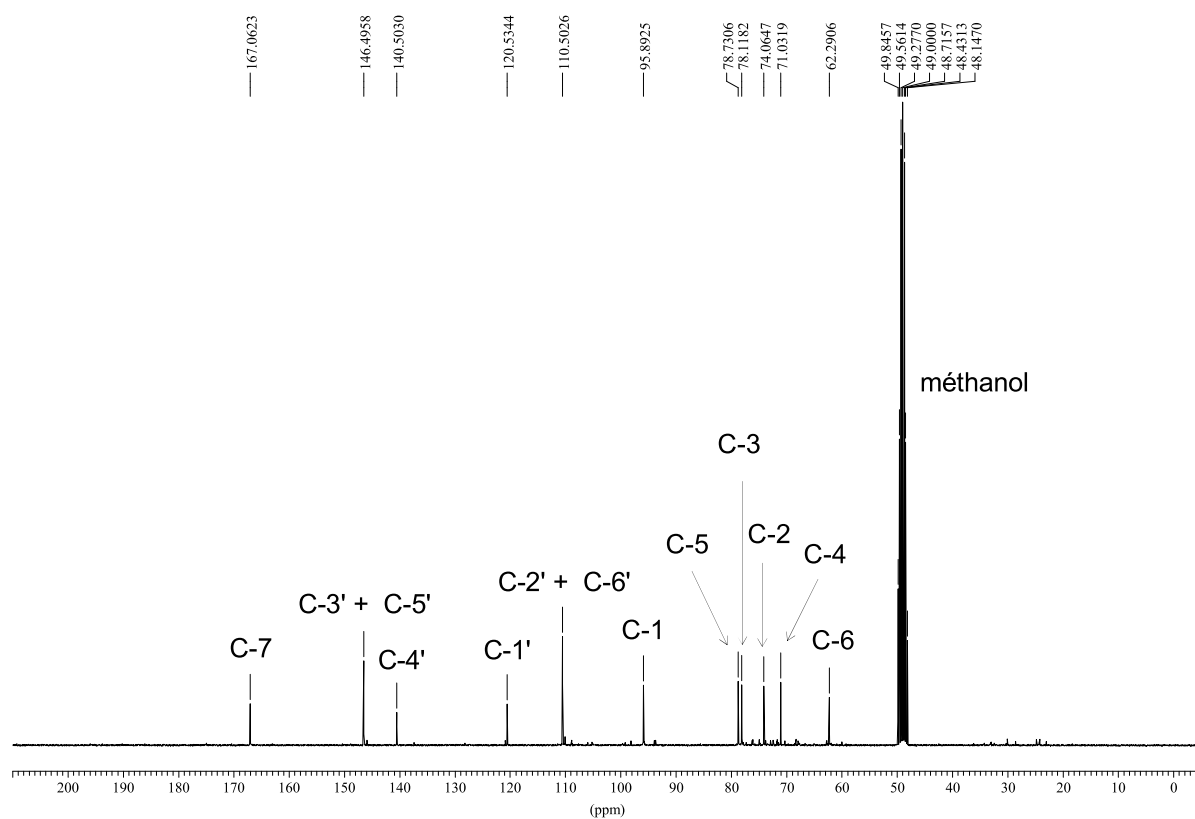


Figure 13. Spectre RMN ^{13}C de la β -glucogalline (**3b**) [75,5 MHz, $\text{méthanol-}d_4$].

Dans les mêmes conditions expérimentales, l'hydrogénolyse du mélange anomérique α/β (92:08) de l'heptabenzylglucogalline (**128+129**), permet d'accéder, après une filtration sur Célite suivie d'une purification sur Sephadex LH-20, à l' α -glucogalline (**3a**) pure, avec un bon rendement de 87% (Schéma 18).

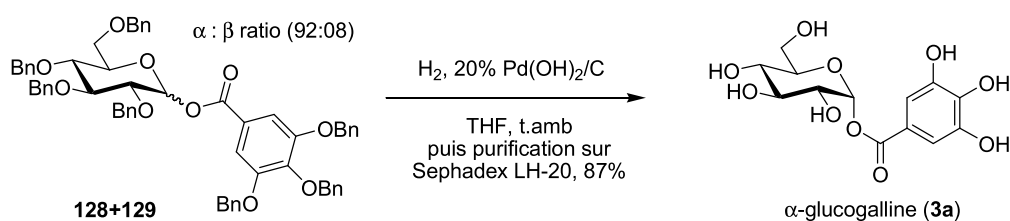
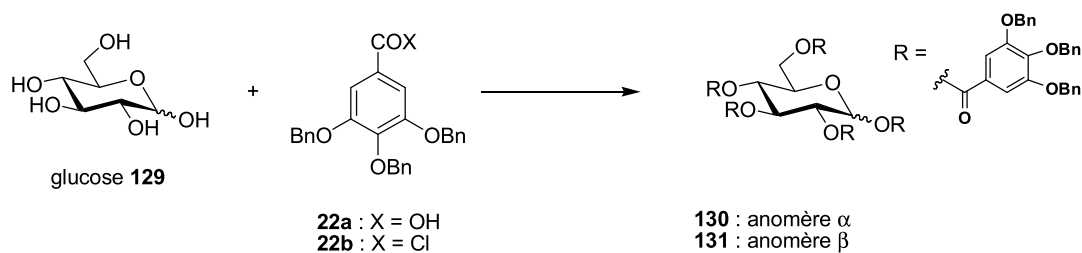


Schéma 18. Débenzylation de (**128+129**) pour accéder à l' α -glucogalline (**3a**).

B) Synthèse des α - et β -PGG

Une approche similaire a été suivie pour la synthèse de l' α - et du β -PGG. Dans les conditions de Steglich, le glucose **129** est mis à réagir avec de l'acide gallique tribenzylé **22a** en présence de DCC et de DMAP, dans le dichlorométhane au reflux pendant 48 h pour donner, après une purification par chromatographie sur colonne de silice, un mélange anomérique α/β (50:50) des intermédiaires **130** et **131**, avec un rendement de 76% (Tableau 2, entrée 1). Par contre, l'anomère α **130** est obtenu seul avec un excellent rendement de 99% lorsque le chlorure de 3,4,5-tribenzylgalloyle (**22b**) est utilisé en présence de DMAP, dans l'acétonitrile à température ambiante pendant 24 h (Tableau 2, entrée 2). Lorsque la DMAP est remplacée par la TMEDA et que la réaction est réalisée dans le dichlorométhane au reflux pendant 48 h, le ratio α/β est totalement inversé et l'anomère β **131** est obtenu pur avec un bon rendement de 86% (Tableau 2, entrée 3). Ces résultats sont bien plus intéressants que ceux de Khanbabaee qui utilise les conditions de Steglich pour obtenir en une étape les deux anomères α **130** et β **131**, avec des rendements de 33% et 42% respectivement.⁷⁵



Entrée	Réactifs	Solvants, [°C]	Temps	ratio α:β * (130:131)	Rendement
1	22a , DCC, DMAP	CH ₂ Cl ₂ (reflux)	48 h	50:50	76%
2	22b , DMAP	CH ₃ CN (t.amb)	24 h	100:0	99%
3	22b , TMEDA	CH ₂ Cl ₂ (reflux)	48 h	0:100	86%

*Le ratio α:β est déterminé par l'analyse du spectre RMN ¹H.

Tableau 2. Per-galloylation du glucose.

La débenzylation par hydrogénolyse de l'intermédiaire **130** en présence de palladium sur charbon dans le tétrahydrofurane à température ambiante pendant 12 h donne, après une filtration sur Célite, l'α-PGG (**4a**) pur, avec un bon rendement de 92% (Schéma 19).

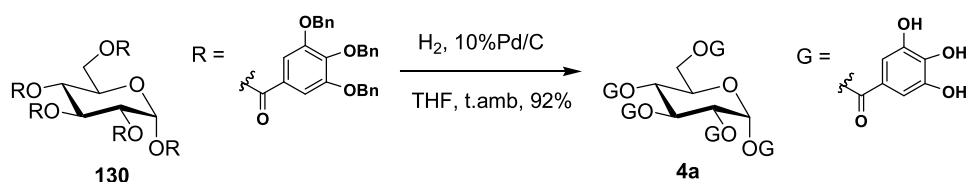


Schéma 19. Débenzylation de **130** pour accéder à l'α-PGG (**4a**).

Dans les mêmes conditions expérimentales, l'hydrogénolyse de l'anomère β **131** fournit, après une filtration sur Célite, le β-PGG (**4b**), avec un bon rendement de 86% (Schéma 20).

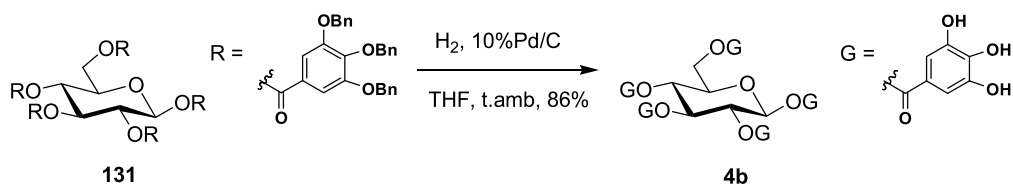
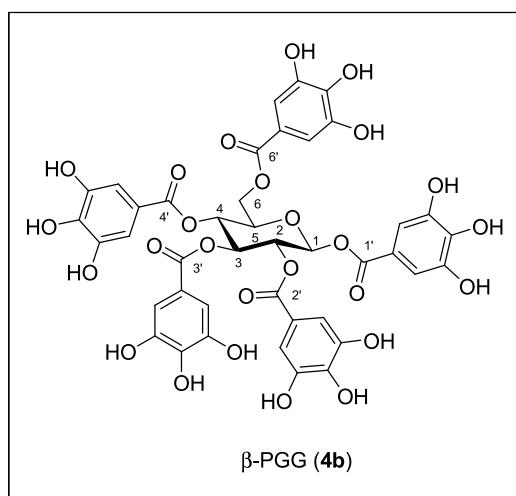


Schéma 20. Débenzylation de **131** pour accéder au β-PGG (**4b**).

Ces résultats de débenzylation sont parfaitement semblables à ceux publiés par Khanbabaee et Chen.^{72, 75}

Après avoir synthétisé les deux anomères du penta-*O*-galloyl-D-glucopyranose (PGG), nous avons voulu caractériser plus en détails ces composés par RMN afin de déterminer la position de chacun des motifs galloyles sur le glucopyranose. Nous avons donc cherché à mettre en évidence des corrélations longue distance entre les atomes d'hydrogène du pyranose et les atomes de carbone quaternaires des groupes carbonyle pour chacun des motifs galloyle. Ce type d'analyse a déjà été réalisé par l'équipe d'Haslam en utilisant une séquence RMN bidimensionnelle de type COLOC C-H (COrelated spectroscopy for Long range Couplings) et un délai optimisé à 90,9 ms, soit un couplage $^3J_{C-H}$ de 5,5 Hz.⁷⁶ Dans notre étude, nous avons opté pour une expérience HMBC tout en conservant le même délai. La carte HMBC obtenue est donnée dans la Figure 12A. Un premier zoom sur les tâches de corrélations correspondant aux hydrogènes des positions 1 à 4 du pyranose (Figure 12B) permet d'attribuer sans ambiguïté les groupements carbonyle des motifs galloyles localisés sur ces positions. Une analyse similaire du deuxième zoom (Figure 12C) conduit à l'attribution des carbonyles des galloyles en position 5 et 6 du glucopyranose. Nos attributions sont en accord avec celles proposées par Haslam.⁷⁶ Nous avons donc validé notre séquence HMBC pour identifier les différents motifs galloyles portés par le glucopyranose, méthode d'analyse que nous exploiterons pour la caractérisation des gallotannins depsidiques synthétisés (voir paragraphe III.1.4).



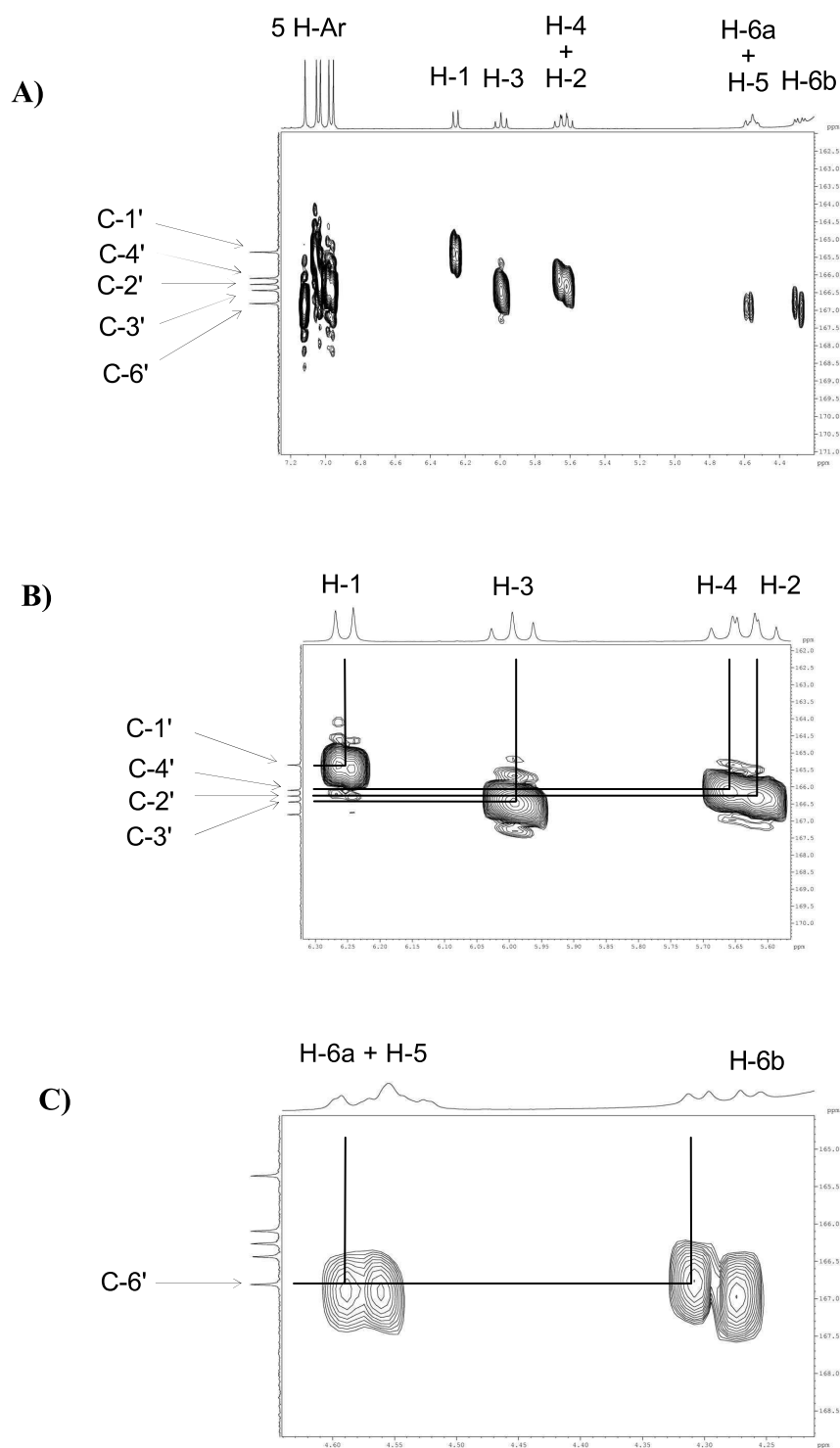


Figure 12. Cartes HMBC du β -PGG (**4b**) [300 MHz, acétone- d_6 /D $_2$ O (9:1)].

II.1.3) Synthèse de modèles digalloyl depsidiques

Dès les années 1920, Fisher et Nierenstein s'étaient intéressés aux motifs *méta*-depside dérivés de composés phénoliques et notamment à la synthèse d'unités digalloyles du type digallate de méthyle sans toutefois considérer l'acylation de tels motifs à un glucose.¹⁶⁻¹⁷ Il faut attendre 2006 et les travaux de Romani pour qu'une synthèse d'un motif *méta*-depside acylé à un cœur glucose soit proposée.¹⁸ Nous avons vu dans le chapitre II que l'un des objectifs de ces travaux de thèse est de synthétiser des gallotannins naturels comme l'acide tannique (**12b**) et de construire le lien digalloyl *méta*-depsidique en position C-3 présent dans les structures définies par Gross dans la biosynthèse des gallotannins, mais aussi isolées par Nishioka dans différents types de galls.

L'analyse rétrosynthétique envisagée pour les gallotannins ciblés, présentée dans ce cas pour l'acide tannique (**12b**) dans le Schéma 21, repose sur deux approches se distinguant essentiellement par la stratégie de construction de l'unité *méta*-depside :

- Voie I : une stratégie visant dans un premier temps à construire le motif *méta*-depside de façon comparable aux synthèses proposées par Fisher, et dans un deuxième temps à le fixer sur le glucose.
- Voie II : une stratégie inspirée du schéma biosynthétique démontré par Gross par formation du lien *méta*-depside directement sur le glucose.

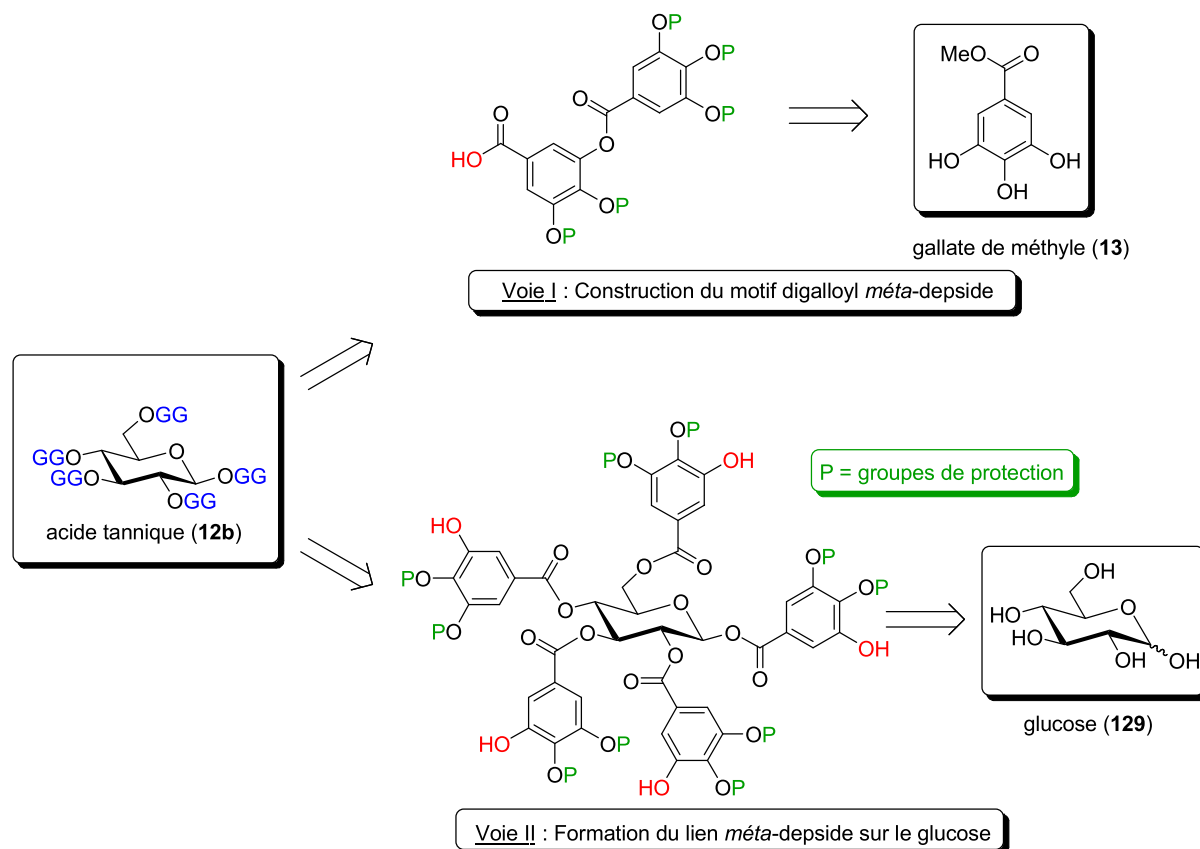


Schéma 21. Analyse rétrosynthétique des gallotannins naturels : exemple de l'acide tannique (12b).

La synthèse de gallotannins repose largement sur la chimie des groupements protecteurs afin d'assurer la fonctionnalisation sélective soit du sucre, soit du motif digalloyle *mé*ta-depsidique. Nous nous sommes inspirés des groupes de protection d'unités galloyles utilisés par Feldman dans ses travaux relatifs à la première synthèse d'un ellagitannin,⁷⁷ une séquence de protection reprise par Romani dans le cadre de ses études sur les tannins hydrolysables.¹⁸ Trois groupements protecteurs classiques et faciles à installer sur des motifs galloyles ont été sélectionnés pour synthétiser ces dérivés de l'acide gallique dans le but de former le lien digalloyl *mé*ta-depside (Figure 13).

- Bn (benzyl, hydrogénolysable)
- acétal de diphenylméthylène (hydrogénolysable)
- TBDMS (*tert*-butyldiméthylsilyle, fluorolabile).

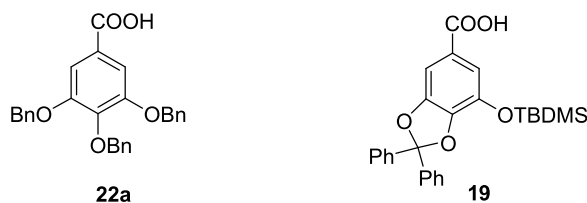


Figure 13. Dérivés de l'acide gallique utilisés pour la construction du lien digalloyl *méto*-depside.

La synthèse de l'acide gallique tribenzylé **22a** a été détaillée lors de la synthèse de la β -glucogalline (**3**) (voir paragraphe III.1.2). Pour la synthèse du dérivé **19**, le gallate de méthyle (**13**) est mis à réagir avec l' α,α -dichlorodiphénylméthane dans les conditions de Jurd (chauffage à 170-180 °C pendant 5 min) pour donner le composé **132** avec un rendement de 95%.⁴ Cet ester est hydrolysé en présence d'hydroxyde de lithium, puis l'acide carboxylique libéré et la fonction phénol sont protégés par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMS) dans les conditions de Feldman (TBDMSCl, imidazole, à la température ambiante pendant 20 h).³ Le composé disilylé obtenu (non isolé) est ensuite traité par un mélange d'acide acétique, d'eau et de tétrahydrofurane pour fournir l'acide gallique désiré **19** avec un rendement de 90%. Notons que les rendements annoncés correspondent aux produits bruts et que les spectres RMN ^1H et ^{13}C permettent de s'assurer de la pureté de chaque produit (Schéma 22).

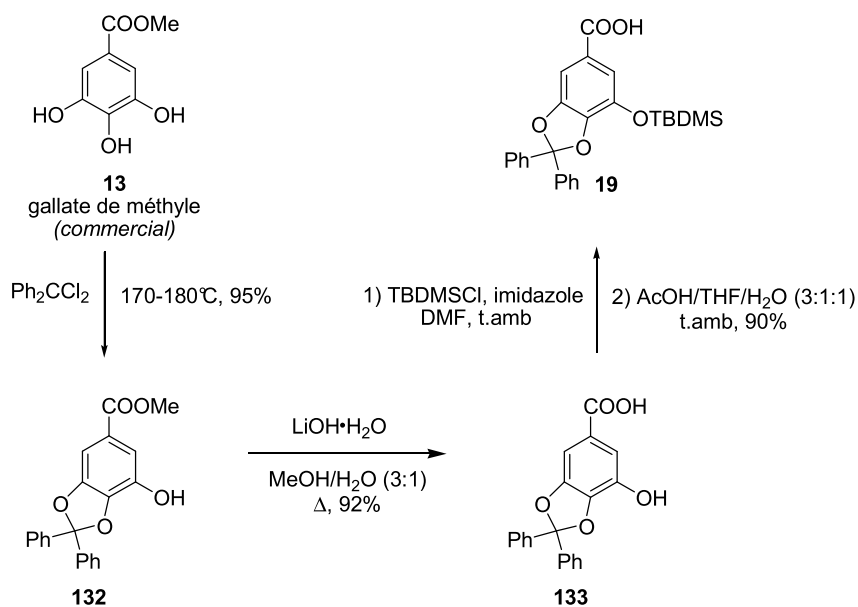


Schéma 22. Synthèse du dérivé de l'acide gallique **19**.

L'estérification du composé **22a** par le dérivé **132** dans des conditions de type Steglich ne nous a pas posé de problème particulier. L'utilisation de la 4-diméthylamino-pyridine (DMAP) et de 1-éthyl-3-(3-diméthylamino-propyl)carbodiimide (EDCI) comme agent de couplage, dans le dichlorométhane à température ambiante, nous a permis d'isoler le digallate de méthyle per-protégé **134** avec un rendement de 74%. Cependant, nos essais de saponification de l'ester **134** (LiOH·H₂O, MeOH/H₂O (3:1) au reflux pendant 6 h; NaOH ou KOH, EtOH au reflux, pendant 2 h) ont tous conduit à la coupure du lien *méta*-depside nouvellement construit (Schéma 23).

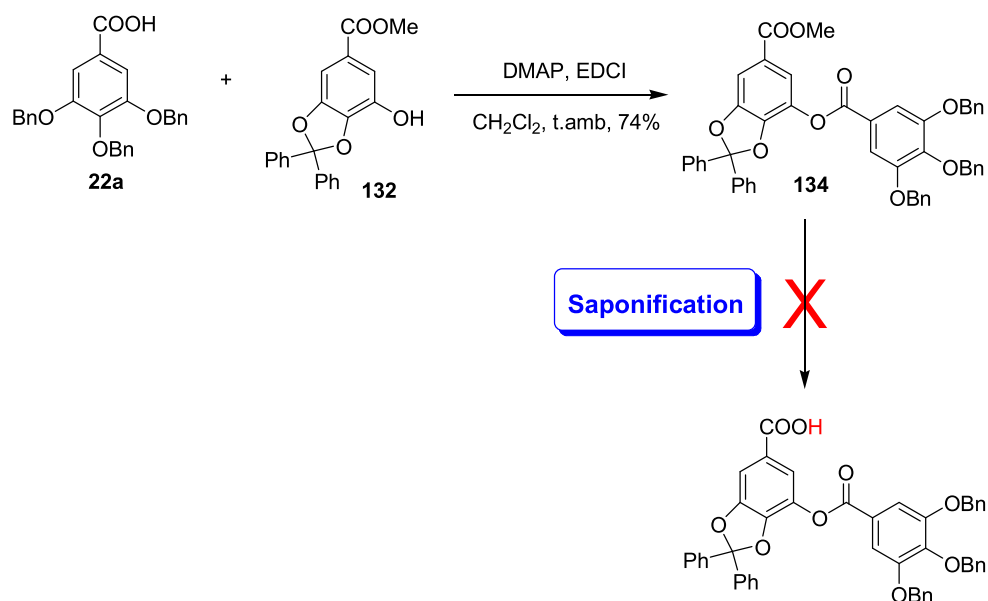
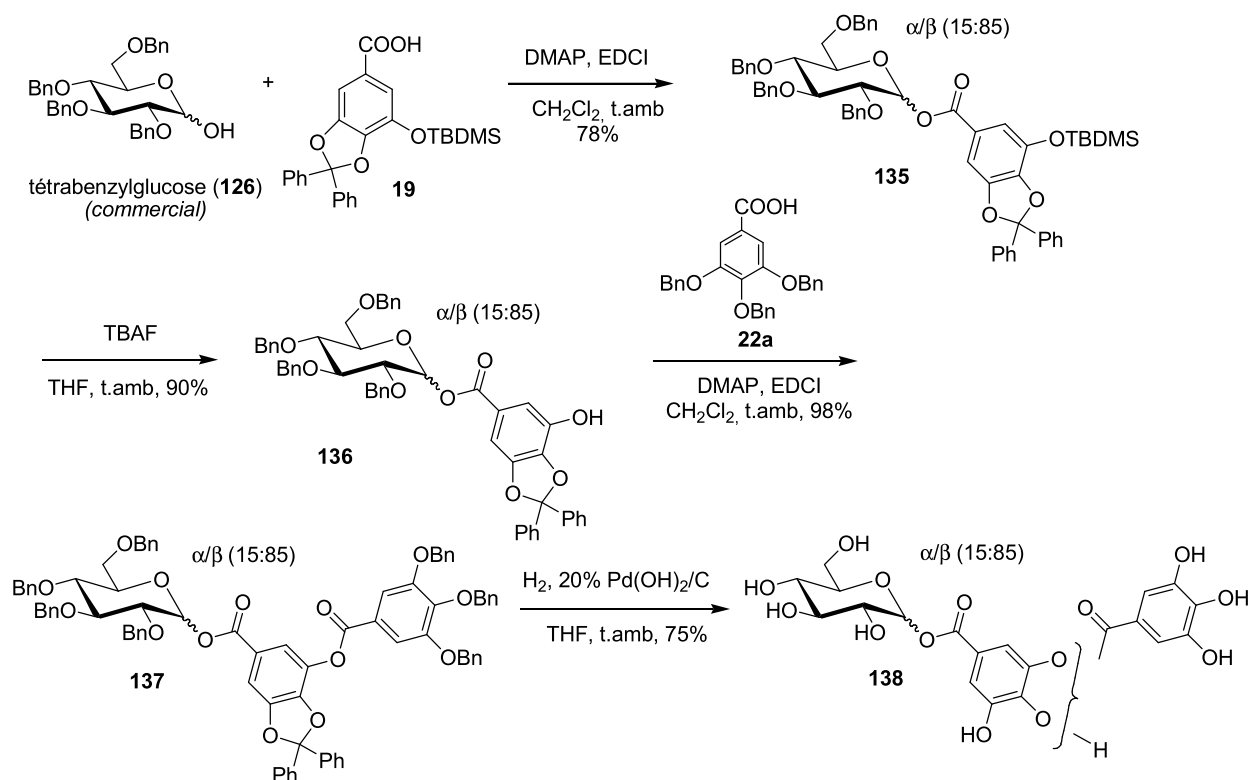


Schéma 23. Synthèse du motif digalloyle *méta*-depsidique.

Bien que deux voies de synthèse (I et II) aient été envisagées au laboratoire, seule la voie II a été finalement retenue. En effet, quelques essais préliminaires ont montré que l'acide digallique *méta*-depside était difficile à générer.

A) Synthèse du 1-O-digalloyl-D-glucopyranose

Dans un premier temps, nous avons souhaité préparer un analogue de la β -glucogalline (**3b**) porteur d'un motif digalloyl *mé*ta-depside en position anomérique. Le tétrabenzylglucose commercial **126** a donc été acylé avec le dérivé d'acide gallique **19** dans des conditions de type Steglich. Le composé **126** est mis à réagir avec le dérivé de l'acide gallique **19** en présence d'EDCI et de DMAP dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 24 h, pour donner, après une purification par chromatographie sur colonne de silice, **135** sous la forme d'un mélange anomérique. Le ratio α/β est de 15:85, avec un bon rendement de 76%. Le groupement protecteur silylé du produit **135** est ensuite clivé sélectivement par traitement au fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) pour donner le composé **136** avec un très bon rendement de 90%. L'estérification de ce dernier avec l'acide gallique tribenzylé **22a** permet ensuite de créer la liaison digalloyl *mé*ta-depside. La dernière étape consiste à enlever tous les groupements protecteurs par hydrogénolyse afin d'obtenir le 1-O-digalloyl-D-glucopyranose (**138**) avec un rendement de 75% et avec le même ratio $\alpha:\beta$ de (15:85) (Schéma 24).

Schéma 24. Synthèse totale du 1-O-digalloyl-D-glucopyranose (**138**).

Lors de la caractérisation par RMN de **138**, on observe un dédoublement de certains pics pour

la RMN ^{13}C et des intégrations qui semblent avoir doublé pour la RMN ^1H . L'hypothèse la plus plausible est une migration de l'unité galloyle de la position *méta* initiale à la position *para*. Nishioka et Gross avait déjà évoqué la possibilité d'une telle transestérification intramoléculaire (Figure 14).^{3, 12-13}

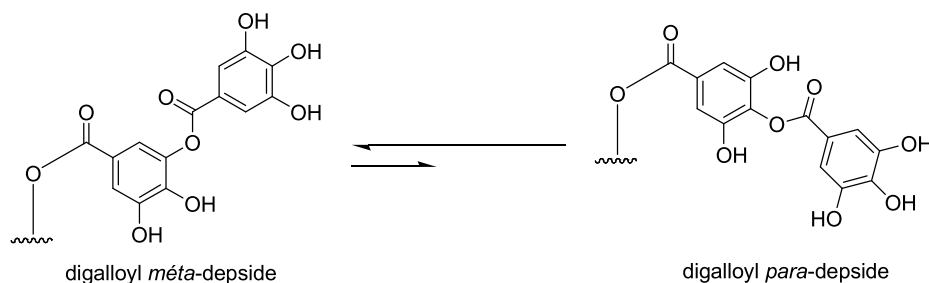


Figure 14. Equilibre *méta-para* dans un motif digalloyle par transestérification intramoléculaire.

L'analyse du RMN ^{13}C du mélange d'anomères α et β de **138** ne permet pas une étude précise de cet équilibre de transestérification (Figure 15). Pour éviter le problème de l'anomérisation dû au ratio $\alpha:\beta$ de (15:85), nous avons décidé de réaliser la synthèse du 3-di-*O*-digalloyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucopyranose pour nous affranchir du problème.

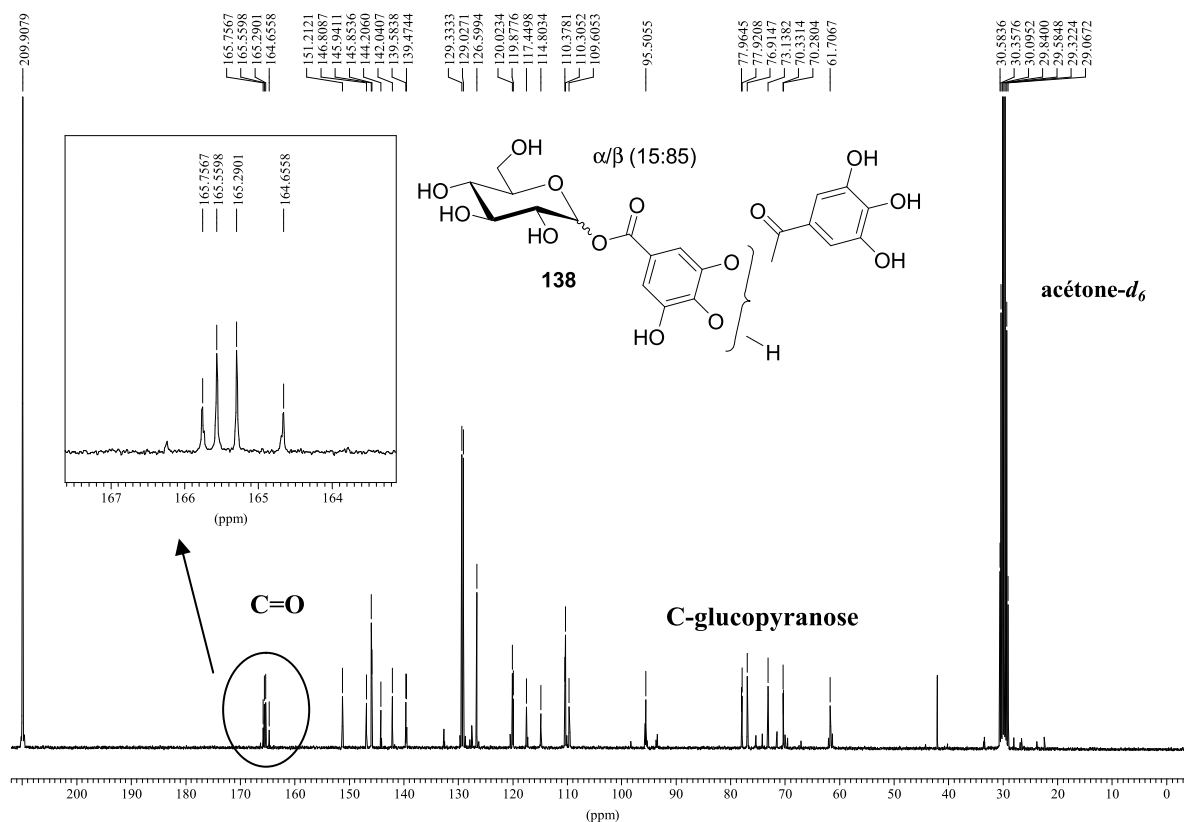


Figure 15. Caractérisation de la transestérification *méta-para* par RMN ^{13}C du composé **138**.

B) Synthèse du 3-*O*-digalloyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose

Cette synthèse est semblable à la séquence précédente et nécessite aussi des étapes impliquant un jeu de protection/déprotection des fonctions phénol et alcool. Une première estérification entre le 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose commercial **140** et le dérivé de l'acide gallique **19** donne le composé **141** avec un rendement de 73%. Ce composé silylé est ensuite déprotégé en **142** qui subit une seconde estérification avec l'acide gallique tribenzylé **22a** pour créer la liaison *mé*ta-depside avec un bon rendement de 93%. L'hydrogénolyse du composé **143** fournit le 3-di-*O*-digalloyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-gluco-furanose (**144**) avec un bon rendement de 84% (Schéma 25). Ainsi, le composé **144** porteur d'un seul motif digalloyl *mé*ta-depside et sans mélange d'anomères est susceptible de donner lieu à une meilleure compréhension de la réaction de transestérification *mé*ta-*para*.

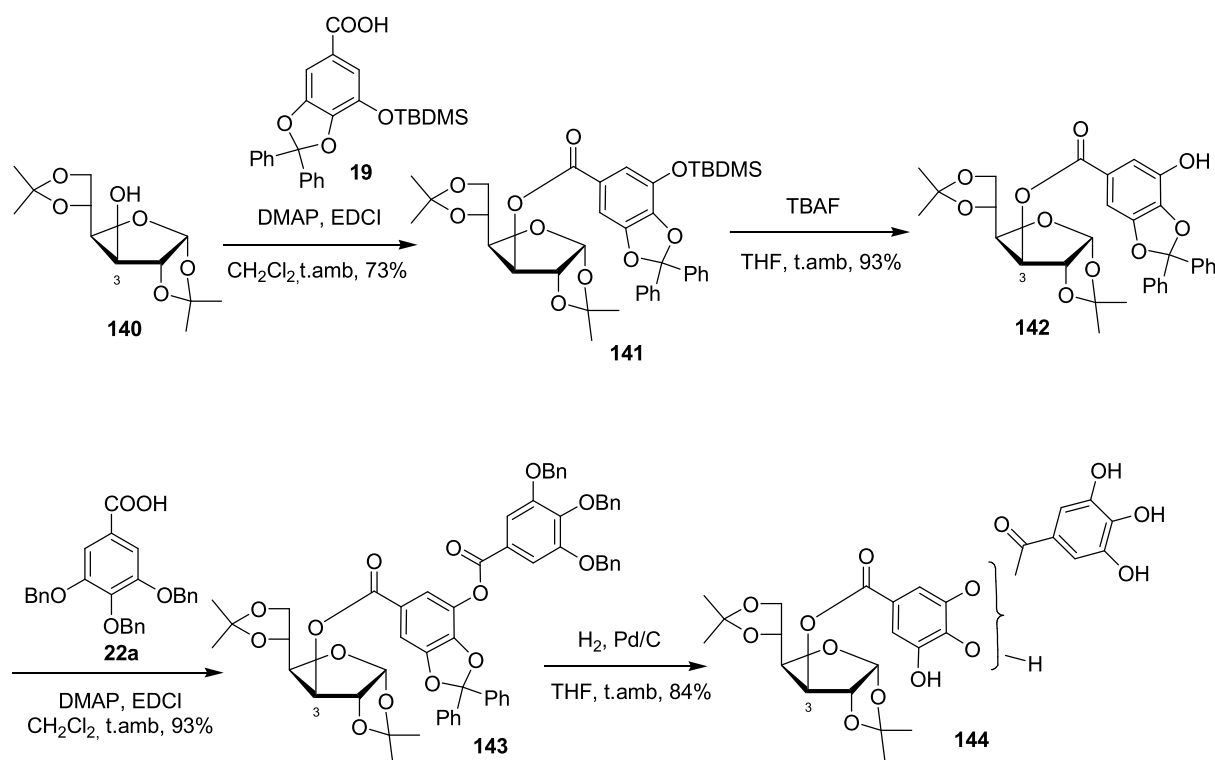


Schéma 25. Synthèse du 3-di-*O*-digalloyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose (**144**) avec le lien *mé*ta- et *para*-depside.

La RMN du carbone du composé **144** nous révèle des dédoublements de pics pour les carbones du glucofuranose, entre 65 et 85 ppm, mais aussi pour les carbonyles, dans la région des 165 ppm, ce qui signifie que deux composés coexistent. Pour chaque pic dédoublé, on

note qu'il y en a un plus intense que l'autre, ce qui confirme que l'une des formes est prédominante (Figure 16).

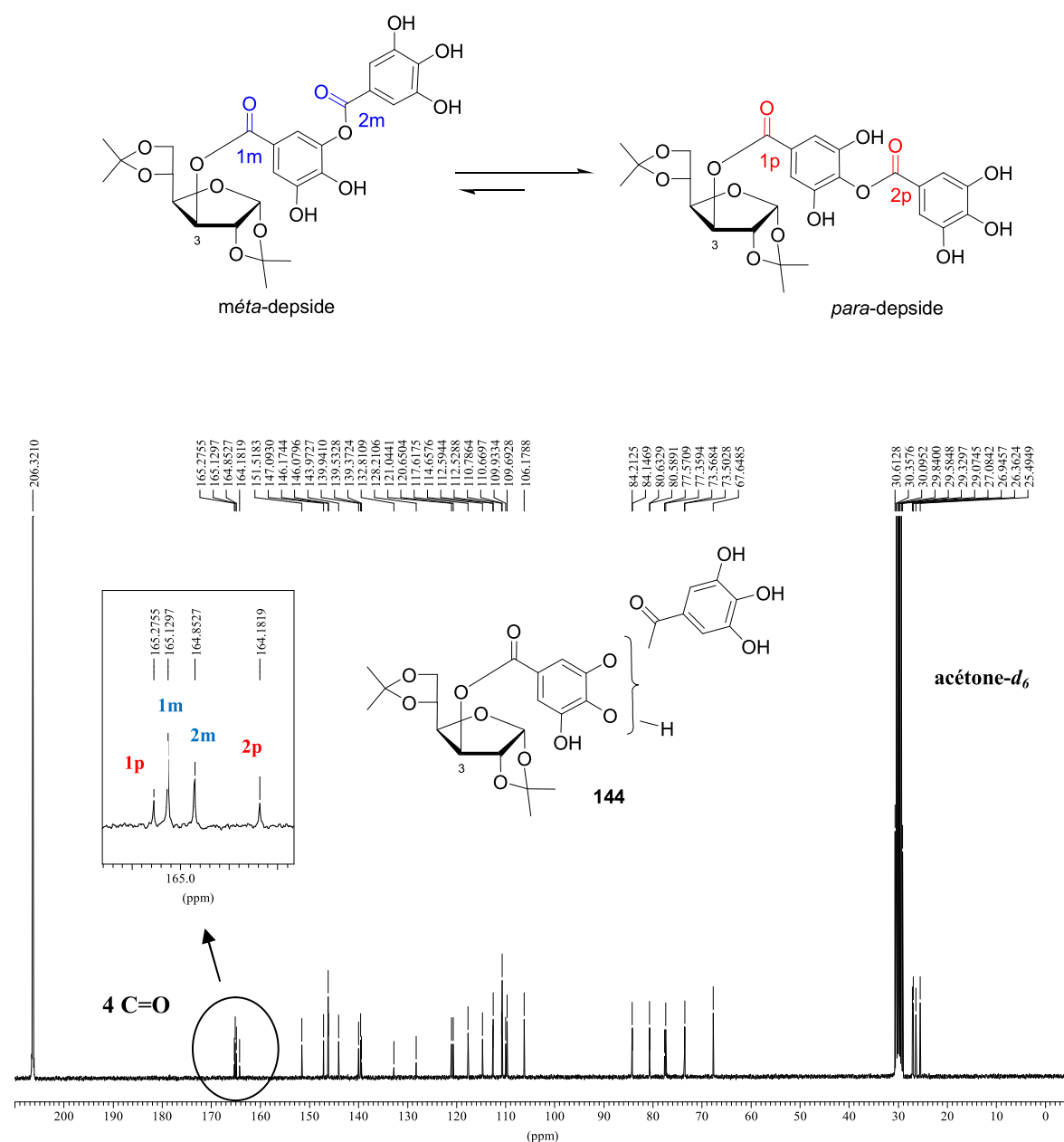


Figure 16. Caractérisation de l'équilibre *méta-para* par RMN ^{13}C du composé 144.

Nos attributions sont en accord avec celles proposées par Nishioka et ses collaborateurs qui ont révélé que les unités digalloyles *méta*-depsidique sont en fait un mélange en équilibre de motifs digalloyle *méta* et *para* résultant d'une transestérification intramoléculaire, même si leur caractérisation a été réalisée sur les atomes de carbones méthylés du *méta*-digallate de méthyle et du gallate de méthyle.¹²⁻¹³ Pour étudier plus en

détails cette migration *méta/para*, nous envisageons de synthétiser un composé analogue à **144** mais avec un lien *para*-depside. Cela permettra dans un premier temps de vérifier si la migration du galloyle se fait aussi de la position *para* à la position *méta*, et dans un deuxième temps, pour la RMN ^{13}C , d'attribuer avec exactitude les pics correspondants à la molécule synthétisée. La construction du lien *para*-depside est envisagée selon la même approche que pour le lien *méta*-depside, à savoir une première estérification sur un alcool puis une seconde sur un phénol. Cette fois-ci, les dérivés d'acides qui vont permettre la formation du lien *para*-depside sont présentés dans la Figure 17.

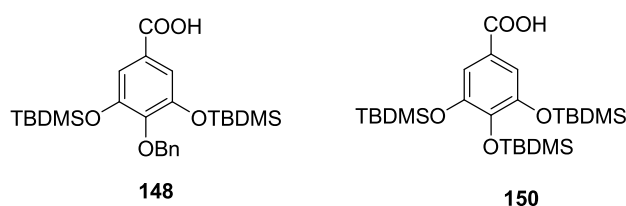
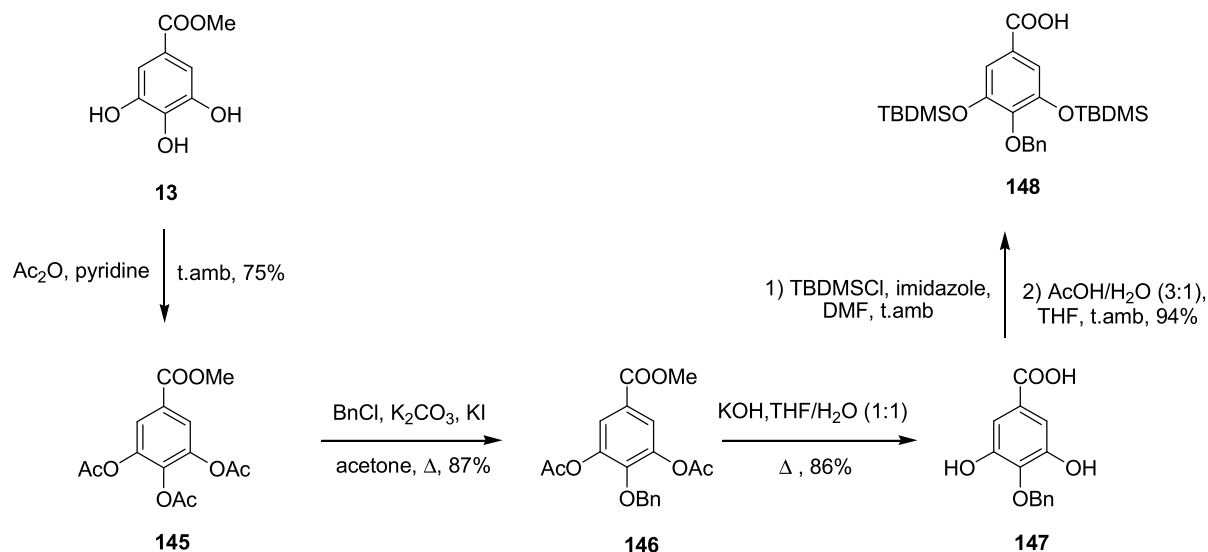


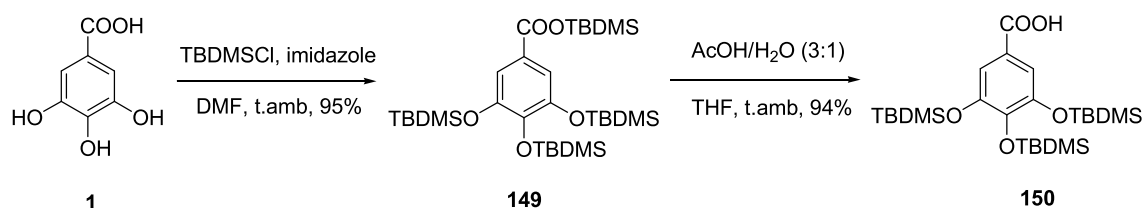
Figure 17. Dérivés d'acide gallique utilisés pour la construction du lien *para*-depside.

Le dérivé d'acide gallique **148** a été synthétisé en utilisant les conditions de Pearson à partir du gallate de méthyle (**13**). Après une per-acétylation en conditions classiques (anhydride acétique et pyridine) du gallate de méthyle (**13**) pour donner le composé **145** avec un rendement de 75%, 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, pour fournir le produit **146**. La fonction acide de l'unité galloyle de **146** peut être générée à partir de l'hydrolyse simultanée des trois fonctions esters. Les deux fonctions phénol de **147** sont ensuite protégées par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle dans les conditions de Feldman. Le composé trisilylé obtenu (non isolé) est ensuite traité par un mélange d'acide acétique, d'eau et de tétrahydrofurane pour fournir le composé recherché **148** avec un rendement de 94% (Schéma 26).⁷⁷⁻⁷⁸

Schéma 26. Synthèse du dérivé de l'acide gallique **148**.

La synthèse du deuxième dérivé de l'acide gallique, s'inspire des conditions développées par les groupes de Feldman et Simon. L'acide gallique **1** est soumis aux mêmes conditions de silylation que **147** pour conduire au composé tétrasilylé. Cet ester silylé **149** est ensuite clivé facilement par traitement acide à l'aide d'un mélange d'acide acétique, d'eau et de tétrahydrofurane pour donner le composé **150** avec un rendement de 94% (Schéma 27).⁷⁷

79

Schéma 27. Synthèse du dérivé de l'acide gallique **150**.

La synthèse de l'analogue du 3-di-*O*-digalloyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose (**144**) porteur d'un lien *para*-depside est décrite dans le Schéma 28. L'estérification de Steglich entre le 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose **140** et le dérivé de l'acide gallique **148** donne le composé **151** avec un bon rendement de 78%. L'hydrogénolyse de **151** fournit le produit **152** qui est engagé dans une seconde estérification

avec l'acide gallique trisilylé **150** pour obtenir la liaison *para*-depside. Le clivage des groupements protecteurs silylés par le fluorure de tétrabutylammonium fournit le 3-di-*O*-digalloyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose (**153**) avec un rendement satisfaisant de 65% (Schéma 28).

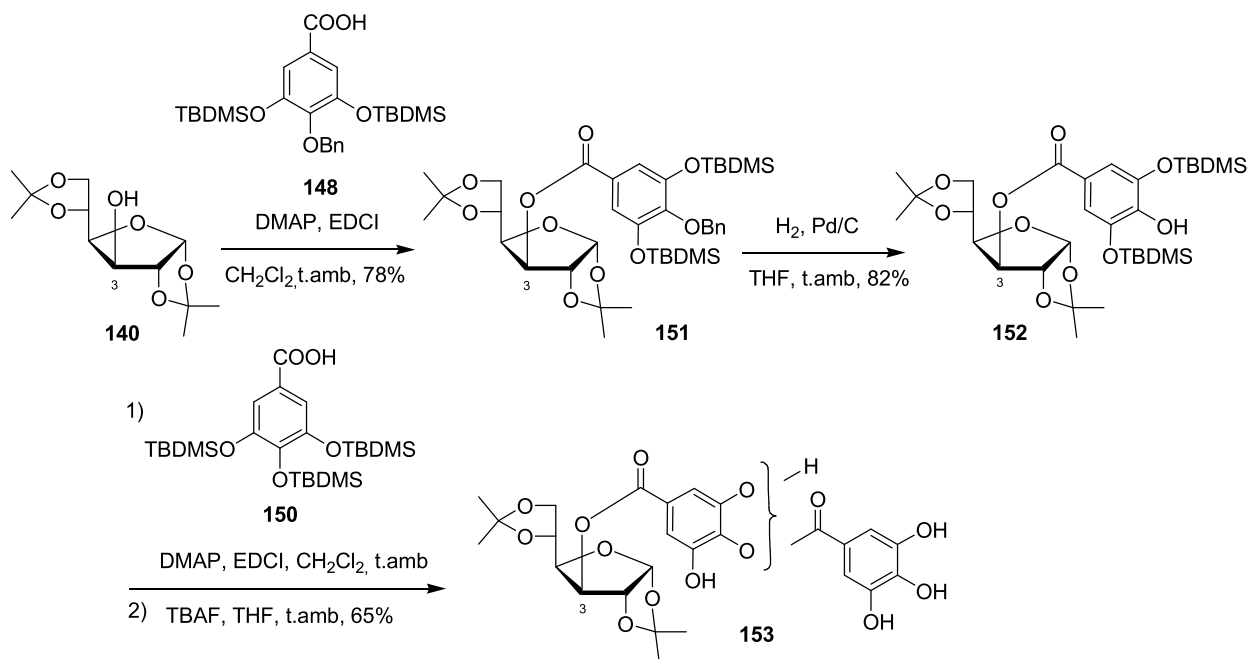


Schéma 28. Synthèse du 3-di-*O*-digalloyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose (**153**) avec le lien *méta*- et *para*-depside.

L'analyse des spectres RMN du proton et du carbone du 3-di-*O*-digalloyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose (**153**) issu de la synthèse « *para*-depside » est absolument identique à celle du composé issu de la voie « *meta*-depside ». Ceci permet de valider l'hypothèse d'un équilibre entre les positions *para* en *méta* et l'attribution des signaux des carbonyles en RMN ^{13}C sont donc confirmés.

Quelle que soit l'approche conduisant à la formation du lien digalloyle depsidique, il existera donc toujours un équilibre entre les motifs *méta*- et *para*-depsides.

Cependant, afin d'écarter l'hypothèse de la présence de rotamères responsables du dédoublement de certains signaux en RMN, nous avons réalisé des enregistrements de spectres RMN ^1H dans l'intervalle de température de -5°C à $+45^\circ\text{C}$, le spectre reste inchangé

à toutes les températures testées, y compris lorsque l'acétone- d_6 est remplacée par l'éthanol- d_6 (Figure 18).

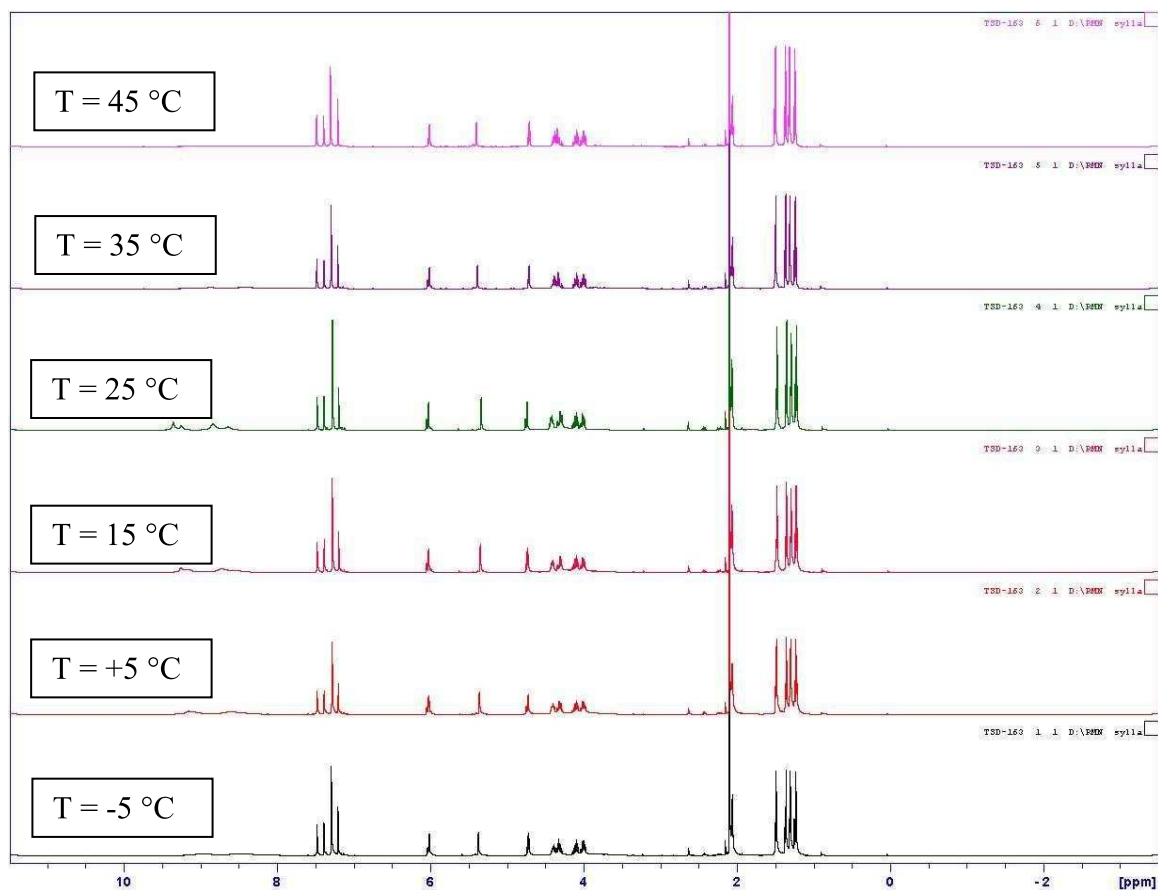


Figure 18. Spectres RMN ^1H du 3-di-*O*-digalloyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose (**153**) avec le lien *mé*ta- et *para*-depside [300 MHz, acétone- d_6].

Ces résultats nous laissent penser qu'il s'agit bien d'un équilibre en solution.

II.1.4) Synthèse de gallotannins di- et tri-galloyl depsidiques

Le Schéma 29 représente la rétrosynthèse envisagée pour réaliser la synthèse des gallotannins naturels ciblés, c'est-à-dire les hexa-et heptagalloylglucoses **5b** et **10b**, ainsi que le décagalloylglucose ou acide tannique (**12b**).

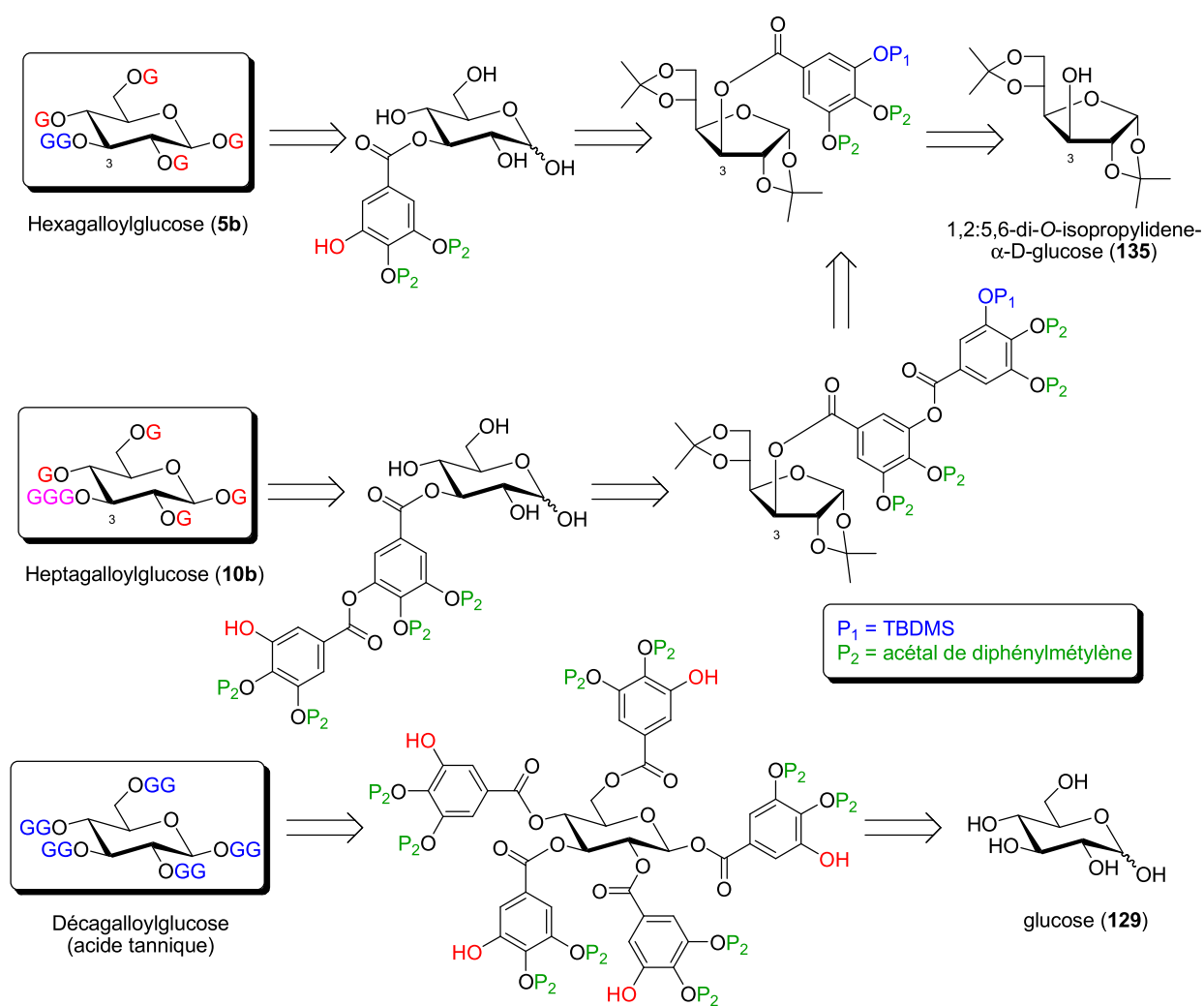


Schéma 29. Rétrosynthèse de l'hexa-, hepta- et décagalloylglucose suivant la voie II.

A) Synthèse du 3-O-digalloyl-1,2,4,6-tétra-O-galloyl-β-D-glucopyranose

La synthèse de ce gallotannin naturel débute par une estérification entre le dérivé de l'acide gallique (**19**) et le 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-α-D-glucofuranose commercial **140** en présence de DMAP et EDCI pour donner **141** avec un rendement de 73%. A partir de là, deux possibilités s'offrent à nous :

- 1ère approche : Cliver sélectivement le groupement silylé (TBDMS) pour ensuite créer le lien *méta*-depside.
- 2ème approche : Déprotéger les acétals d'isopropylidène en même temps que le TBDMS pour retrouver une forme pyranose avant de créer le lien le lien *méta*-depside.

En choisissant la première approche, le composé silylé **141** est déprotégé par traitement au TBAF pour donner **142**. Ce dernier est ensuite acylé par le dérivé de l'acide gallique tribenzylé **22a** pour obtenir le composé *méta*-depsidique **143** avec un bon rendement de 93%. Afin de déprotéger sélectivement les acétals d'isopropylidène et de transformer ce dérivé glucofuranose **143** en glucopyranose **149** avant d'effectuer une dernière estérification sur les alcools libres du nouveau composé, diverses conditions acides (acide acétique, montmorillonite K 10, acide chlorhydrique 1M) ont été testées. Malheureusement, ces différents essais ont tous conduit au clivage du lien depsidique.

La deuxième approche a donc retenue notre attention. Elle consiste, par action de l'acide trifluoroacétique (TFA) avec une quantité catalytique d'eau à température ambiante, à cliver simultanément les acétals et le groupement silylé du composé **143**, pour donner un mélange (1:1) d'anomères α/β **156** avec un rendement de 78%. Une seconde estérification sur le composé **156** dans nos conditions classiques de type Steglich, suivie d'une purification sur colonne de silice, fournit les anomères **157a** et **157b** avec des rendements modestes de 12% et 28% respectivement. L'hydrogénolyse de l'anomère **157b** en présence de palladium sur charbon dans le THF permet d'obtenir le 3-*O*-digalloyl-1,2,4,6-tétra-*O*-galloyl-β-D-glucopyranose (**5b**) avec un bon rendement de 80%. La même réaction réalisée sur l'anomère α **157a** permet également de déprotéger avec succès l'ensemble de la molécule, mais le gallotannin non naturel **5a** n'a malheureusement pas pu être parfaitement purifié pour l'instant.

Il est important de noter que d'autres conditions expérimentales auraient probablement permis de cibler sélectivement chaque anomère. Cependant, notre synthèse permet d'accéder aux deux anomères à la fois, les deux composés étant intéressants à étudier pour leur activité biologique. (Schéma 30).

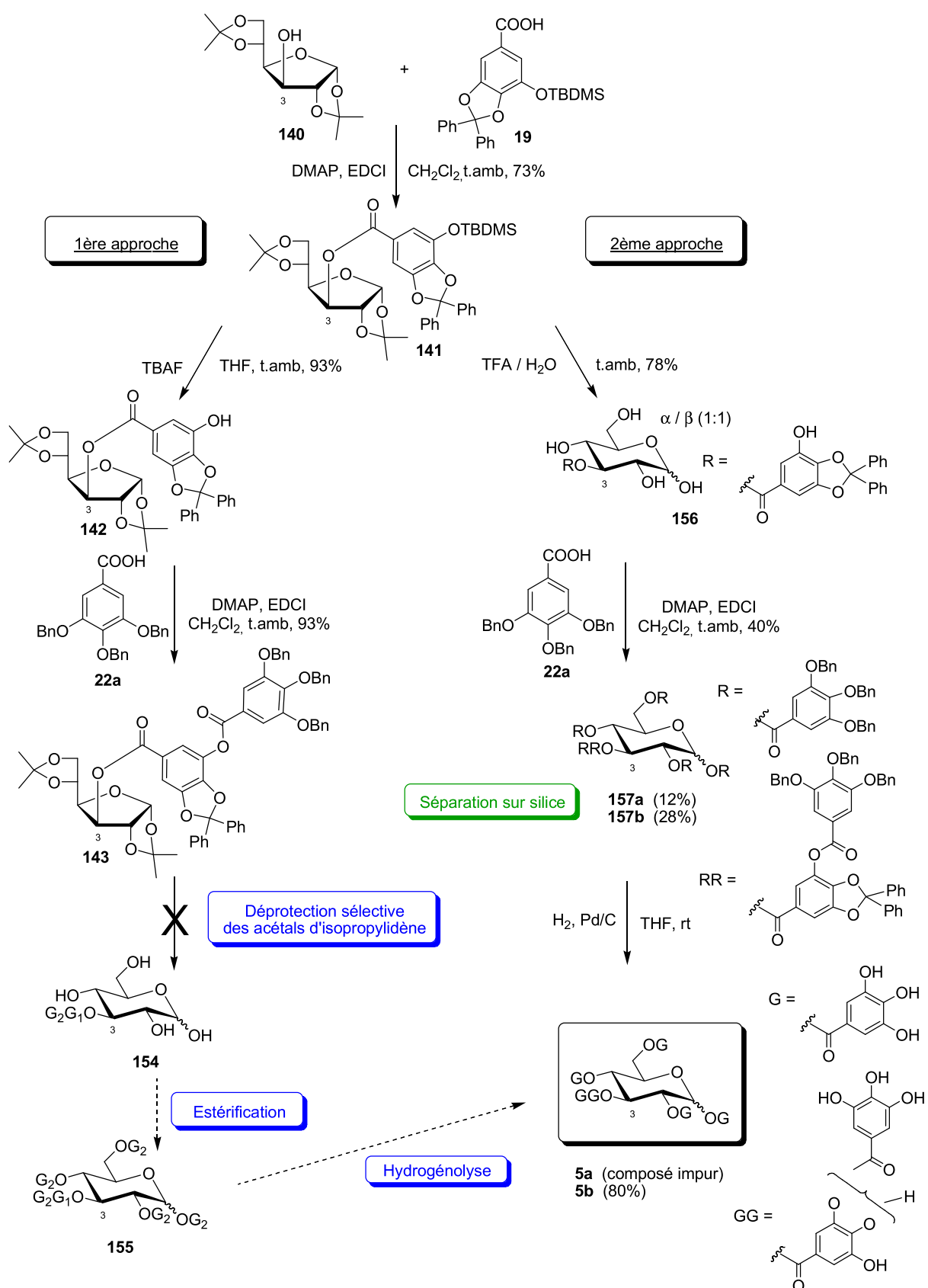
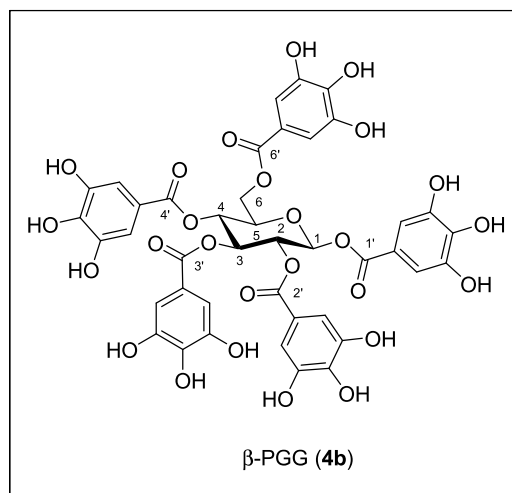
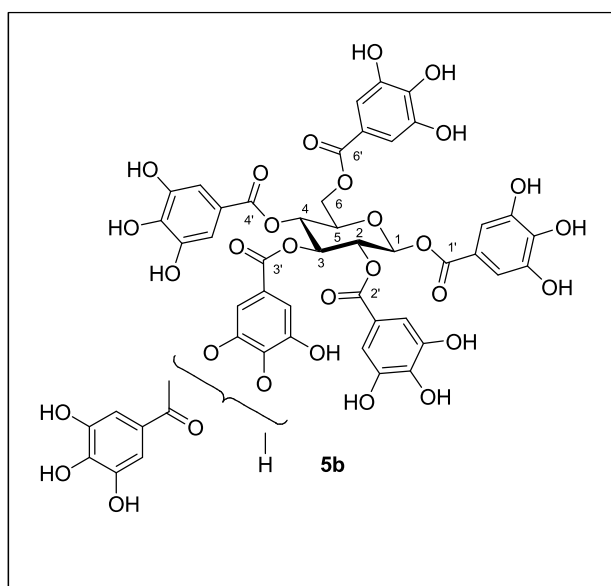


Schéma 30. Synthèse totale du 3-*O*-digalloyl-1,2,4,6-tétra-*O*-galloyl-D-glucopyranose.

Si la synthèse de ce gallotannin naturel a finalement été accomplie, sa caractérisation complète s'est révélée plus délicate. Nous avons vu dans le chapitre I que Nishioka caractérise ces gallotannins par des méthodes de comparaison des déplacements chimiques en RMN ^{13}C . Il détermine la position du motif digalloyle depsidique sur le glucose par comparaison du spectre RMN ^{13}C enregistré dans l'acétone- d_6 avec les signaux des carbones du β -PGG (**4b**). En nous inspirant de cette méthode et à partir du spectre du carbone de notre composé **5b**, nous avons voulu confirmer que le motif digalloyl depside est lié à la position C-3. En RMN ^{13}C , nous observons un déblindage de 1,6 ppm du signal correspondant à l'atome de carbone C-3 du glucopyranose, ce qui entraîne une inversion des déplacements chimiques des pics C-3 et C-5 du glucose par rapport à ceux du β -PGG (**4b**) (Figure 19).

Cette valeur est légèrement supérieure à celle rapportée par Nishioka (déblindage de 0,6 ppm).^{12, 14}



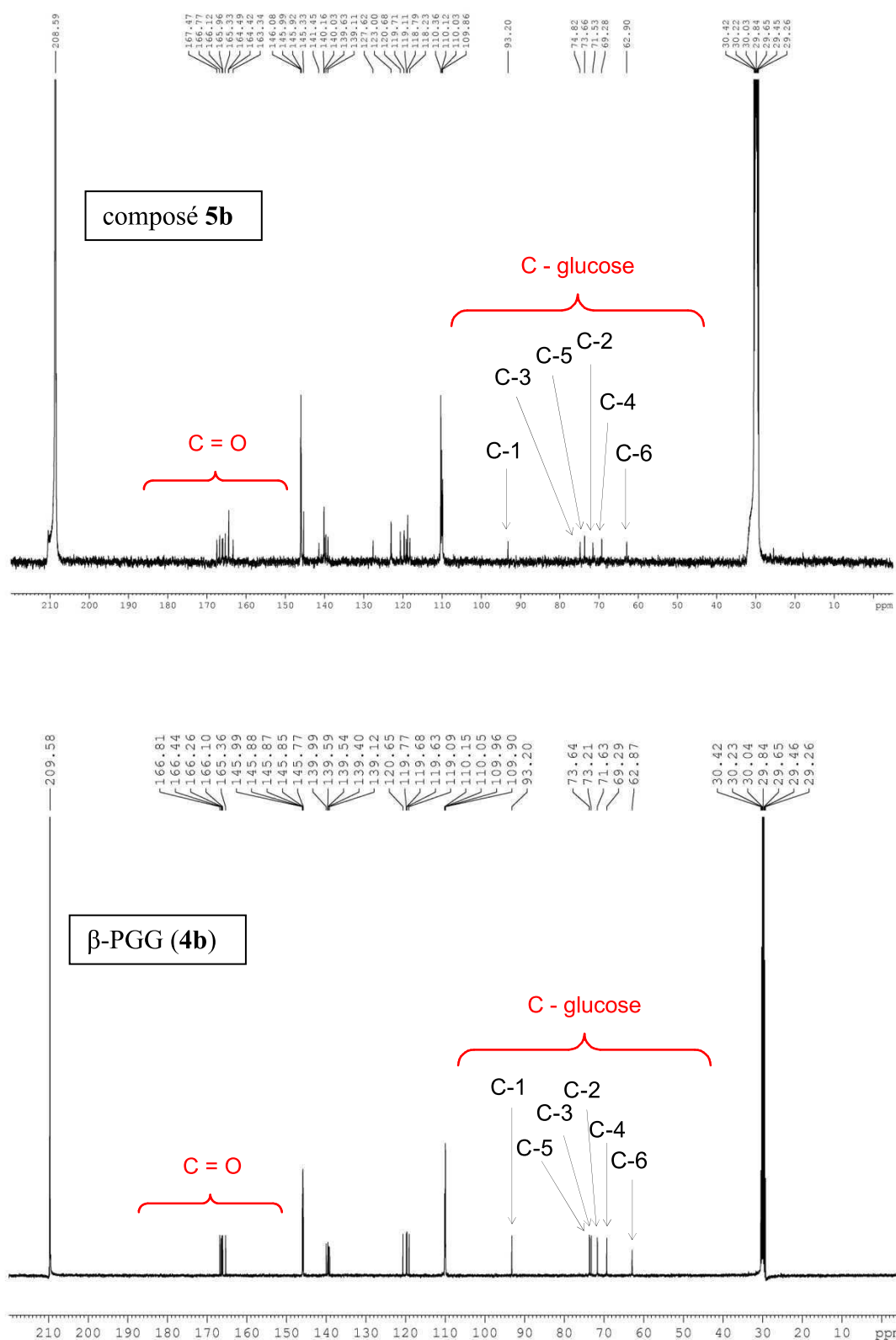


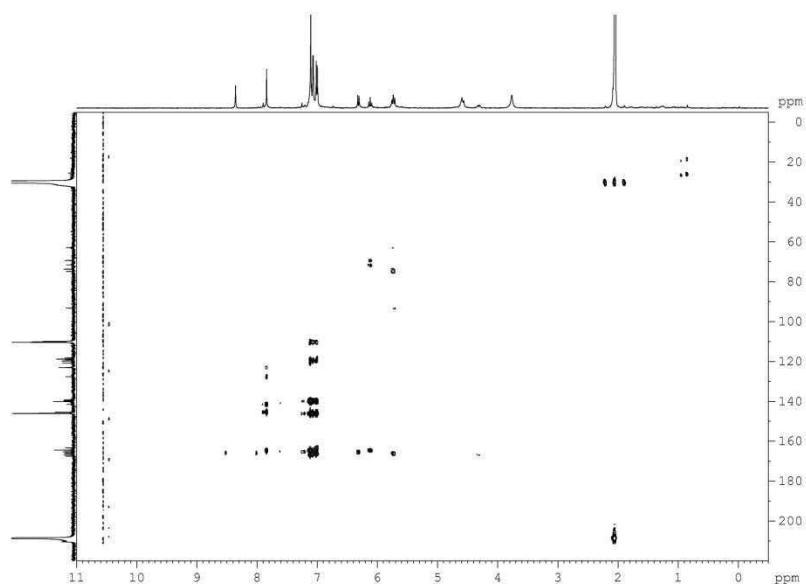
Figure 19. Spectres RMN ^{13}C du composé **5b** et le β -PGG (**4b**) [100 MHz, acétone- d_6 /D $_2$ O (9:1)].

De plus, l'analyse des signaux correspondant aux carbones quaternaires des groupes carbonyle des motifs galloyle fait apparaître les 7 signaux attendus de l'hexagalloylglucose dont le depside est en équilibre *méta-para*. Le 8^{ème} pic à 167,47 ppm a clairement été attribué à une impureté apparue lors des tentatives de purification successives de l'échantillon par filtration sur Sephadex LH-20 en éluant avec de l'acétone.

L'analyse plus approfondie de notre échantillon par RMN bidimensionnelle en utilisant la séquence HMBC mise au point sur le β -PGG (délai de 90,9 ms et couplage $^3J_{C-H}$ de 5,5 Hz) n'a malheureusement pas permis d'obtenir toutes les taches de corrélations attendues (Figure 20). Cependant, les quelques taches observées nous ont permis d'attribuer sans ambiguïté les pics des carbonyles C-1', C-2', C-3', C-4' et C-6' (Figure 20). Il est important de noter que le signal du carbonyle C-3 est blindé de 0,5 ppm en rapport à celui du β -PGG. Ce résultat est en parfait accord avec les observations de Nishioka (blindage de 0,2 à 0,5 ppm).^{12, 14}

A ce stade de l'analyse, il nous est encore difficile d'attribuer les signaux dus à l'équilibre *méta-para* du motif digalloyl depside.

A) Carte complète



B) Zoom sur la zone des carbonyles

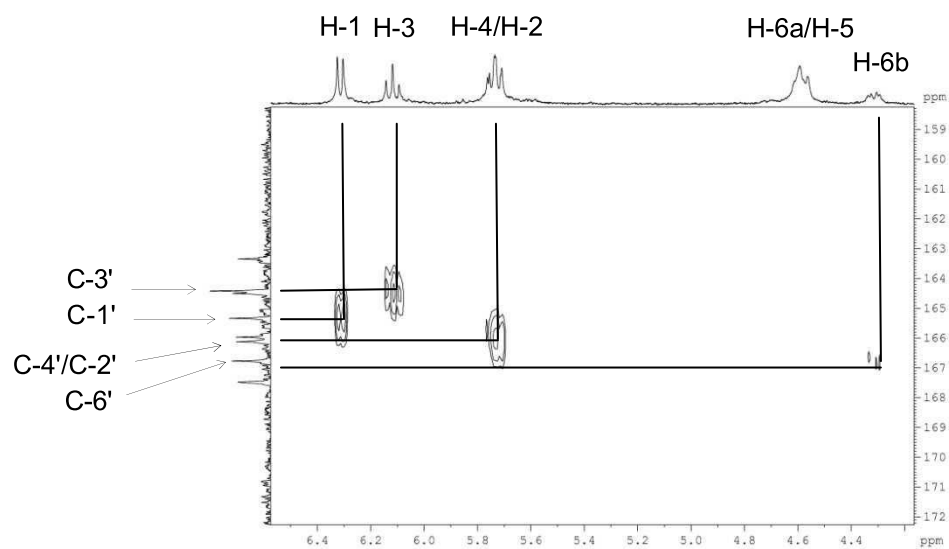


Figure 20. Cartes HMBC du composé (**5b**) [400 MHz, acétone- d_6 /D $_2$ O (9:1)].

B) Synthèse du 3-*O*-trigalloyl-1,2,4,6-tétra-*O*-galloyl- β -D-glucopyranose

Pour réaliser la synthèse du gallotannin porteur d'un motif trigalloyle depsidique en position 3 du glucopyranose, nous avons suivi une approche similaire à celle développée précédemment pour l'analogue porteur de l'unité digalloyle. La deuxième réaction d'estérification met en jeu le composé **142** utilisé dans la précédente réaction dans nos conditions DMAP/EDCI. Le furanose *méta*-depsidique **158** est ainsi obtenu avec un rendement de 82%. Un traitement acide à température ambiante permet de cliver simultanément les acétals isopropylidènes et le groupement silylé pour donner un mélange anomérique (1:1) du glucose **159** avec un très bon rendement de 95%. Il est intéressant de noter que ces mêmes conditions expérimentales avaient provoqué la coupure du lien *méta*-depsidique du composé **143** (voir Schéma 30).

La troisième estérification permettant d'accéder au motif trigalloyle est ensuite réalisée sur le sucre **159** avec l'acide gallique **22a**. Après séparation sur colonne de silice, les anomères α **160a** et β **160b** sont isolés purs avec des rendements respectifs de 15 et 22%. Même si ces derniers rendements n'ont pas encore été optimisés, cette séquence de réaction nous a permis de préparer pour la première fois un glucopyranose porteur d'un motif trigalloyle *méta*-depsidique per-protégée. Pour l'anomère α **160a**, l'essai de débenzylation n'a pas été concluant en raison de la trop faible quantité de matériel engagé. Par contre, L'hydrogénolyse de l'anomère **160b** en présence de palladium sur charbon dans le THF fournit le 3-*O*-trigalloyl-1,2,4,6-tétra-*O*-galloyl- β -D-glucopyranose (**10b**) avec un bon rendement de 80% (Schéma 31).

Le spectre RMN ^1H de ce gallotannin naturel est présenté dans la Figure 21 et l'analyse de cet échantillon par spectrométrie de masse confirme bien un pic moléculaire à 1267 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

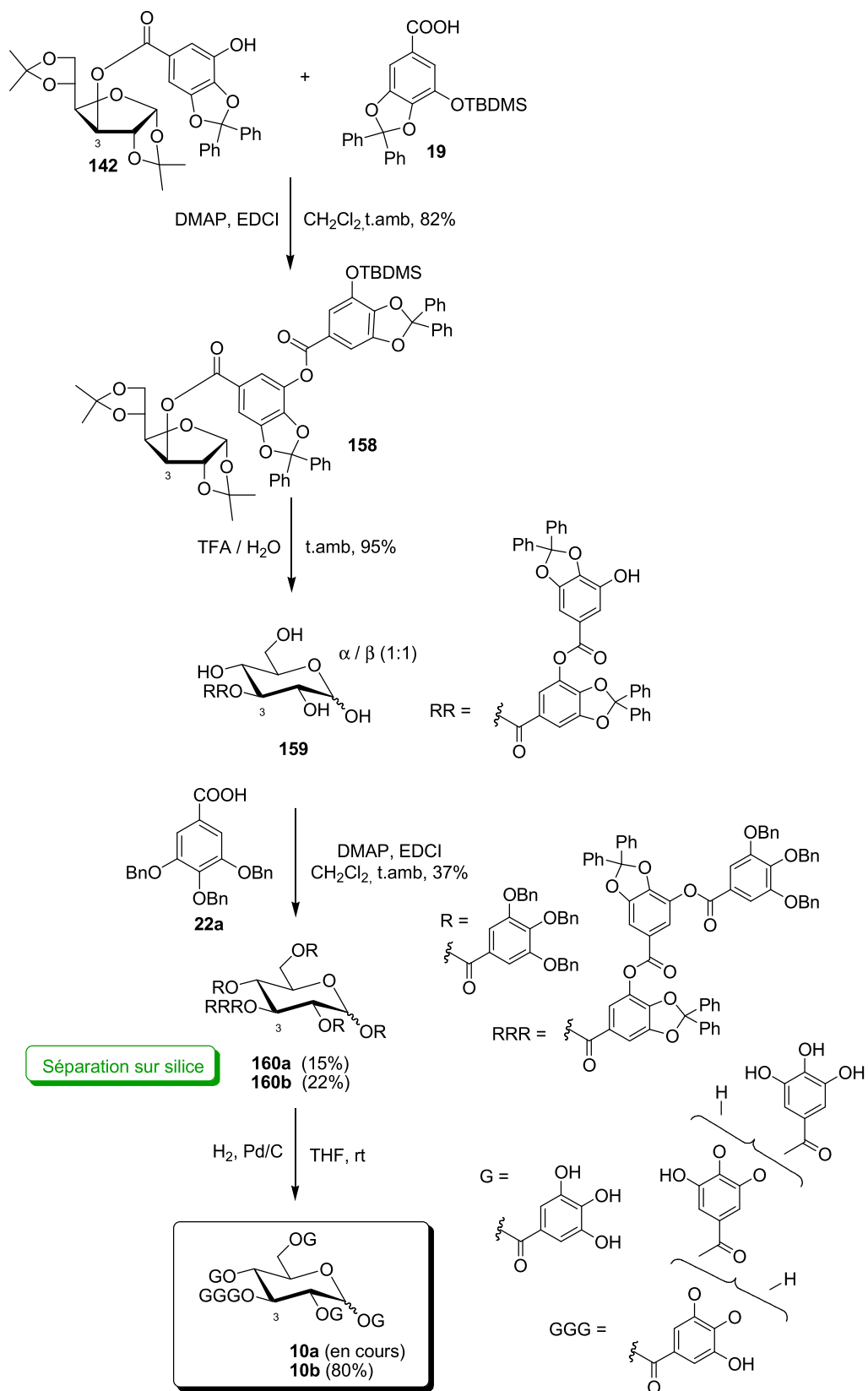


Schéma 31. Synthèse totale du 3-O-trigalloyl-1,2,4,6-tétra-O-galloyl-D-glucopyranose.

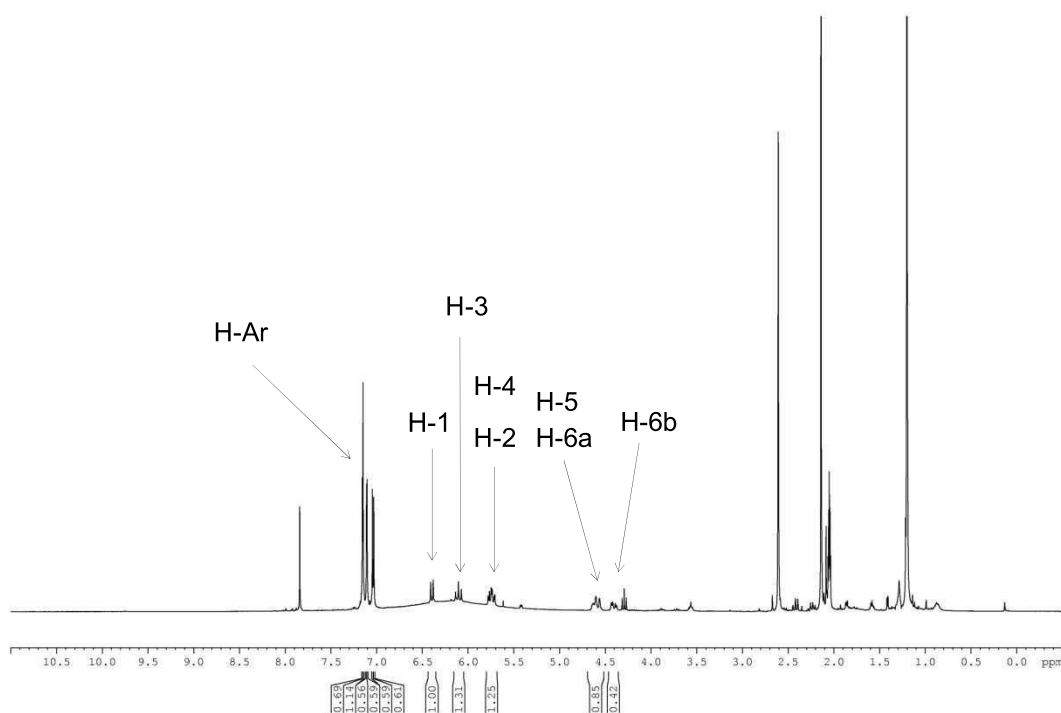
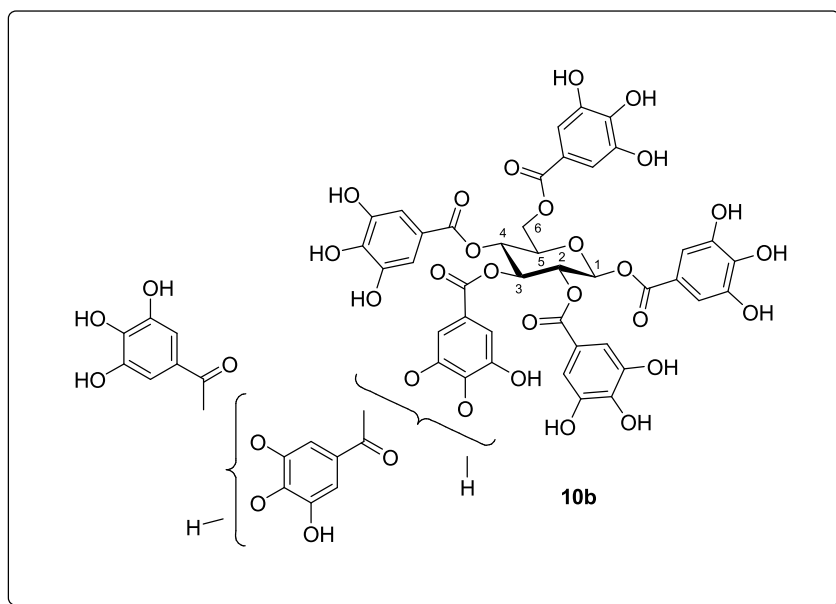


Figure 21. Spectre RMN ^1H du composé **10b** [300 MHz, acétone- d_6 /D $_2$ O (9:1)].

A ce stade, nous avons validé notre séquence de réactions, mais nous devons encore optimiser la dernière réaction d'acylation afin de générer les précurseurs per-protégés en quantité suffisante et de pouvoir caractériser complètement les produits déprotégés, notamment au niveau de l'équilibre *méta-para* des liens depsidiques.

C) Synthèse du 1,2,3,4,6-pentakis-*O*-digalloyl- β -D-glucopyranose

Pour l'acide tannique (**12b**), la même approche d'estérifications successives avec les dérivés d'acides galliques **19**, puis **22a**, a été suivie à partir de D-glucose (**129**). Cette synthèse est plus ambitieuse que les précédentes dans la mesure où elle implique la création simultanée de cinq motifs digalloyles *mé*ta-depsides. La première estérification fournit sans difficulté particulière le composé **162** en deux étapes avec un rendement global de 71%, tandis que la deuxième acylation est réalisée avec un rendement de 64%. Après séparation sur une colonne de silice, les intermédiaires penta digalloyles depsidiques **163a** et **163b** sont facilement débenzylés pour donner l'acide tannique α non naturel (**12a**) et son anomère β naturel (**12b**) avec des rendements respectifs de 90% et 85% (Schéma 32).

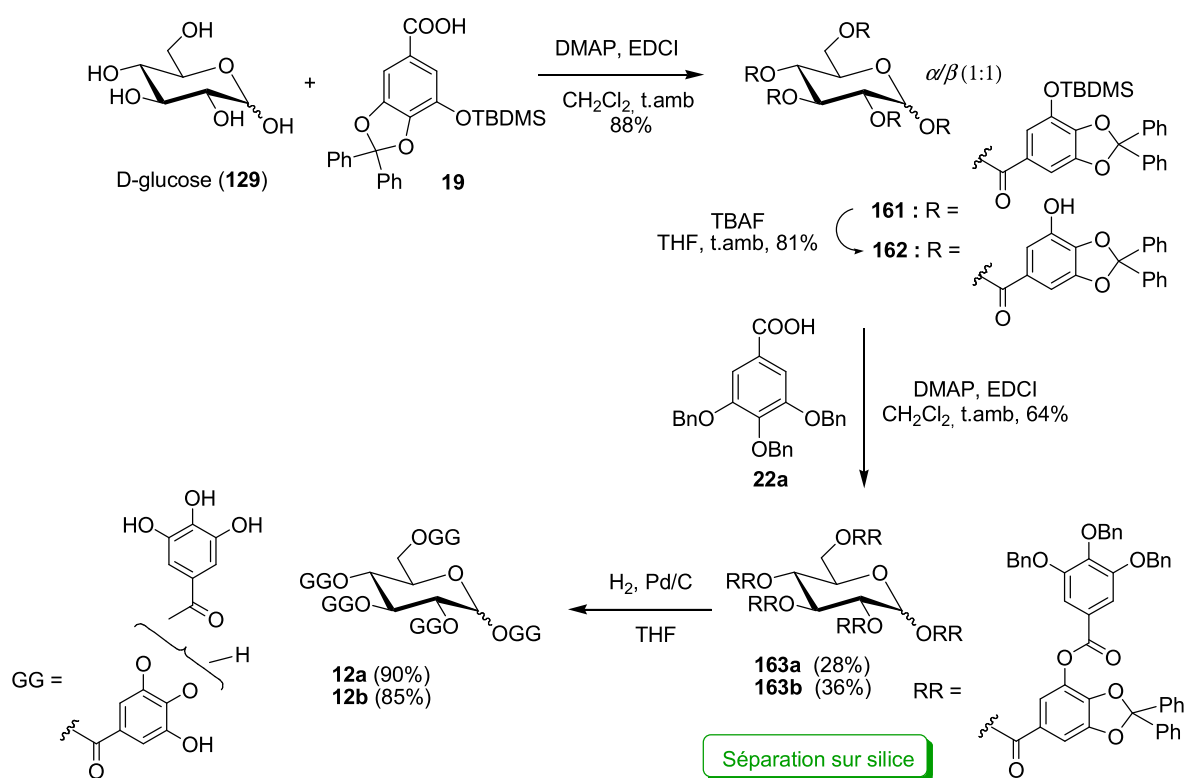
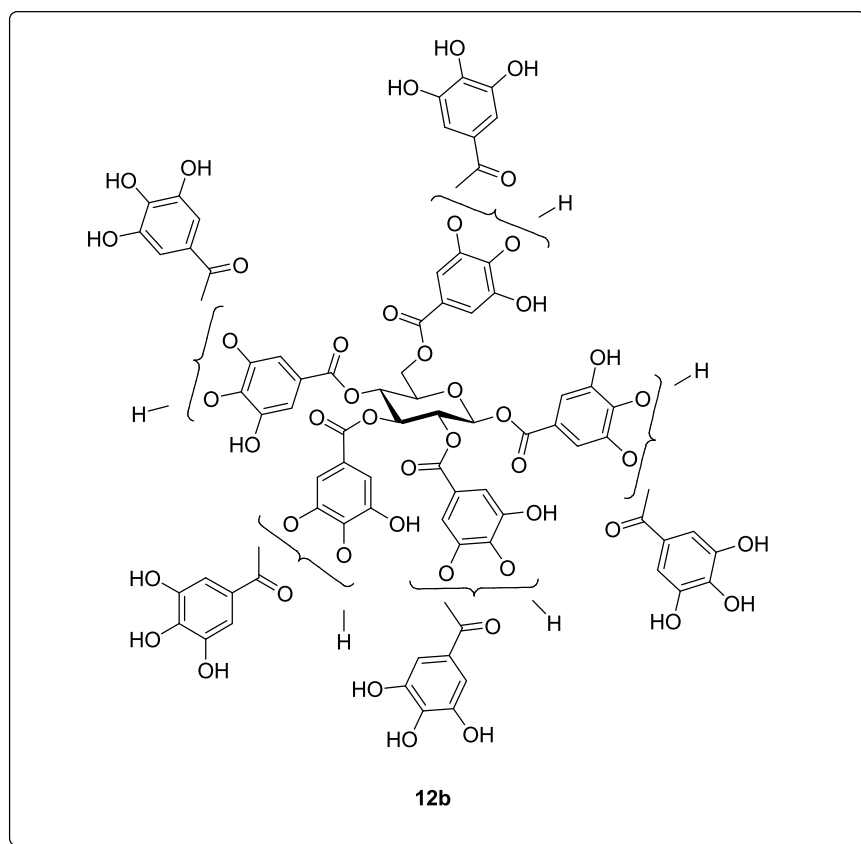


Schéma 32. Synthèse totale du 1,2,3,4,6-pentakis-*O*-digalloyl-D-glucopyranose.

L'analyse par spectrométrie de masse de chacun de ces deux gallotannins a donné la valeur attendue de 1724 correspondant au pic moléculaire $[M+Na]^+$.

La complexité structurale due à l'équilibre *mé*ta-*para* existant en solution pour chacun des motifs digalloyle depsidiques rend l'analyse des spectres RMN 1H et ^{13}C particulièrement

délicate, même si les signaux peuvent globalement être attribués. Parmi les nombreux solvants deutérés testés (méthanol- d_4 , pyridine- d_5 , benzène- d_6 , toluène- d_8 , acétonitrile- d_3 , diméthylsulfoxyde- d_6 , deutérium oxyde, diméthylformamide- d_7 , éthanol- d_7 , tétrahydrofurane- d_8), seule l'acétone- d_6 demeure celui dans lequel les spectres sont les plus lisibles (Figure 22 et 23).



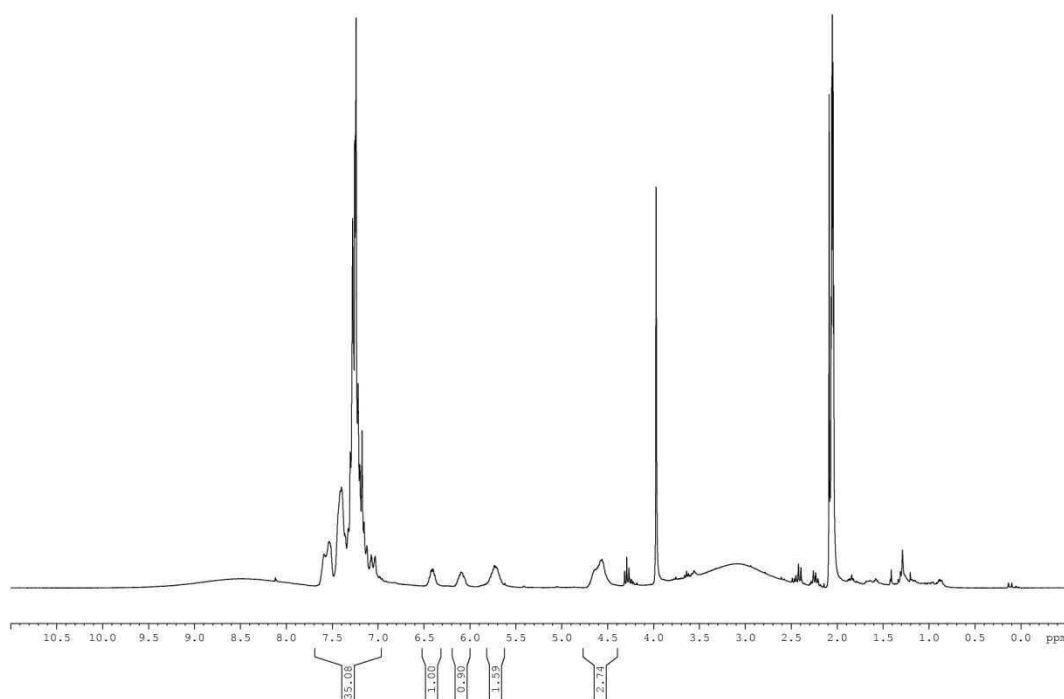


Figure 22. Spectre RMN ^1H du composé **12b** [300 MHz, acétone- d_6].

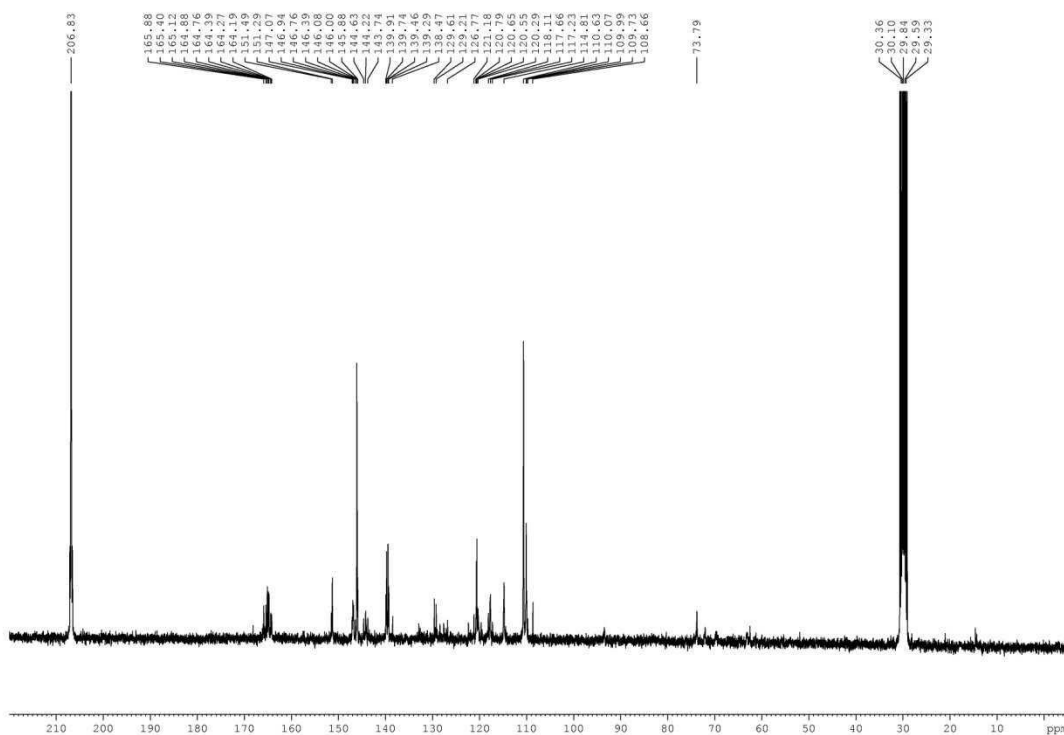


Figure 23. Spectre RMN ^{13}C du composé **12b** [75,5 MHz, acétone- d_6].

Quelques essais d'analyse par HPLC d'un échantillon d'acide tannique β (**12b**) synthétisé ne nous ont pas non plus permis de séparer les différents isomères en équilibre (Figure 24). De nouvelles conditions (colonnes, gradients...) doivent encore être testées.

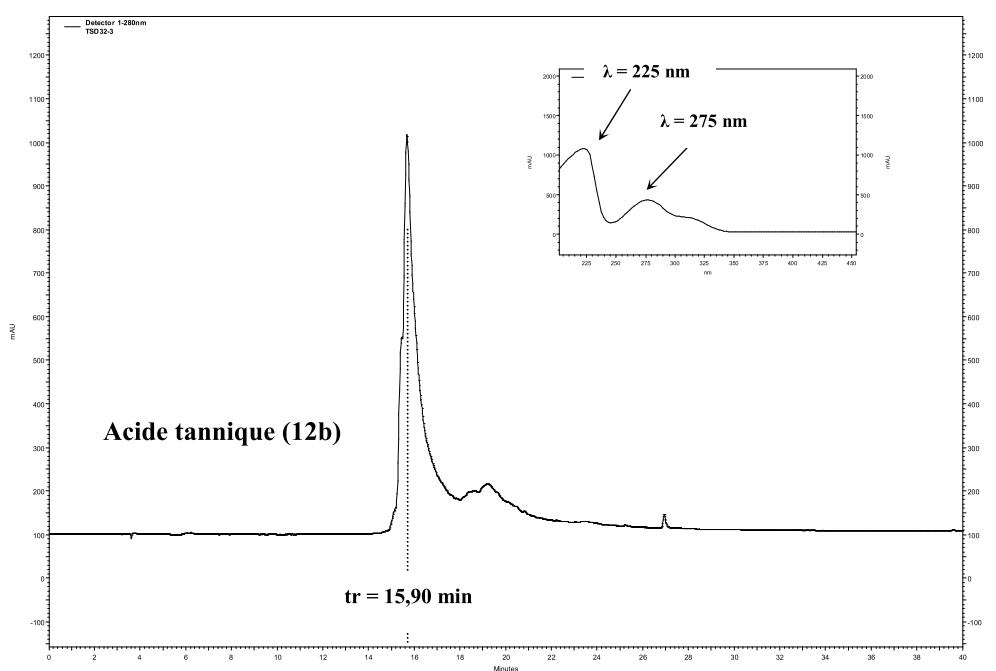


Figure 24. Profil chromatographique et spectre UV de l'acide tannique (**12b**).

Colonne Microsorb[®] C18 (250 x 4,6 mm I.D), A/B (75:25) [solvant A = H₂O/HCO₂H (99,9:0,1); solvant B = CH₃CN/HCO₂H (99,9:0,1)], débit 1 mL/min, détection UV-visible à 280 nm.

II.1.5) Conclusion

Dans cette partie de nos travaux, nous avons mis au point une nouvelle synthèse de la β -glucogalline, intermédiaire important dans la biosynthèse des gallotannins.

Nous avons également synthétisé des dérivés du glucose porteurs d'une unité digalloyle depsidique afin de caractériser plus précisément l'équilibre *méta-para* de ce motif en solution.

Enfin, nous avons accompli les premières synthèses chimiques des gallotannins naturels tels que le 3-*O*-digalloyl-1,2,4,6-tétra-*O*-galloyl- β -D-glucopyranose, le 3-*O*-trigalloyl-1,2,4,6-tétra-*O*-galloyl- β -D-glucopyranose et l'acide tannique, et de leurs anomères non naturels. Certaines étapes de synthèses demandent encore à être optimisées afin de pouvoir compléter les caractérisations de ces composés.

Un manuscrit est en cours de rédaction sur cette partie de nos travaux.

II.2- LA BERGENINE ET SES DERIVES

II.2.1) Introduction

Dans le chapitre I, nous avons vu que la bergénine (**9a**) et ses dérivés ont été isolés à partir des racines, des écorces, des feuilles et des fleurs de plusieurs plantes (Figure 25). Ce phénol naturel a ainsi fait l'objet de nombreuses études biologiques visant à estimer son potentiel thérapeutique. Dans le chapitre II, nous avons discuté de la norbergénine (**9b**), analogue déméthylé de la bergénine (**9a**), qui est aussi une substance naturelle, mais moins abondante et moins souvent isolée que **9a**. On a vu aussi que l'absence de substituant méthyle sur le motif galloyle semble conférer à la norbergénine (**9b**) un plus grand potentiel pharmacologique.³⁸ Dans le cadre de la thèse de Luis Rojas au laboratoire, des études ont montré que **9a** inhibe efficacement l'activité de décaténation de l'ADN de la topoisomérase II humaine (top2). Cette inhibition est probablement due au motif 2-méthoxyphénol *pro*-quinonoïde. La validation de cette hypothèse sur le mode d'action de la bergénine passe par la synthèse de dérivés donnant accès à des *ortho*quinones stables que nous pensons responsables de l'activité inhibitrice (Figure 26).⁵²

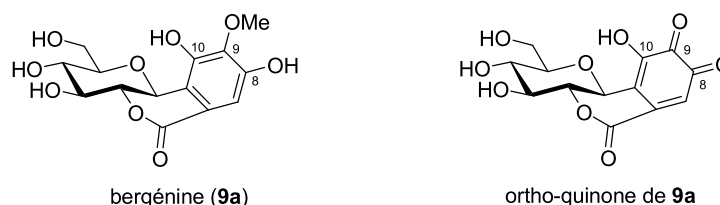


Figure 26. Structures de la bergénine et de son *ortho*-quinone.

Les réactions d'*ortho*-oxygénation régiosélective de 2-méthoxyphénols en *ortho*-quinones, précurseurs de catéchols ont déjà été réalisées au laboratoire. Une méthodologie développée au sein de notre groupe de recherche met en jeu une version stabilisée de l'acide 2-iodoxybenzoïque, le SIBX (pour « Stabilized IBX »).⁸⁰ Ce réactif de type iodane- λ^5 est une formulation constituée d'acide *o*-iodoxybenzoïque (**100**, IBX, 49%), d'acide isophthalique (**101**, 29%) et d'acide benzoïque (**102**, 22%) (Figure 27).⁸⁰⁻⁸²

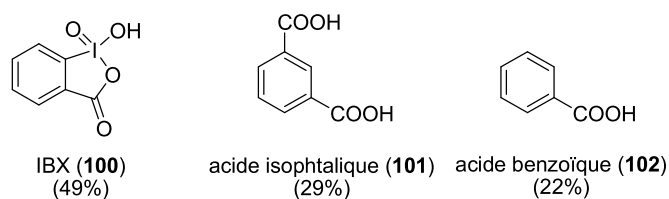


Figure 27. Composition du SIBX : acide *o*-iodoxybenzoïque (**100**, IBX, 49%), acide isophtalique (**101**, 29%) et acide benzoïque (**102**, 22%).

Une description du mécanisme mis en jeu dans cette réaction de déméthylation réalisée au SIBX peut être proposée sur la base d'un processus ionique où la fonction phénol du 2-méthoxyphénol effectue une attaque nucléophile sur l'iode (V) de l'IBX pour donner un intermédiaire iodanyl- λ^5 **A** (Schéma 33). Ce dernier évolue ensuite vers la formation d'une entité plus stable de type iodanyl- λ^3 orthoquinolmonocétal **B** qui, par hydrolyse, libère de l'acide iodosylbenzoïque (IBA) et l'orthoquinolmonocétal **C**. La perte d'une molécule de méthanol conduit à l'orthoquinone **D** qui est réduite par traitement au dithionite de sodium pour fournir le catéchol correspondant.

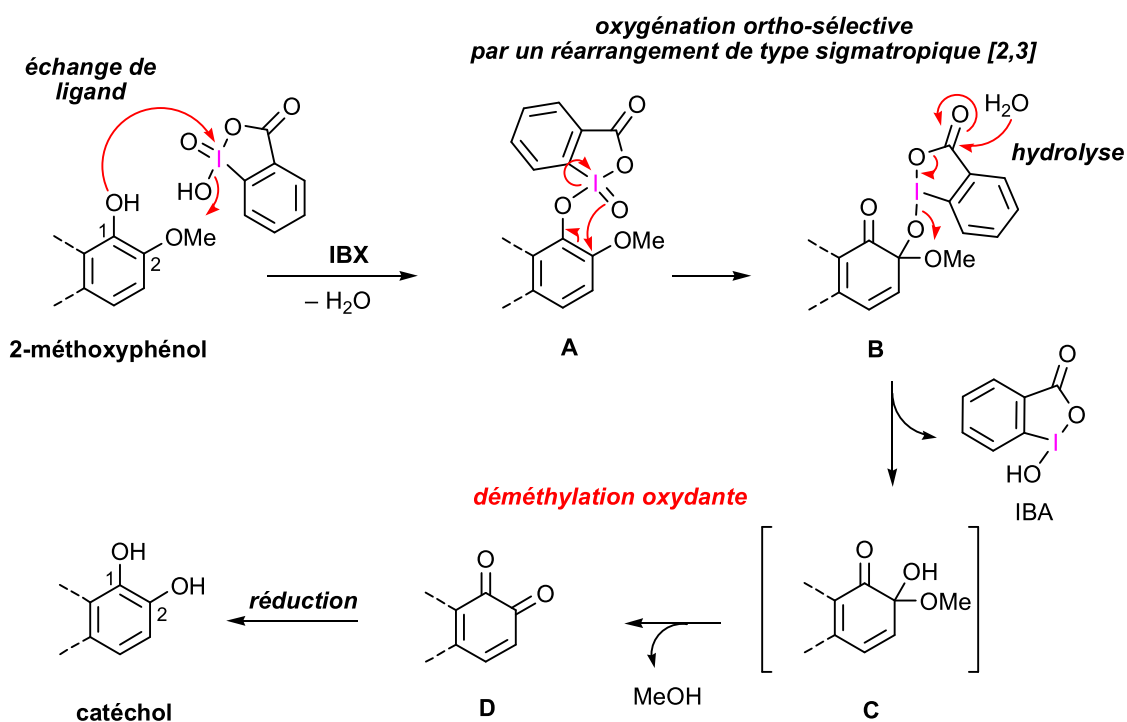


Schéma 33. Proposition de mécanisme pour la déméthylation oxydante de 2-méthoxyphénol par le SIBX.

Nous avons envisagé d'appliquer cette méthodologie à la bergénine (**9a**) dans le but d'obtenir un motif pyrogallol (1,2,3-benzènetriol) correspond à la norbergénine (**9b**). La question de la chimiosélectivité par rapport aux alcools primaire et secondaire de la partie sucre de **9a**, mais aussi les problèmes de solubilité que nous pourrions éventuellement rencontrer seront à considérer. De plus, dans l'hypothèse d'un passage par un motif orthoquinonique justifiant l'activité anti-topoisomérase II de la bergénine (voir Figure 26), et en anticipant une certaine instabilité d'un tel motif provenant d'un pyrogallol, nous avons souhaité préparer des dérivés monobenzylés de la bergénine susceptibles de donner accès à des orthoquinones de type **a** potentiellement plus stables.⁸³ La Schéma 34 présente la rétrosynthèse que nous avons envisagée pour atteindre de tels motifs à partir de la bergénine (**9a**), sans tenir compte de la régiochimie de la réaction de monobenzylation.

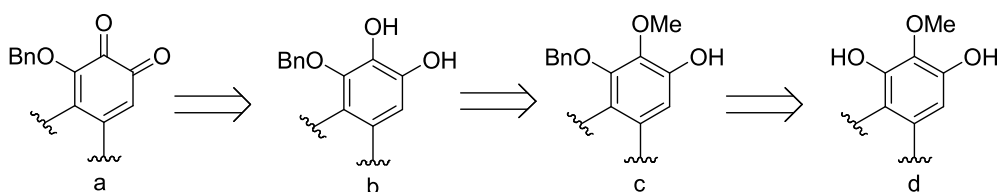


Schéma 34. Rétrosynthèse du motif galloyl orthoquinonique monobenzylé (a) de la bergénine (**9a**).

II.2.2) Monobenzylation de la bergénine

Cette étape de monobenzylation de la bergénine (**9a**) a été réalisée en utilisant les conditions de Plourde.⁸⁴ La bergénine est mise à réagir avec le chlorure de benzyle (BnCl) en présence d'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO₃) et d'une quantité catalytique d'iodure de sodium dans le diméthylformamide (DMF) à température ambiante pour donner, après purification par chromatographie sur colonne de silice, la bergénine (**9a**, produit de départ n'ayant pas réagi), le produit dibenzylé **105** et le mélange des deux produits monobenzylés **103** et **104** (voir Schéma 35).

Après avoir écarté **9a** et **105** par colonne sur silice, la séparation du mélange **103/104** s'est avérée délicate à mettre en œuvre, et nous avons été contraints de réaliser une chromatographie CLHP pour laquelle nous avons rencontré plusieurs difficultés. En effet, les

dérivés monobenzylés **103** et **104** sont insolubles dans plusieurs solvants utilisés habituellement en CLHP (MeOH, acétone, H₂O, THF...). Pour pallier à ce problème, nous avons réduit la quantité de produit injectée en CLHP. Nous avons ainsi été obligés d'injecter à chaque fois 10 mg du mélange à séparer dans un volume de 1,5 mL de MeOH/THF (2:1).

Si la purification a été un défi majeur à relever, notons aussi que la mise au point de la réaction pour obtenir ces composés n'a pas du tout été aisée. Le tableau suivant résume les difficultés rencontrées.

Composé (9a)	Durée de la réaction	Composé (9a)	Composé (104)	Composé (103)	Composé (105)
300 mg	48 heures	0 mg	0 mg	0 mg	300 mg 100 %
300 mg	36 heures	125 mg	15 mg 5 %	10 mg 3,5 %	150 mg 50 %
300 mg	24 heures	52 mg	126 mg 33 %	115 mg 30 %	87 mg 19 %

Pour une durée de 48 heures, nous formons uniquement du composé (**105**). Lorsque nous réduisons cette durée à 36 heures, nous obtenons enfin les dérivés monobenzylés, cependant, les produits obtenus ne sont pas en quantités suffisantes pour poursuivre la synthèse. Nous optimisons la réaction, lorsque nous réduisons le temps de la réaction à 24 heures, nous obtenons deux dérivés de la bergénine monobenzylés respectivement en position 10 (**103**; 30%) et en position 8 (**104**; 33%), accompagnés du dérivé dibenzylé (**105**; 19%) et du produit de départ (**9a**, 17%) (Schéma 35).

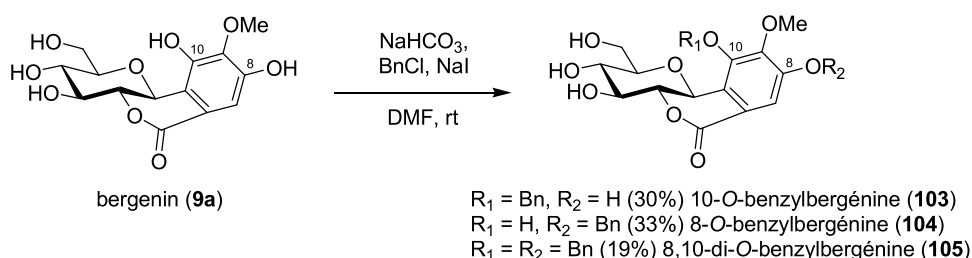


Schéma 35. Monobenzylation de la bergénine.

Cependant, la bergénine récupérée lors des différentes réactions a été recyclée comme le composé (**105**), dont une hydrogénolyse des éthers benzyliques permet de régénérer la bergénine (**9a**) pour réaliser de nouvelles réactions de monobenzilation (Schéma 36).

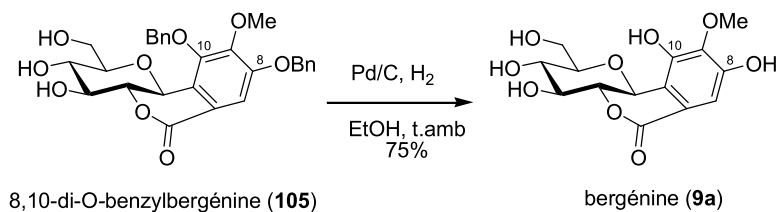


Schéma 36. Débenzylation du 8,10-di-O-benzylbergénine (**105**) pour obtenir la bergénine (**9a**).

Les deux dérivés monobenzylés ont été différenciés et séparés de façon non ambiguë à l'aide de la CLHP semi-préparative (Figure 28).

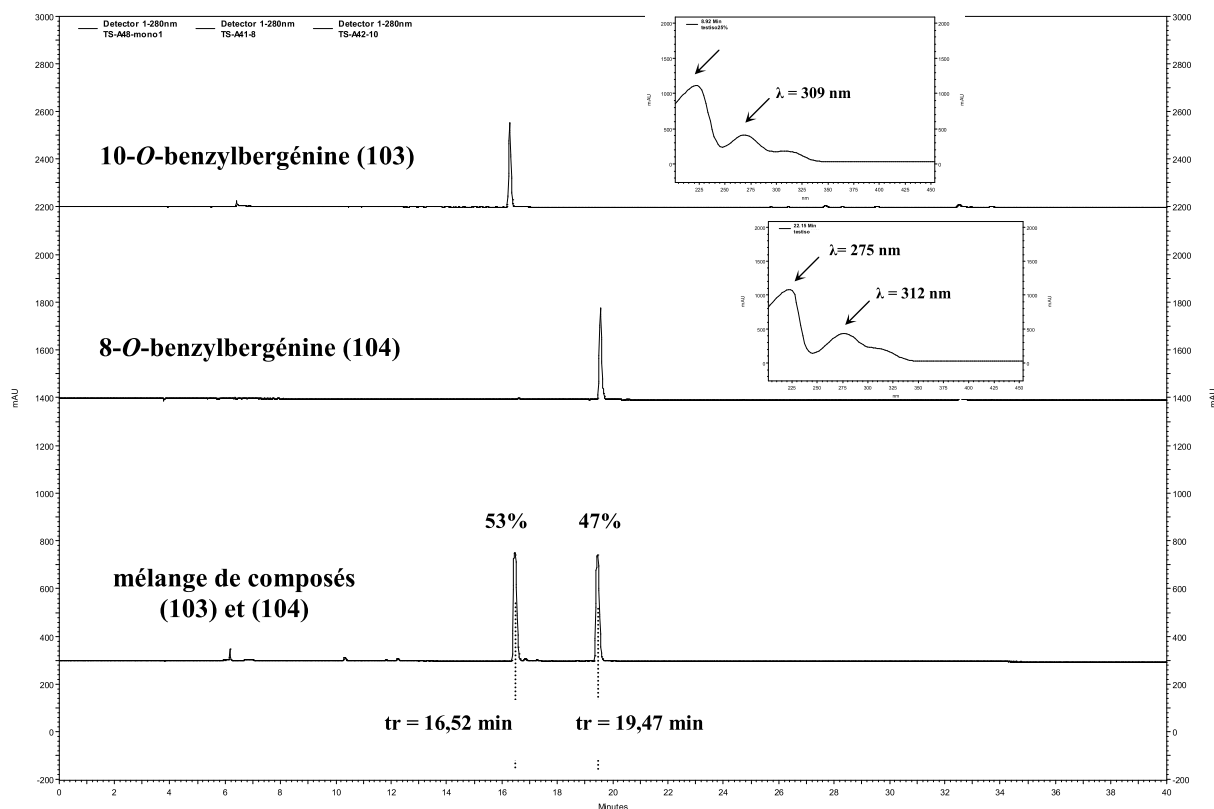


Figure 28. Profils chromatographiques et spectres UV des dérivés monobenzylés (**103** et **104**).

Colonne Lichrospher[®] RP-18 (250 x 4,6 mm I.D), A/B (75:25) [solvant A = H₂O/HCO₂H (99,9:0,1); solvant B = CH₃CN/HCO₂H (99,9:0,1)], débit 1 mL/min, détection UV-visible à 280 nm.

Les deux dérivés monobenzylés ont été identifiés aussi de façon non ambiguë à l'aide d'une expérience RMN COSY ^1H - ^1H retardée (COSY-LR) réalisée avec un délai D_6 de 300 ms. Ces conditions permettent de mettre en évidence le couplage scalaire entre le seul atome d'hydrogène du cycle aromatique (H-7) de la bergénine (**9a**) et les hydrogènes du CH_2 du substituant benzyle introduit. Dans le cas du dérivé monobenzylé en position 8, il s'agit d'un couplage $^5J_{\text{H-H}}$ détectable, alors que le dérivé monobenzylé en position 10 présente un couplage $^7J_{\text{H-H}}$ non détectable. La Figure 29 montre les cartes bidimensionnelles et les taches de corrélation obtenues pour les deux composés monobenzylés, ainsi que l'identification du dérivé monobenzylé.

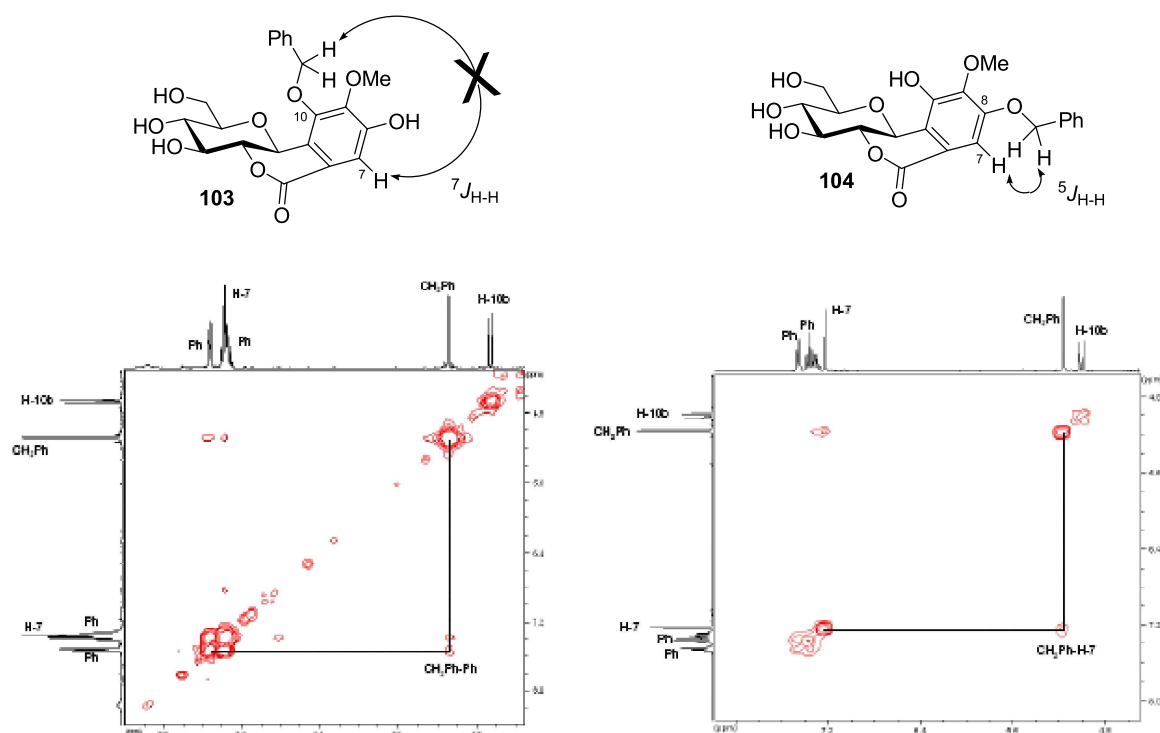


Figure 29. Cartes COSY ^1H - ^1H retardée ($D_6 = 300$ ms) des dérivés de la bergénine monobenzylés en position 10 (**103**) et en position 8 (**104**) [300 MHz, acétone- d_6 /D $_2$ O (9:1)].

Cette différenciation entre les deux dérivés monobenzylés et les caractérisations respectives des dérivés monobenzylés en positions 10 et 8 ont été confirmées par des expériences HMBC (Figure 30). Les interprétations de ces cartes 2D nécessitent cependant une attribution préalable et non ambiguë des signaux RMN ^1H et ^{13}C . Cela a été réalisé en comparant les données avec celles de la littérature relatives à la bergénine (**9a**),^{85,86} pourtant

obtenues dans des systèmes de solvants deutérés différents. Ainsi, après attribution préalable des signaux RMN ^{13}C correspondants aux carbones C-8 et C-10, les taches de corrélation impliquant les hydrogènes du CH_2 benzylique permettent de différencier les deux dérivés monobenzylés **103** et **104** de la bergénine.

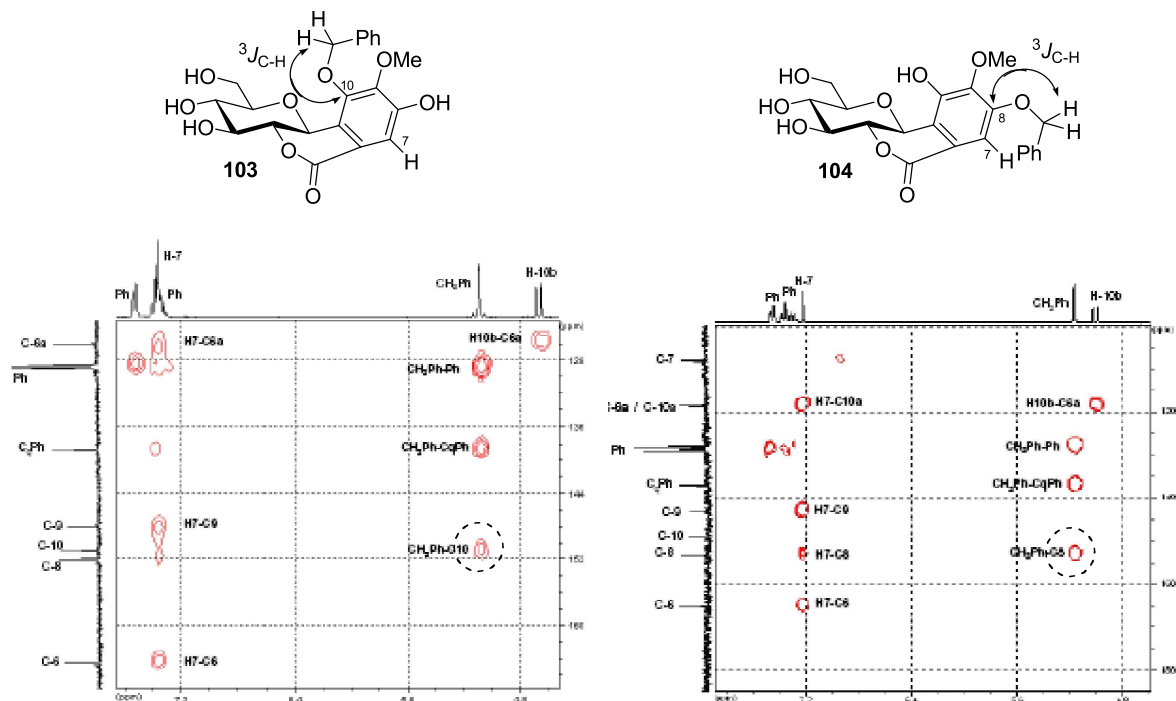


Figure 30. Cartes HMBC des dérivés de la bergénine monobenzylés en position 10 (**103**) et en position 8 (**104**) [300 MHz, acétone- d_6 /D $_2$ O (9:1)].

II.2.3) Déméthylation oxydante de la bergénine et ses dérivés monobenzylés

Hémisynthèse de la norbergénine (**9b**)

Luis Rojas avait déjà réalisé au laboratoire cette réaction en une seule étape en utilisant le SIBX en présence d'acide trifluoroacétique dans un mélange acétone/eau (9:1). Après purification par CLHP semi-préparative, la norbergénine (**9b**) a été obtenue avec un rendement de 59%.⁵² Pour simplifier l'étape de purification et par souci d'optimiser le rendement, nous avons purifié le composé (**9b**) par lavages successifs du produit brut avec du *n*-butanol et de l'acétone pour éliminer respectivement l'acide isophtalique et l'acide benzoïque. Ces lavages sont suivis d'un passage sur colonne Sephadex LH-20 en éluant avec

de l'eau, puis du méthanol. Nous obtenons alors la norbergénine (**9b**) pure avec un rendement de 69% (Schéma 37).

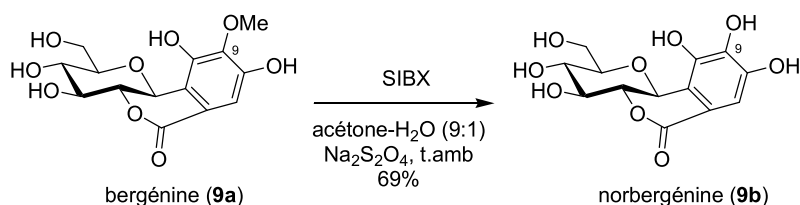


Schéma 37. Déméthylation oxydante de la bergénine (**9a**).

L'hémisynthèse de **9b** a déjà été réalisée par une équipe japonaise, mais elle nécessite trois étapes impliquant un jeu de protection/déprotection des fonctions phénol de l'unité galloyle et alcool du motif sucre, pour un rendement global de 71%. Le composé penta-acétylé **62** obtenu par acétylation de la bergénine (**9a**) est ensuite déméthylé par traitement avec un acide de Lewis (BCl₃ dans le dichlorométhane) puis désacétylé pour donner la norbergénine (**9b**) (Schéma 38).⁴⁴

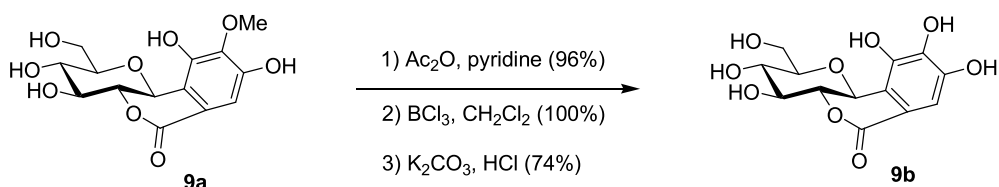


Schéma 38. Hémisynthèse de la norbergénine (**9b**) par Fukuyama.

Notre hémisynthèse de la norbergénine (**9b**) avec un rendement de 69% est tout à fait compétitive avec celle de Fukuyama.⁴⁴ Le spectre RMN ¹H de **9b** dans l'acétone-*d*₆-D₂O (9:1) indique l'absence de méthyle sur l'unité galloyle (Figure 31). Quant au spectre ¹³C, il confirme la disparition du méthoxy et indique la présence de 13 atomes de carbones, dont 6 quaternaires, 6 CH et CH₂ (Figure 32). La comparaison des données physico-chimiques (RMN ¹H et ¹³C, SM, IR, point de fusion et [α]_D) avec celles publiées dans la littérature^{38,44} nous permis de confirmer l'identification de la norbergénine (**9b**).

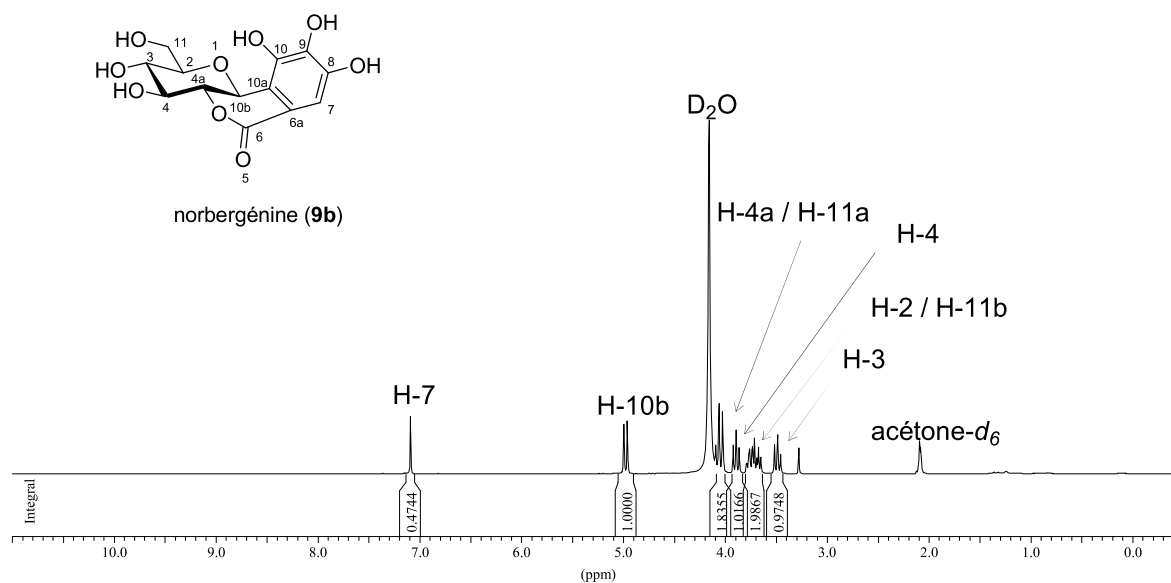


Figure 31. Spectre RMN ^1H de la norbergénine (**9b**) [300 MHz, acétone- d_6 /D $_2$ O (9:1)]

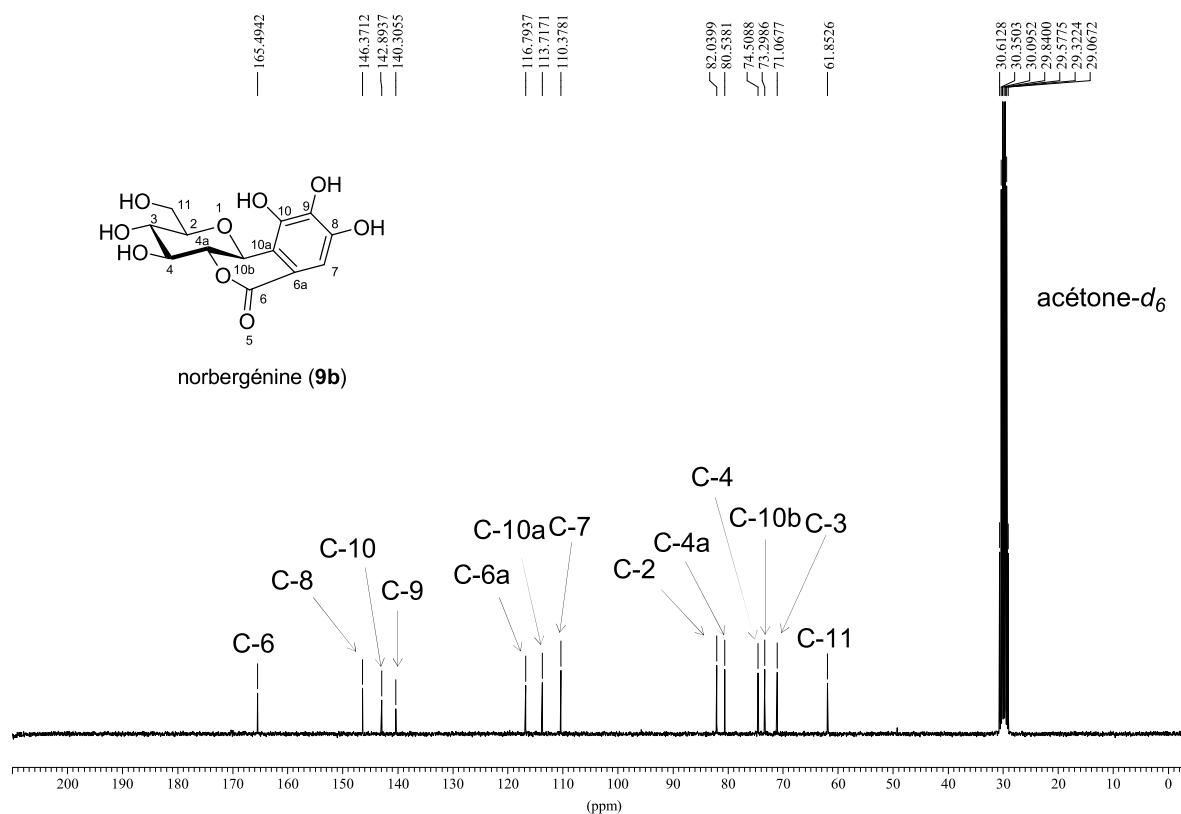


Figure 32. Spectre RMN ^{13}C de la norbergénine (**9b**) [75,5 MHz, acétone- d_6 /D $_2$ O (9:1)].

Hémisynthèse des dérivés monobenzylés de la norbergénine

Nous avons ensuite appliqué la même méthodologie à nos dérivés monobenzylés, mais un suivi réactionnel par HPLC a été nécessaire pour repérer le produit déméthylé et optimiser les temps de réaction car nous n'avons pas pu faire de suivi par CCM. Il est important de noter ici que nous ne sommes pas parvenus à utiliser les lavages successifs du produit brut pour écarter les stabilisants. Cela est dû au fait que nos solvants de lavages sont plus polaires que nos nouveaux composés. Seule une purification par CLHP nous a permis d'obtenir les produits désirés. Les Figures 33 et 34 indiquent les profils chromatographiques et les spectres UV des différents composés mis en jeu lors de ces réactions. La déméthylation oxydante au SIBX des deux dérivés **103** et **104** a conduit respectivement à la 10-*O*-benzylnorbergénine (**106**) et à la 8-*O*-benzylnorbergénine (**107**) avec des rendements de 20% et 21% (Schéma 39).

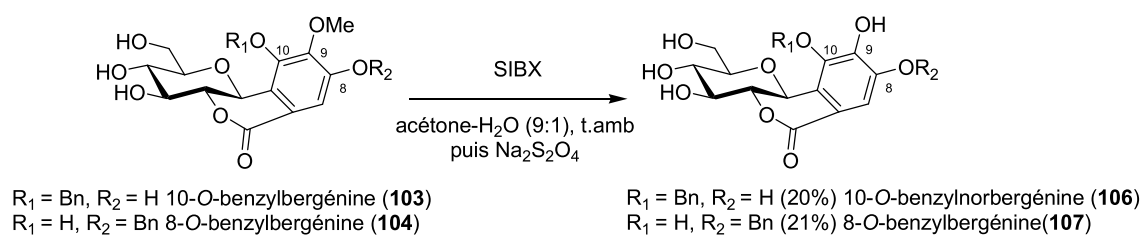
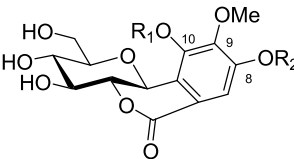
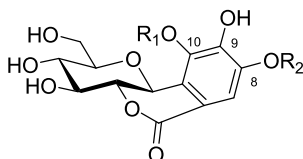


Schéma 39. Hémisynthèse des dérivés monobenzylés de la norbergénine **106** et **107**.

Nous noterons que ces mêmes réactions de *O*-déméthylation réalisées avec l'IBX (**100**) conduisent toutes à une dégradation de la bergénine (**9a**) et de ses dérivés monobenzylés **103** et **104**. Le SIBX semble être un bon réactif pour ces réactions, même si les rendements sont moyens, d'autant plus qu'aucune protection préalable des fonctions alcool de la partie glucose n'est nécessaire (Tableau 3).

Substrat	Condition	Produit	Rendement	
			IBX	SIBX
	(S)IBX (1.1 équiv.) acétone/H ₂ O (9:1, v/v), t.amb			
R ₁ = R ₂ = H, bergénine (9a)		norbergénine (9b)	0%*	69%
R ₁ = Bn, R ₂ = H, 10-O-benzylbergénine (103)		10-O-benzylnorbergénine (106)	0%*	20%
R ₁ = H, R ₂ = Bn, 8-O-benzylbergénine (104)		8-O-benzylnorbergénine (107)	0%*	21%

* dégradation

Tableau 3. Hémisynthèse de la norbergénine (**9b**) et de ses dérivés – comparaison des réactifs de type iodane- λ^5 IBX et SIBX.

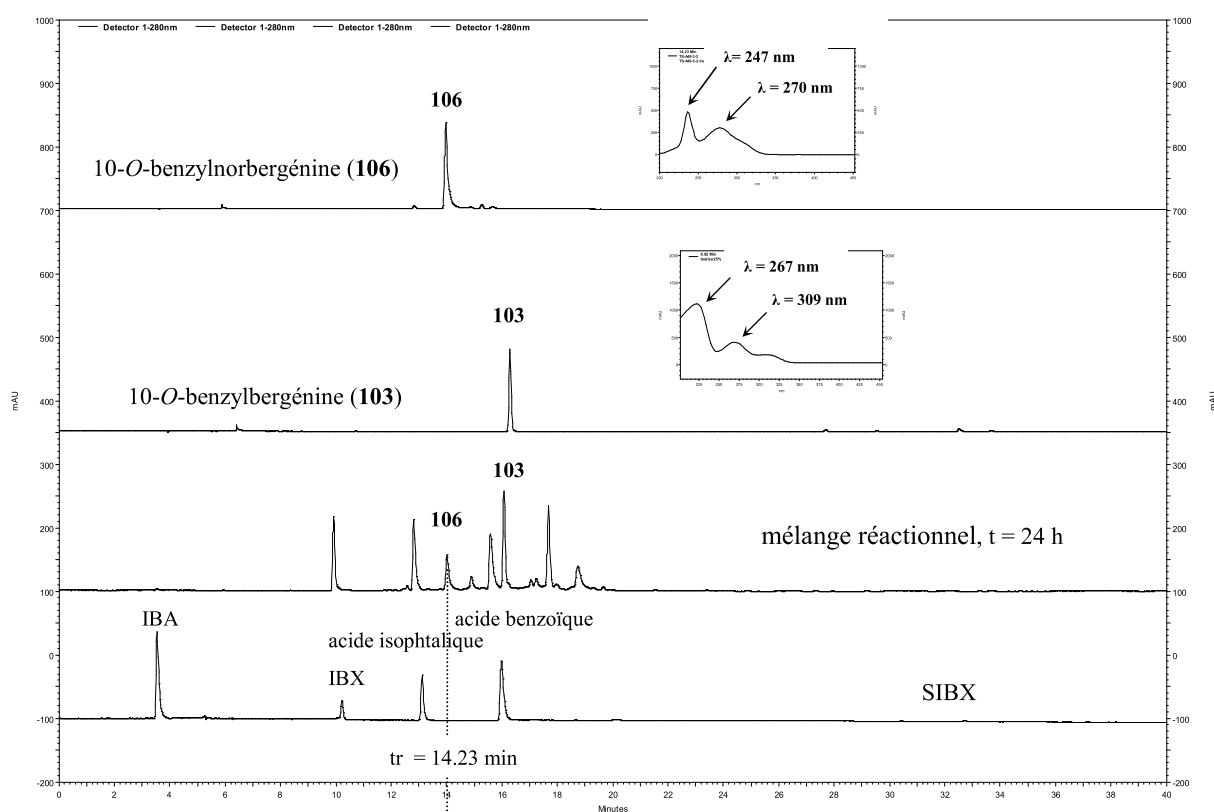


Figure 33. Profils chromatographiques et spectres UV des composés **103** et **106**.

Colonne Lichrospher[®] RP-18 (250 x 4,6 mm I.D), A/B (75:25) [solvant A = H₂O/HCO₂H (99,9:0,1); solvant B = CH₃CN/HCO₂H (99,9:0,1)], débit 1 mL/min, détection UV-visible à 280 nm.

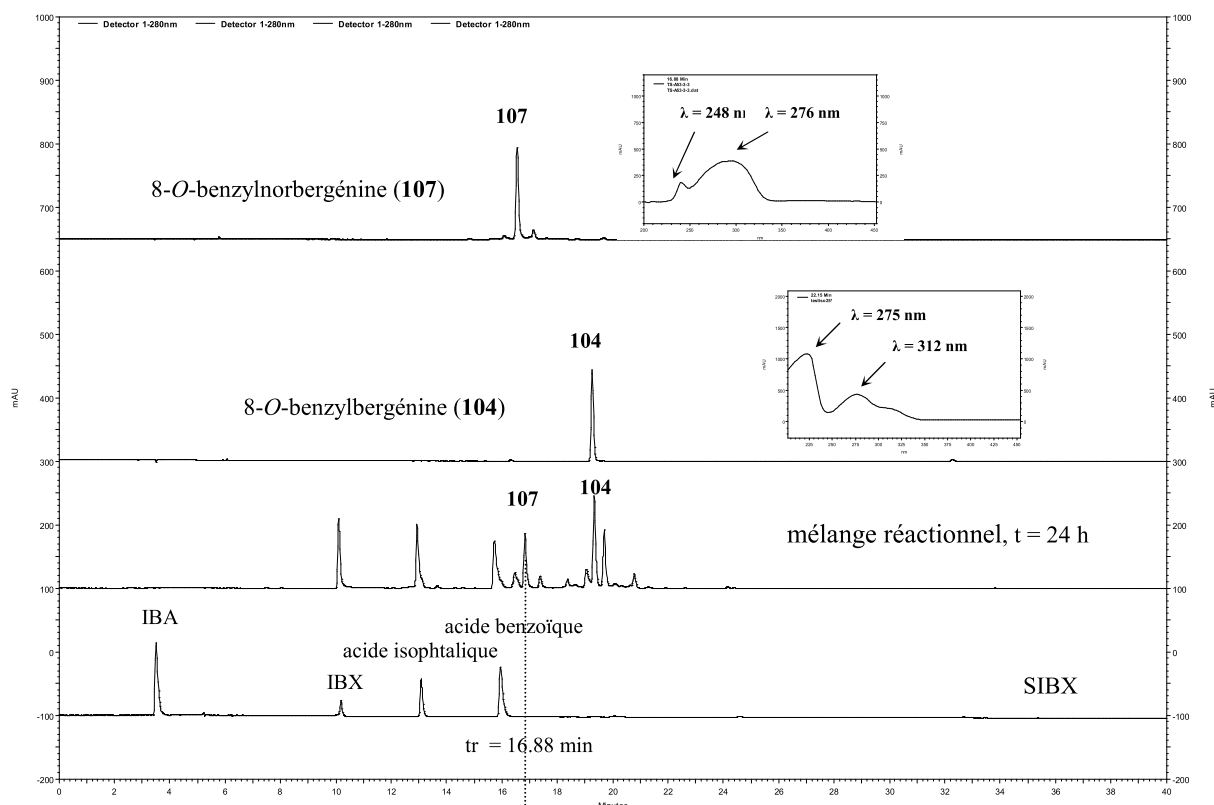


Figure 34. Profils chromatographiques et spectres UV des composés **104** et **107**.

Colonne Lichrospher® RP-18 (250 x 4,6 mm I.D), A/B (75:25) [solvant A = H₂O/HCO₂H (99,9:0,1); solvant B = CH₃CN/HCO₂H (99,9:0,1)], débit 1 mL/min, détection UV-visible à 280 nm.

II.2.4) Déméthylation oxydante de 2-méthoxyphénols

Suite à ces résultats positifs sur la *O*-déméthylation chimiosélective de la bergénine et ses dérivés monobenzylés, nous avons entrepris de réaliser une étude comparative de l'effet de l'IBX (**100**) et du SIBX sur des 2-méthoxyphénols (Schéma 40).

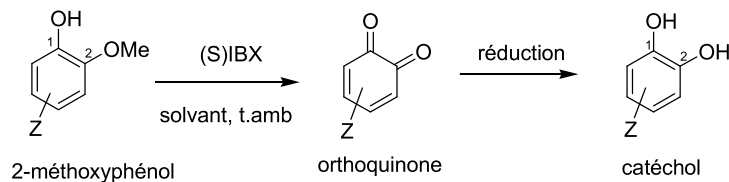


Schéma 40. Déméthylation oxydante de 2-méthoxyphénols.

Les hémisynthèses du 4-allylcatéchol (**108a**) et de la vanilline (**108b**) avec le SIBX ont déjà été réalisées au sein du groupe,⁸⁰ mais aucune comparaison de ces réactions avec l'utilisation de l'IBX n'a été faite. Dans nos nouveaux travaux, l'eugénol (**107a**) a été transformé en 4-allylcatéchol (**108a**) avec des rendements comparables de 77% avec le SIBX et de 67% avec l'IBX (Tableau 4, entrée 1).

L'alcool vanillique (**107b**) conduit à la vanilline (**108b**) avec un rendement de 60% avec l'IBX et de 51% avec le SIBX (Tableau 4, entrée 2). Les rendements sont de nouveau similaires, mais il est intéressant de noter que l'alcool benzylique est oxydé en premier.

L'alcool isovanillique (**107c**) permet d'obtenir le protocatéchualdéhyde (**108c**) avec des rendements supérieur à 50% aussi bien avec l'IBX qu'avec le SIBX (Tableau 4, entrée 3). Notons que pour cette réaction, avec 2,2 équivalents de SIBX, une déméthylation de **107c** est observée. Cependant, avec 2,2 équivalents ou un excès de SIBX, l'alcool vanillique (**107b**) conduit toujours à la vanilline (**108b**) et aucune déméthylation ne se produit, probablement à cause de la désactivation due à l'aldéhyde désormais en para du phénol.

C'est résultats nous ont conduit à nous intéresser à l'hydroxytyrosol (**108d**), un composé qui possède un fort pouvoir anti-oxydant et anti-diabétique⁸⁷ et qui est utilisé pour la prévention de certains types de cancer.⁸⁸ Ce composé **108d** a été obtenu avec un rendement de 42% en une étape avec le SIBX sans protection de la fonction alcool primaire de l'alcool homovanillique (**107d**). Un rendement plutôt modeste de 16% a été observé avec l'IBX (Tableau 4, entrée 4). La purification du produit brut **108d** par chromatographie sur colonne de silice n'a pas permis d'isoler convenablement le produit. Par contre, à l'aide du CombiFlash® équipé d'une colonne de silice avec pour éluant un mélange cyclohexane/EtOAc (5:1), nous sommes parvenus à isoler le produit avec un rendement de 42%. Une caractérisation complète a ainsi pu être réalisée.

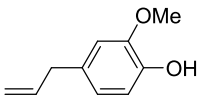
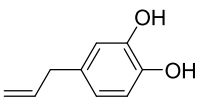
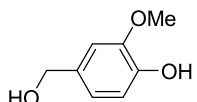
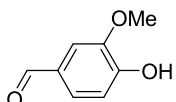
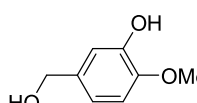
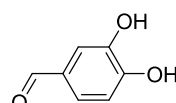
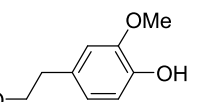
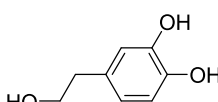
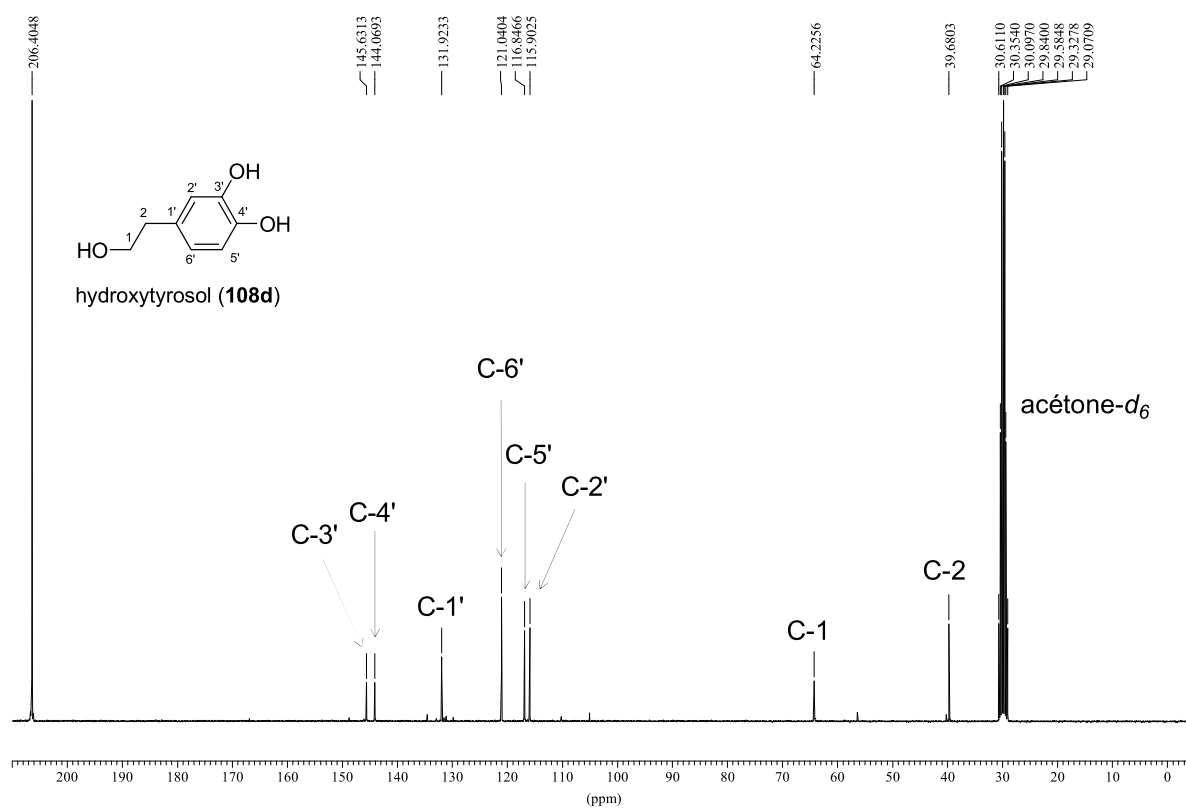
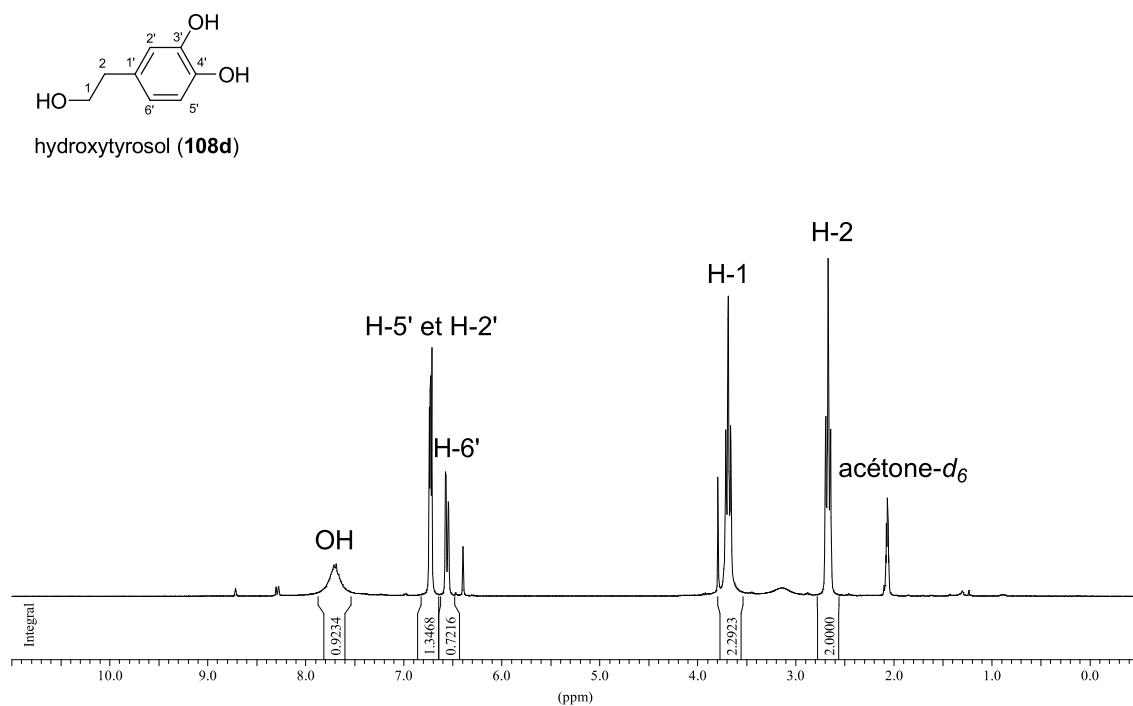
Entrée	Substrat	Condition	Produit	Rendement	
				IBX	SIBX
1	 eugénol (107a)	(S)IBX (1.1 équiv) THF, t.amb	 4-allylcatéchol (108a)	67%	77%
2	 alcool vanillique (107b)	(S)IBX (1.1 équiv) THF, t.amb	 vanilline (108b)	60%	51%
3	 alcool isovanillique (107c)	(S)IBX (2.2 équiv) THF, t.amb	 protocatéchualdéhyde (108c)	56%	52%
4	 alcool homovanillique (107d)	(S)IBX (1.1 équiv) acetone/H ₂ O (9:1, v/v), t.amb	 hydroxytyrosol (108d)	16%	42%

Tableau 4. Déméthylation oxydante de 2-méthoxyphénols – comparaison des réactifs de type iodane-λ⁵ IBX et SIBX.

Le spectre RMN ¹H de **108d** dans l'acétone-*d*₆ indique l'absence de méthyle (Figure 35). Quant au spectre ¹³C, il confirme l'absence de methoxy et présente 8 atomes de carbones, dont 3 quaternaires, 3 CH et 2 CH₂ (Figure 36). La comparaison des données physico-chimiques (RMN ¹H et ¹³C, SM, IR, point de fusion) avec celles publiées dans la littérature⁸⁹ a confirmé l'identification de l'hydroxytyrosol (**108d**).



L'hémisynthèse de l'hydroxytyrosol (**108d**) a récemment été réalisée par l'équipe de Bernini avec l'IBX. Elle nécessite des étapes de protection/déprotection de la fonction alcool primaire, de l'alcool homovanillique (**107d**).⁸⁹

D'abord, l'alcool homovanillique (**107d**) subit une protection de la fonction alcool par le carbonate de diméthyle (DMC) pour donner le composé **109a**. Cette entité, sous l'effet d'une oxydation à l'IBX et une réduction au dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) selon notre protocole, conduit au produit **109b**. Enfin, une dernière étape qui consiste à déprotéger la fonction alcool de **109b** permet d'obtenir l'hydroxytyrosol (**108d**) avec un rendement de 85% (Schéma 41).⁸⁹

Notre résultat est donc tout à fait compétitif par rapport à cette hémisynthèse qui nécessite trois étapes.

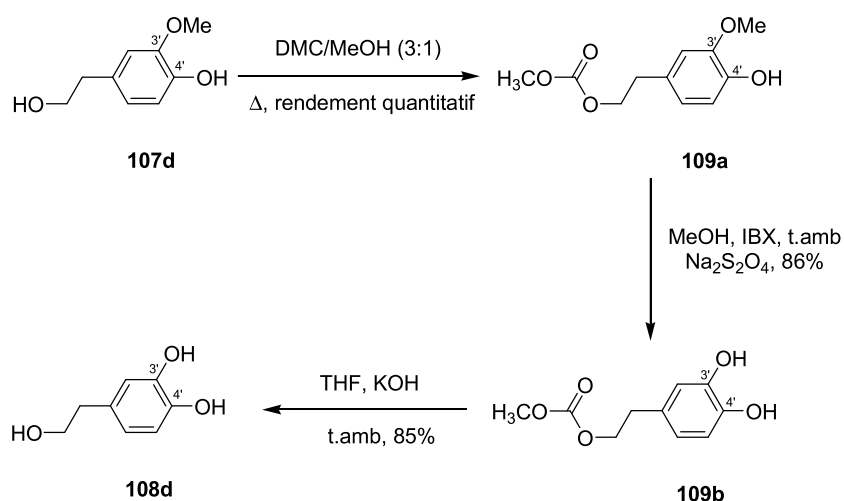


Schéma 41. Hémisynthèse l'hydroxytyrosol (**108d**) par Bernini.⁸⁹

II.2.5) Conclusion

Le SIBX est un bon réactif pour réaliser les réactions de déméthylation oxydante de la bergénine (**9a**) et de ses dérivés pour accéder à la norbergénine et ses analogues. On peut s'étonner de la sélectivité de la réaction vis-à-vis du phénol en présence des alcools primaire et secondaires !

D'après les derniers résultats, la réactivité du SIBX n'est pas si différente de celle de l'IBX (**100**) sur les 2-méthoxyphénols, mais reste plus efficace et parfaitement compétitif.

Ces résultats ont été publiés en 2010, à l'occasion de l'édition du Tetrahedron Symposium-in Print N° 150 dédié à la chimie de l'iode hypervalent.⁹⁰



Hypervalent iodine-mediated oxygenative phenol dearomatization reactions

Laurent Pouységu^a, Tahiri Sylla^a, Tony Garnier^a, Luis B. Rojas^b, Jaime Charris^c,
Denis Deffieux^a, Stéphane Quideau^{a,*}

^a Université de Bordeaux, Institut des Sciences Moléculaires (CNRS-UMR 5255) and Institut Européen de Chimie et Biologie, 2 rue Robert Escarpit, 33607 Pessac Cedex, France

^b Universidad de Los Andes, Laboratorio de Productos Naturales, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, 5101 Mérida, Venezuela

^c Universidad Central de Venezuela, Laboratorio de Síntesis Orgánica, 1041-A Caracas, Venezuela

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 May 2010

Received in revised form 19 May 2010

Accepted 19 May 2010

Available online 25 May 2010

Keywords:

Hypervalent iodine

SIBX

Phenol dearomatization

Demethylation

Cyclohexadienones

Quinone monoketal

Quinol

Asymmetric synthesis

ABSTRACT

Both λ^3 - and λ^5 -iodanes have proven to be useful reagents in the oxygenative dearomatization of phenols, and exploitations of their chemistry in the conception of both substrate- and reagent-controlled asymmetric variants of such a transformation of great value for natural product synthesis have shown evident signs of success. Moreover, the use of stabilized IBX (i.e., SIBX) in our methodology for *O*-demethylation of 2-methoxyphenols, which relies on the same key oxygenating dearomatization event, is reported here to be much more efficacious than that of IBX itself in the chemoselective one-step conversion of homovanillyl alcohol into hydroxytyrosol, and bergenin into norbergenin.

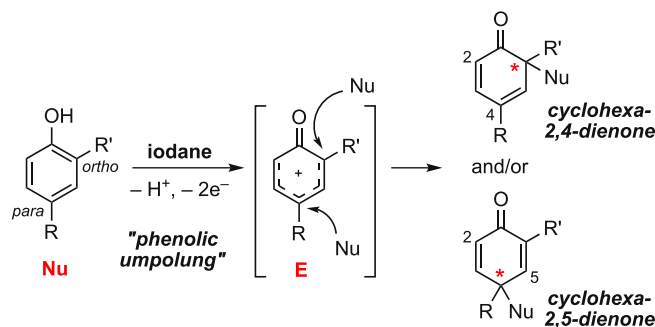
© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The chemistry of hypervalent (or polyvalent) iodine organic compounds, also referred to as iodanes, has experienced an impressive development starting from the early 1990s. Since 1992, four books¹ and numerous review articles² have been dedicated to the chemistry of hypervalent iodine-containing organic reagents and their applications in organic synthesis. This increasing interest essentially stemmed from the very useful oxidizing properties expressed by these iodanes, both as dehydrogenating and oxygenating reagents, combined with the fact that their utilization constitutes an environmentally benign alternative to that of heavy metal-based oxidizing reagents. Iodine(III) and iodine(V) derivatives, i.e., λ^3 -iodanes and λ^5 -iodanes, respectively, are now routinely used in organic synthesis for various selective oxidative transformations of complex organic molecules. Among the several areas of hypervalent iodine chemistry that have recently been the topic of intensive investigations, one can cite efforts aimed at expanding the scope of reactions mediated by 2-iodoxybenzoic acid (IBX) and related λ^5 -iodane reagents,³ the development of polymer-supported and recyclable λ^3 - and λ^5 -iodanes,⁴ the

development of catalytic applications of iodanes, together with the design of chiral iodane-based systems for asymmetric induction purposes,⁵ and the emergence of iodane-mediated oxidative phenol dearomatization as a tactic of choice in the total synthesis of many natural products of different metabolic origins.

In this latter context, our own interest in the chemistry of cyclohexadienones as polyfunctionalized intermediates for the construction of complex natural products led us to contemplate early on the use of iodanes as mild and efficient tools to convert phenolic precursors into cyclohexa-2,4- or -2,5-dienones (Scheme 1).⁶



Scheme 1. Iodane-mediated (oxygenative) dearomatization of phenols into cyclohexadienones.

* Corresponding author. Tel.: +33 5 4000 3010; fax: +33 5 4000 2215; e-mail address: s.quideau@iecb.u-bordeaux.fr (S. Quideau).

Such transformations rely on the electrophilic character of the hypervalent iodine center and conceptually impose a reactivity switch to phenols from being nucleophiles to becoming electrophiles. This ‘phenolic umpolung’, also more generally first referred to as ‘aromatic ring umpolung’ by Canesi and co-workers,⁷ then enables attack of nucleophiles at the *ortho*- or *para*-carbon centers of the starting phenol thus oxidatively activated (Scheme 1).⁶ Dearomatization ensues when the reacting phenolic carbon center already bears a substituent, hence generating a possibly chiral sp^3 -hybridized carbon center. Controlling the configuration of such a carbon center by iodane-based asymmetric induction means currently remains the focus of sustained efforts in several research groups worldwide, as it constitutes the last important challenge of the development of iodane-mediated phenol dearomatization reactions for organic synthesis. Besides this door open to stereoselective reactions, the duality of the reactivity expressed by phenolic species upon treatment with iodane reagents can also be exploited to transform them in remarkably useful chemo- and regioselective manners.

We wish to highlight herein some of our previous results and report previously unpublished and new observations from our investigations on iodane-mediated stereoselective oxygenative dearomatization of *ortho*-substituted phenols (see Scheme 1, Nu=‘oxygen’) and on chemo/regioselective oxygenative *O*-demethylation of 2-methoxyphenols into catechols.⁸

2. Results and discussion

2.1. Substrate-controlled asymmetric phenol dearomatization

ortho-Quinone monoketals (**A**) and their *ortho*-quinol variants (**B**) are cyclohexa-2,4-dienone derivatives (Fig. 1) that have proven to be extremely useful in the construction of various complex natural product architectures.^{6,9} Oxidative phenol dearomatization methods, and in particular those mediated by an iodane reagent, stand out among the most straightforward tactics to access these synthetically useful derivatives.^{6,9} However, an ideal utilization of these cyclohexa-2,4-dienone derivatives in organic synthesis requires the stereocontrol of the sp^3 -hybridized C-6 center newly created in the course of the dearomatization event. A first and obvious solution to this challenging task encompasses substrate-controlled preparations of chiral *ortho*-quinone monoketals and/or *ortho*-quinols in non-racemic form, but surprisingly, only a few examples have been reported so far.¹⁰

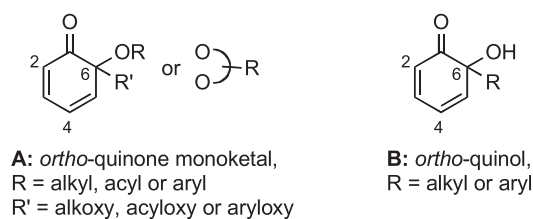


Figure 1. *ortho*-Quinone monoketal (**A**) and *ortho*-quinol (**B**) types of cyclohexa-2,4-dienone derivatives.

Our last contribution to the development of such substrate-controlled asymmetric preparations of *ortho*-quinone monoketals relied on the use of the λ^3 -iodane (diacetoxyiodo)benzene (DIB), also referred to as phenyliodine(III) diacetate (PIDA).^{8a} The starting phenols **1** bore a chiral ethanol unit *O*-tethered to the *ortho*-position of the phenolic ring (Table 1). These constructs were thus

designed to permit their dearomatization into spiro-ketals of type **A** (see Fig. 1). A substituent was placed at the phenolic *para*-position to prevent or at least retard the self-dimerization of the dearomatized species through [4+2] cycloaddition events.¹¹ The substrates were prepared by a Williamson reaction between 5-substituted 2-benzyloxyphenols (for **1a–d** and **1f–i**) or, alternatively, 2-methoxymethylphenol (for **1e**) and enantiomerically enriched terminal epoxides generated by using the Jacobsen method.^{8a} In the case of the phenolic alcohol **1j**, which was prepared in the aim of evaluating the influence of a larger halogen atom at the *para*-position on the extent of the undesired self-dimerization, a three-step sequence including a bromine exchange by iodine was implemented to transform efficiently **1i** into **1j** (Scheme 2). After silylation of (*R*)-**1i** with triethylsilyl triflate (TESOTf) in the presence of triethylamine to afford (*R*)-**2** (96% yield), a bromine/lithium exchange was performed upon treatment with *tert*-butyllithium at low temperature, and subsequent trapping with iodine furnished the iodobenzene intermediate (*R*)-**3** (80% yield), which was finally submitted to a tetrabutylammonium fluoride (TBAF)-mediated desilylation (99% yield) to afford pure (*R*)-**1j** in an overall yield of 76% (Scheme 2).

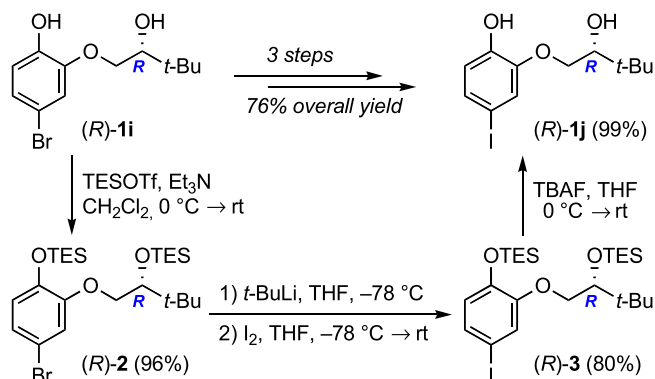
Table 1
DIB-mediated spiro-ketalization of phenolic alcohols **1** into *ortho*-quinone monoketals **4** and **5**

entry	1	R	R'	products ^a	dr ^b
1	(<i>R</i>)- 1a	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(<i>R,R</i>)- 4a :(<i>R,S</i>)- 5a	≥95:5
2	(<i>S</i>)- 1b	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(<i>S,R</i>)- 4b :(<i>S,S</i>)- 5b	≥5:95
3	(<i>R</i>)- 1c	<i>t</i> -Bu	Et	(<i>R,R</i>)- 4c :(<i>R,S</i>)- 5c	60:40
4	(<i>S</i>)- 1d	<i>t</i> -Bu	Et	(<i>S,R</i>)- 4d :(<i>S,S</i>)- 5d	40:60
5	(<i>S</i>)- 1e	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	(<i>S,R</i>)- 4e :(<i>S,S</i>)- 5e	≥5:95
6	(<i>R</i>)- 1f	OMe	<i>t</i> -Bu	(<i>R,R</i>)- 4f :(<i>R,S</i>)- 5f	≥95:5
7	(<i>S</i>)- 1g	OMe	<i>t</i> -Bu	(<i>S,R</i>)- 4g :(<i>S,S</i>)- 5g	≥5:95
8	(<i>R</i>)- 1h	OMe	<i>n</i> -(CH ₂) ₉ CH ₃	(<i>R,R</i>)- 4h :(<i>R,S</i>)- 5h	60:40
9	(<i>R</i>)- 1i	Br	<i>t</i> -Bu	(<i>R,R</i>)- 4i :(<i>R,S</i>)- 5i ^c	≥95:5
10	(<i>R</i>)- 1j	I	<i>t</i> -Bu	(<i>R,R</i>)- 4j :(<i>R,S</i>)- 5j ^c	90:10

^a The products were isolated in quantitative combined yields.

^b The diastereomeric ratios were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis.

^c Gradual [4+2] cyclodimerization was observed.



Scheme 2. Preparation of chiral phenolic alcohol **1j** from its brominated analogue **1i**.

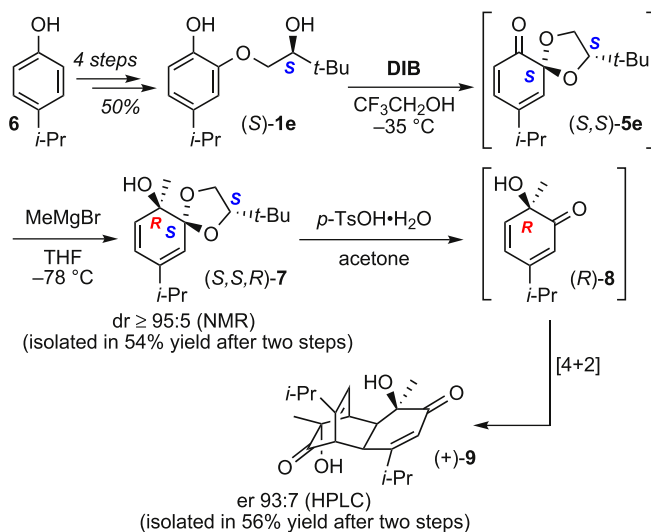
The desired oxidative dearomatization of phenols **1** into *ortho*-

quinone monoketals **4** and **5** was then performed using the DIB reagent (Table 1). Our initial studies were carried out in CH₂Cl₂, at either room temperature or –78 °C, and furnished complex mixtures in which only undesired *ortho*-quinol acetate derivatives, resulting from the competitive attack of the acetoxy DIB ligands,¹² could be identified by ¹H NMR analysis. When pure dichloromethane was changed to solvent mixtures, such as CH₂Cl₂/CH₃CN (4:1) at –78 °C or CH₂Cl₂/CF₃CH₂OH (8:1) at –60 °C, the expected spiro-ketals were formed as evidenced by ¹H NMR detection of their diagnostic ethylenic signals, but with substantial amounts of impurities that could not be separated. These preliminary observations prompted us to further investigate the use of 2,2,2-trifluoroethanol (CF₃CH₂OH, TFE) as a polar and poorly nucleophilic solvent.¹³ Reactions were thus performed in TFE at –35 °C, and worked up using saturated aqueous NaHCO₃, to give the expected spiro-ketals that could this time be further purified by column chromatography and isolated, albeit in moderate yields ranging from 20 to 50%. After extensive experimentations on both reaction and workup conditions, it was found that yields drastically improved when the use of DIB (1.0 equiv) in TFE (ca. 0.04 M) at –35 °C was followed by quenching of the released acetic acid with powdered NaHCO₃ at the same low temperature without addition of any water.^{8a} All ten phenolic alcohols **1a–j** were thus successfully converted into the desired spiro-ketals **4** and **5**, which were isolated in a quantitative combined yield with an excellent level of purity through a simple filtration/evaporation procedure (Table 1). Although further purification of these products was not necessary before their use in subsequent reactions, they were separated by column chromatography for the characterization of each diastereomer, and their stereochemistry was unambiguously established by NOESY experiments.^{8a}

Phenolic alcohols **1** with a *tert*-butyl group on the chiral side-chain (Table 1, entries 1, 2, 5–7, and 9) underwent a highly diastereoselective transformation, in contrast to those with an ethyl or *n*-decanyl group at the same position (Table 1, entries 3, 4, and 8). One can note that the iodide substrate **1j** bearing a *tert*-butyl substituent gave the expected *ortho*-quinone monoketals **4j/5j**, but with a surprising (slightly) lower diastereocontrol, especially when compared to the result obtained with its bromide counterpart **1i** (Table 1, entries 10 and 9). In all cases, the configuration of the starting alcohol dictated which isomer formed as the major diastereomer: reactions with enantiomers (*R*)-**1** and (*S*)-**1** furnished (*R,R*)-**4** and (*S,S*)-**5** as the major product, respectively. These *ortho*-quinone monoketals were isolated as monomers, despite the tendency of such systems to participate in [4+2] cyclodimerization.¹¹ The only exceptions were the unexpected gradual dimerizations of the halogenated (*R,R*)-**4i** and (*R,R*)-**4j** that were clearly observed even during the duration of NMR analyses. Typically, cyclohexa-2,4-dienone **4i** started to transform into its cyclodimer during ¹³C NMR data acquisition, and proton NMR monitoring of the resulting orange oily mixture in a CDCl₃ solution (ca. 0.3 M) indicated that the quasi complete [4+2] cyclodimerization of **4i** was achieved after 15 days at room temperature, which allowed isolation of the pure dimer in 54% yield.^{8a} In the case of cyclohexa-2,4-dienone **4j**, the cyclodimerization event was even faster, since the ¹H NMR spectrum of the 90:10 diastereomeric mixture of **4j** also revealed traces of its dimer (see the Supplementary data). However, instead of evolving to a complete conversion of **4j** into its cyclodimer, degradation of the mixture was observed after a few days (see the Supplementary data). In any event, our initial expectation of better blocking the self-dimerization process observed with **4i** by having a bulkier halogen atom at the *para*-position of the starting phenol was obviously not met. These unexpected Diels–Alder cyclodimerizing events of both **4i** and **4j** are still under investigation in the aim of gaining further insight into the

cycloaddition behavior of these two halogen-substituted spiro-ketals vis-  -vis our recently proposed single all-embracing rationale of the regio-, site-, *endo*-, and π -facial selectivities of this [4+2] dimerization process involved in the biosynthetic elaboration of many natural products.^{11d,14}

The process leading to the non-dimerizing alkyl-substituted spiro-ketals was further studied to better understand the mechanism underlying such a highly diastereoselective λ^3 -iodane-mediated transformation in view of applying it to the synthesis of natural products. DFT calculations were thus performed on the reaction leading to *ortho*-quinone spiro-ketals (*R,R*)-**4a** and (*R,S*)-**5a**, and led to the identification of conceivable six-membered cyclic iodine(III)-containing intermediates, from which we could propose a stereocontrol rationale on the basis of the stereodifferentiating ability of these intermediates in ligand coupling reactions.^{8a} Next, this methodology was successfully applied to the enantioselective synthesis of the bis(monoterpene) (+)-biscarvacrol (**9**) from 4-*iso*-propylphenol (**6**) (Scheme 3). After a four-step conversion of **6** into the phenolic alcohol (*S*)-**1e**,^{8a} our DIB-mediated oxygenative dearomatization allowed the generation of the requisite spiro-ketal (*S,S*)-**5e** (see Table 1), which was treated immediately with methylmagnesium bromide (MeMgBr) to furnish the tertiary alcohol (*S,S,R*)-**7** with a high level of diastereoselectivity (Scheme 3). Other substrates and organometallic reagents are currently under investigation to examine the scope of this asymmetric two-step sequence. The synthesis of (+)-**9** was then simply completed by an acidic cleavage of the ketal moiety to furnish the *ortho*-quinol (*R*)-**8**,



Scheme 3. Enantioselective synthesis of (+)-biscarvacrol (**9**).^{8a}

which spontaneously underwent the expected cyclodimerization into (+)-**9** as the major stereoisomer (Scheme 3).^{8a}

2.2. SIBX-mediated oxidative O-demethylation and hydroxylative phenol dearomatization (HPD)

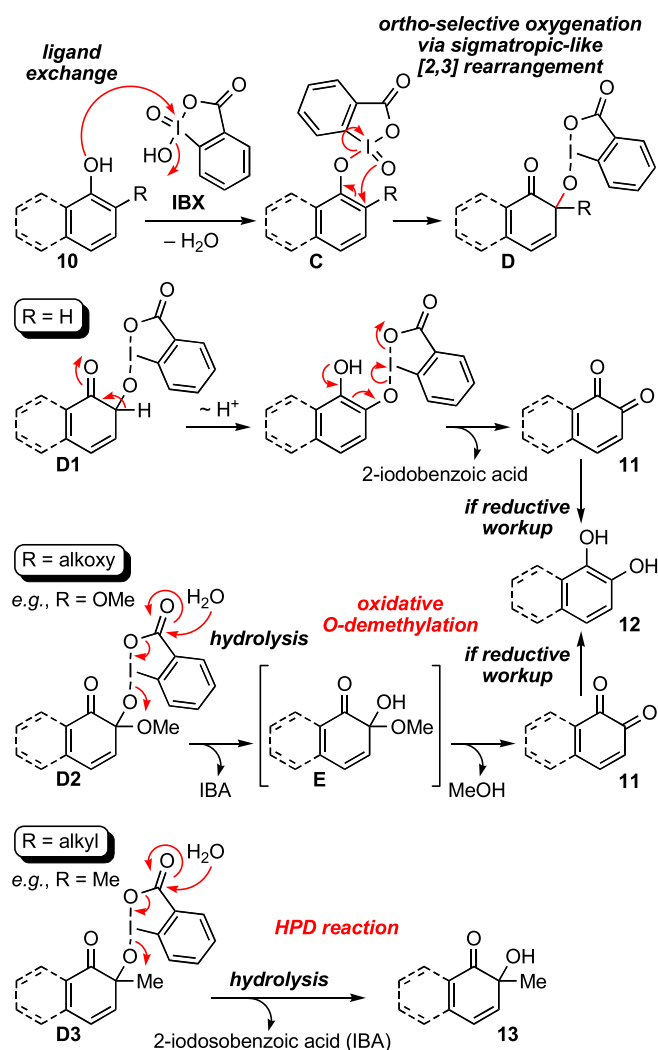
Our interest in hypervalent iodine-based reagents as efficient tools to promote oxygenative transformations of phenols also led us to consider the use of the λ^5 -iodanes 2-iodoxybenzoic acid (IBX) and its non-explosive formulation (SIBX, for Stabilized IBX).^{8c,14,15} Indeed, both of these iodine(V) reagents have proven their capability to deliver *ortho*-selectively an oxygen atom during phenol dearomatization processes,^{8c,14,15} as first described by Pettus' and

Nicolaou's groups (Scheme 4).^{3a,16} An arenol of type **10** can react with IBX, presumably through an initial ligand-exchange step with elimination of water, to give rise to an aryloxy- λ^5 -iodane of type **C**. This species can then rearrange in a sigmatropic-like fashion by forming regioselectively a single oxygen–carbon bond at one of the *ortho*-carbon centers of the aryloxy unit, with concomitant two-electron reduction of the iodine(V) atom leading to a λ^3 -iodanyl species of type **D**. This species can then evolve differently depending on the substitution pattern of the starting arenol **10**. For example, if the *ortho*-position does not bear any substituent (i.e., R=H, Scheme 4), it can be argued that **D1** will first rearomatize by prototropy before reductive elimination of the λ^3 -iodanyl moiety drives the reaction toward the generation of an *ortho*-quinonoid product of type **11**, valuable either as such or as its catecholic analogue **12** easily obtained after a reductive workup.^{8c,16,17} Both **11** and **12** are also accessible if an alkoxy substituent occupies the *ortho*-position that has been oxygenated (e.g., R=OMe, Scheme 4), for the λ^3 -iodanyl moiety of **D2** can be released by hydrolysis to give 2-iodosobenzoic acid (IBA) and an hemiketal product **E**, which then eliminates methanol to furnish **11**, and possibly **12**. This transformation constitutes a valuable means to cleave *ortho*-phenolic methyl aryl ether bonds^{8c} and has found pertinent applications in natural products synthesis (vide infra).^{6d} The outcome of this IBX-mediated *ortho*-oxygenative reaction is even different when the *ortho*-position bears an alkyl group (e.g., R=Me, Scheme

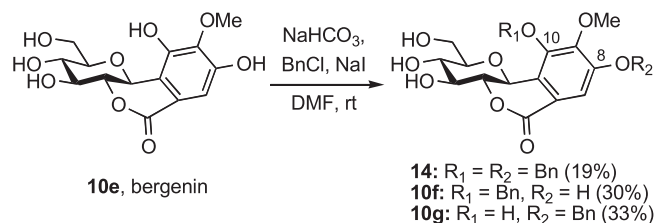
4), in which case hydrolysis of the λ^3 -iodanyl moiety of **D3** furnishes IBA and an *ortho*-quinol product **13**. We refer to this transformation as the Hydroxylative Phenol Dearomatization (HPD) reaction.^{6c,14b}

2.2.1. SIBX-mediated oxidative O-demethylation. Our development, in partnership with the company Simafex, of stabilized IBX (i.e., SIBX) for safe dehydrogenative oxidation of alcohols included the aforementioned oxygenative O-demethylation of phenolic methyl aryl ethers.^{8c} Thus, 2-methoxyphenols were conveniently converted into their corresponding catechols using SIBX, which is today commercially available. The *ortho*-selectivity of the oxygenating process is a remarkable asset of this reaction, but we were also curious to examine its chemoselectivity when using 2-methoxyphenols bearing alcoholic functions, and to compare the performances of both SIBX and IBX reagents in such scenarios. Commercially available eugenol (**10a**), vanillyl alcohol (**10b**), *iso*-vanillyl alcohol (**10c**), homovanillyl alcohol (**10d**), the C-galloyl-glucoside (–)-bergenin (**10e**), and its synthetic monobenzylated derivatives **10f/g** (vide infra) were thus selected for this study in the aim of preparing in one single step their corresponding catechols.

The selection of (–)-bergenin (**10e**) and its benzylated derivatives **10f/g** was driven by our current interest in delineating the mechanism of action of **10e** as a selective inhibitor of human DNA topoisomerase II.^{18a} Monobenzylation of the phenolic functions^{18b} of **10e** was achieved upon treatment with benzyl chloride in the presence of sodium bicarbonate (NaHCO₃) and sodium iodide (NaI) in freshly distilled dimethylformamide (DMF) at room temperature (Scheme 5). After 2 days, the reaction was worked up and afforded a small amount of 8,10-di-O-benzylbergenine (**14**, 19%), decent amounts of the expected 10-O-benzylbergenine (**10f**, 30%) and 8-O-benzylbergenine (**10g**, 33%), as well as some recovered starting material (**10e**, 17%). The regiochemistry of the two monobenzylated



Scheme 4. Plausible mechanisms of the IBX-mediated *ortho*-selective oxygenative dearomatization of arenols.



Scheme 5. Monobenzylation of (–)-bergenin (**10e**).

bergenins **10f** and **10g** was unambiguously determined by a delayed ¹H–¹H COSY analysis using a fixed delay of 300 ms, which permitted the observation of a 5-bond correlation between the benzyloxy protons resonating at 5.15 ppm and the aromatic singlet H-7 at 7.21 ppm in the case of **10g** (see the Supplementary data).

All seven 2-methoxyphenols **10a–g** were then subjected to our oxidative O-demethylation reaction conditions using either IBX or SIBX (Table 2). Treatment of eugenol (**10a**) with 1.1 equiv of the λ^5 -iodane reagent in THF at room temperature, followed by reductive workup of the presumed *ortho*-quinonoid intermediate product of type **11** with a freshly prepared aqueous solution of sodium dithionite (Na₂S₂O₄), furnished the expected catechol **12a**. Both IBX and SIBX led to very good yields of 67 and 77%,^{8c} respectively, with very similar times of reaction (12 and 16 h, respectively). When vanillyl alcohol (**10b**) was submitted to these same experimental conditions, vanillin (**12b**) was isolated in good yields of 60 and 51%,¹⁹ respectively (Table 2). The absence of catechol products results from the deactivation of the phenol function by the *para*-positioned electron-withdrawing aldehyde group,^{8c,d,16} which is competitively generated by the facile λ^5 -iodane-mediated dehydrogenative oxidation of the benzylic

Table 2
SIBX versus IBX-mediated oxidative *O*-demethylation of 2-methoxyphenols **10** into catechols **12**^a

entry	10	12	yield (IBX; SIBX)
1			12a (67%; 77%)
2			12b (60%; 51%)
3			12c (56%; 52%) ^b
4			12d (16%; 42%) ^c
5			12e (0%; 69%) ^c
6			12f (0%; 20%) ^c
7			12g (0%; 21%) ^c

^a Reactions were carried out with 1.1 equiv of (S)IBX^{8c}.

^b 2.2 equiv of (S)IBX were necessary to achieve complete conversion of **10c**.

^c The reaction was conducted in acetone/water (9:1, v/v).

primary alcoholic oxygen atom during the initial ligand-exchange step of our proposed mechanistic description (see Scheme 4). However, the reason(s) of the better performance of SIBX over that of IBX in this reaction remains obscure. In any event, it is worth noting that this one-step SIBX-mediated access to hydroxytyrosol (**12d**) from homovanillyl alcohol (**10d**) constitutes a valuable alternative to recently reported methods relying on IBX-mediated hydroxylation or demethylation of carboxymethylated derivatives of tyrosol and **10d**.²¹

In the same vein of our investigations, the C-galloylglucoside (–)-bergenin (**10e**) and its monobenzylated derivatives **10f/g** were also chemoselectively *O*-demethylated upon treatment with SIBX in acetone/water (9:1) at room temperature. The aqueous Na₂S₂O₄-based reductive workup was followed by either Sephadex® LH-20 or semi-preparative reverse phase HPLC purification (see Experimental section) to furnish (–)-norbergenin (**12e**) and its monobenzylated catecholic derivatives **12f/g** in respective yields of 69, 20, and 21% (Table 2). This fairly efficient one-step preparation of norbergenin (**12e**), a plant metabolite that has shown an *in vitro* anti-HIV activity by inhibiting the gp120/CD4 interaction,^{22a} compares favorably with the previously reported three-step sequence (71% overall yield) relying on classical protection/deprotection and Lewis acid (BCl₃)-mediated demethylation.^{22b} Surprisingly, the starting bergenins **10e–g** fully degraded upon exposure to IBX. The resulting intractable mixtures thus obtained led us to think that the glucose core of these compounds did not resist IBX oxidation, and furthermore that the benzoic and isophthalic acids present in the SIBX formulation must play a determining role in modulating the reactivity of IBX, hence making it a milder reagent with an enhanced chemoselectivity potential.

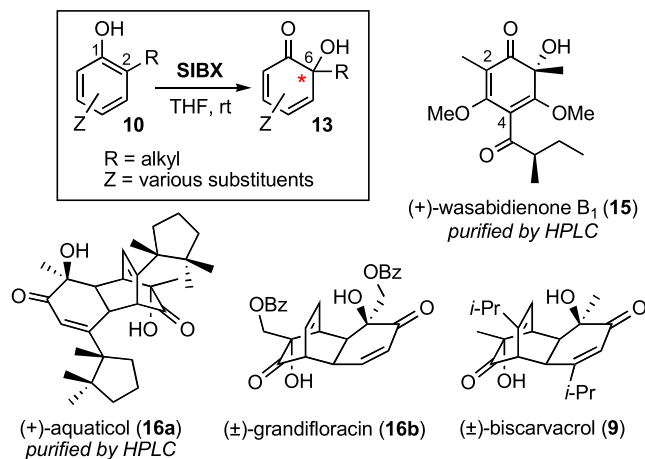
primary alcoholic function of **10b**. In support of this explanation is the fact that addition of another equivalent of IBX or SIBX did not allow any *O*-demethylation of vanillin (**12b**). Moreover, *iso*-vanillyl alcohol (**10c**) also showed oxidation of its benzylic alcohol group, but the *O*-demethylation was concomitantly operational. A single equivalent of λ⁵-iodane clearly afforded a mixture of *iso*-vanillin and its demethylated analogue, i.e., protocatechualdehyde (**12c**). The aldehyde function *meta*-positioned in *iso*-vanillin does not affect the capability of the nucleophilic phenol function to engage the λ⁵-iodane reagent, and a second equivalent of IBX or SIBX then allowed complete conversion of **10c** into **12c**, which was isolated in moderate yields of 56 or 52%, respectively (Table 2). We next turned our attention to 2-methoxyphenolic alcohols exempt from any benzylic alcohol function in the aim of further evaluating the chemoselective potential of IBX versus SIBX in oxidative *O*-demethylation reactions. Homovanillyl alcohol (**10d**) was thus selected as a precursor of hydroxytyrosol (**12d**), a naturally occurring catecholic compound exhibiting outstanding antioxidant properties.²⁰ After a couple of unsatisfactory attempts run in THF, the solvent system was changed to acetone/water (9:1), in which the solubility of the starting material **10d** was much better. Treatment of **10d** with 1.1 equiv of IBX over 12 h led to the successful isolation of **12d**, but in a low yield of 16%. Under the same experimental conditions, the use of SIBX proved to be much more promising, since **12d** was in this case isolated in a decent, not optimized but reproducible, yield of 42% (Table 2). The chemoselectivity thus observed in favor of the *ortho*-oxygenation of the phenol function over the dehydrogenation of the primary alcohol function of **10d** might be attributed to a preference of the iodine(V) center of IBX for reacting with the softer phenolic oxygen atom rather than with the harder

primary alcoholic oxygen atom during the initial ligand-exchange step of our proposed mechanistic description (see Scheme 4). However, the reason(s) of the better performance of SIBX over that of IBX in this reaction remains obscure. In any event, it is worth noting that this one-step SIBX-mediated access to hydroxytyrosol (**12d**) from homovanillyl alcohol (**10d**) constitutes a valuable alternative to recently reported methods relying on IBX-mediated hydroxylation or demethylation of carboxymethylated derivatives of tyrosol and **10d**.²¹

In the same vein of our investigations, the C-galloylglucoside (–)-bergenin (**10e**) and its monobenzylated derivatives **10f/g** were also chemoselectively *O*-demethylated upon treatment with SIBX in acetone/water (9:1) at room temperature. The aqueous Na₂S₂O₄-based reductive workup was followed by either Sephadex® LH-20 or semi-preparative reverse phase HPLC purification (see Experimental section) to furnish (–)-norbergenin (**12e**) and its monobenzylated catecholic derivatives **12f/g** in respective yields of 69, 20, and 21% (Table 2). This fairly efficient one-step preparation of norbergenin (**12e**), a plant metabolite that has shown an *in vitro* anti-HIV activity by inhibiting the gp120/CD4 interaction,^{22a} compares favorably with the previously reported three-step sequence (71% overall yield) relying on classical protection/deprotection and Lewis acid (BCl₃)-mediated demethylation.^{22b} Surprisingly, the starting bergenins **10e–g** fully degraded upon exposure to IBX. The resulting intractable mixtures thus obtained led us to think that the glucose core of these compounds did not resist IBX oxidation, and furthermore that the benzoic and isophthalic acids present in the SIBX formulation must play a determining role in modulating the reactivity of IBX, hence making it a milder reagent with an enhanced chemoselectivity potential.

2.2.2. SIBX-mediated hydroxylative phenol dearomatization (HPD).

We also exploited the capacity of SIBX to oxygenate phenols in an *ortho*-selective manner in the synthesis of cyclohexa-2,4-dienones of the *ortho*-quinol type (see **B** in Fig. 1, and Scheme 4, R=alkyl). This led us to develop what we referred to as the HPD reaction for hydroxylative phenol dearomatization,^{14b} which we then applied to



Scheme 6. Examples of natural non-dimerizing *ortho*-quinol and *ortho*-quinol-derived [4+2] cyclodimers synthesized via our SIBX-mediated HPD reaction.

the (biomimetic) synthesis of several natural products either featuring an *ortho*-quinol motif, such as (+)-wasabidienone B₁ (**15**)^{15b} or derived from the dimerization of such motifs, such as (+)-aquaticol (**16a**), *rac*-grandifloracin (**16b**), and *rac*-biscarvacrol (**9**) (Scheme 6).¹⁴

Access to the above natural products in enantiomerically enriched forms, using SIBX in the key step of their construction, relied on separation of racemic intermediates or diastereomeric products by (chiral) liquid chromatography techniques. Although

we developed an efficient substrate-controlled methodology for the asymmetric synthesis of such natural products, as exemplified by the synthesis (+)-**9** (see Section 2.1 and Scheme 3), we were also particularly interested in developing a reagent-controlled approach using a chiral analogue of IBX in order to limit both the number of chemical and separation steps in such synthesis endeavors.

2.3. Reagent-controlled asymmetric phenol dearomatization

This aim of developing an asymmetric route to *ortho*-quinol systems relying on the use of a chiral oxygenating IBX-like reagent turned out to be much more difficult than we initially anticipated. We soon realized that the development of chiral iodanes capable of efficacious inductions of asymmetry was like the search for the Holy Grail of hypervalent iodine chemistry. Indeed, despite unremitting efforts on the part of several research groups over the last thirty years or so, no fully satisfactory solution had been found, and like the others, we stumbled upon many difficulties in trying to design and prepare chiral λ^5 -iodane reagents for asymmetric oxygenative phenol dearomatization reactions. However, significant and highly promising progresses have been made over the last two years.²³ In 2008, Kita's group reported on a chiral bis- λ^3 -iodane spirobiindane-based reagent for intramolecular dearomatizing spirocyclization of a series of naphthol derivatives in enantiomeric excesses (ee's) up to 86%.^{23a} A catalytic version of this reaction using 0.15 equiv of their bisiodoarene precursor and *m*-CPBA as a co-oxidant enabled spirocyclization in up to 69% ee.^{23a} Inspired by this work, Ishihara's group reported this year on the same reaction using 15 mol % of a *C*₂-symmetric bis(*N*-mesityl amide)-based iodoarene derived from 2-iodoresorcinol and chiral lactate units, and oxidized in situ into the corresponding λ^3 -iodane using *m*-CPBA, to reach enantioselectivities up to 92% ee.^{23c} In February 2009, Birman's group described the stoichiometric use of chiral oxazoline-containing λ^5 -iodanes in HPD reactions with enantioselectivities up to 77% ee, albeit in only moderate to good yields (29–65%).^{23b} In May 2009 was published our own contribution, which involved the use of a presumed λ^5 -iodane generated in situ from the chiral iodobinaphthyle derivative **18** and *m*-CPBA (Scheme 7).^{8b} A twofold excess of **18** led to a HPD of naphthol **17** into the *ortho*-quinol **19** in 83% yield and 50% ee. The organocatalytic version of this reaction using 0.1 equiv of **18** and 2.5 equiv of *m*-CPBA

reactions using an external oxygenating species derived from a chiral iodoarene.

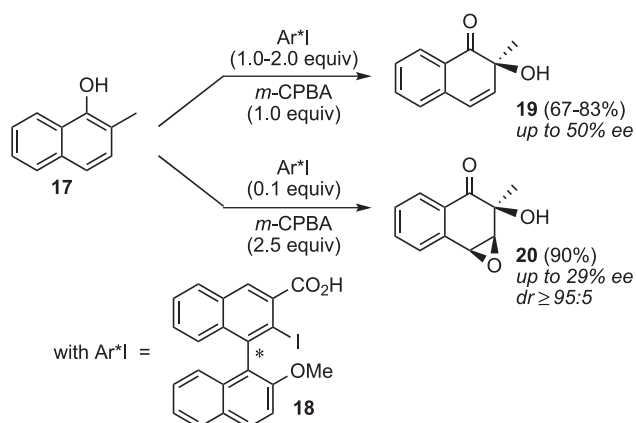
3. Conclusion

There are unarguably more improvements to come in the still developing field of hypervalent iodine chemistry in general, and in particular, in its utilization in phenol dearomatization processes. These highlights of our own contributions and those of others to the development of substrate-controlled and, most notably, reagent-controlled iodane-mediated stereoselective oxygenative dearomatization of phenols attest to the interest that such a transformation has recently raised in the field and underline its tremendous potential for natural product synthesis. Iodanes, and especially IBX and IBX-like λ^5 -iodanes, have clearly emerged as useful external sources of oxygen in oxygenative phenol dearomatization reactions. In this context and on the basis of the new results reported herein, we would like to emphasize the benefits of using SIBX in place of IBX in the exploitation of this transformation of phenols in the chemo- and regioselective oxygenating *O*-demethylation of 2-methoxyphenols into catechols. For example, the milder SIBX reagent thus enabled *O*-demethylation of substrates, such as homovanillyl alcohol (**10d**) or (–)-bergenin (**10e**) in decent to good yields without prior protection of their alcoholic functions, whereas IBX failed to exert the same level of chemoselectivity.

4. Experimental section

4.1. General

All moisture and oxygen sensitive reactions were carried out in flame-dried glassware under N₂. Tetrahydrofuran (THF) was purified immediately before use by distillation from sodium/benzophenone under N₂, or by filtration through alumina under N₂. Methanol (MeOH) and dimethylformamide (DMF) were distilled under N₂ prior to use from Mg/I₂ and P₂O₅, respectively. Acetone, dichloromethane (CH₂Cl₂), ethyl acetate (EtOAc), absolute ethanol (EtOH), and *n*-butanol (*n*-BuOH), were used as received. The iodanes, i.e., (diacetoxyiodo)benzene (DIB; Simafex), 2-iodoxybenzoic acid (IBX),²⁴ and stabilized 2-iodoxybenzoic acid (SIBX; Simafex),^{8c} were used as received. The 2-methoxyphenols **10a–d** were all purchased from Aldrich and used as received. (–)-Bergenin (**10e**) was isolated from the methanol extract of either the roots (ca. 9% and 2% yields from the dry methanolic extract and the dry weight material, respectively) or the stem-bark (ca. 10% and 1.2% yields from the dry methanolic extract and the dry weight material, respectively) of *Peltophorum africanum* Sond. (Fabaceae),^{25a} or purchased from either Amfinecom Inc. (mp 236–238 °C) or Sigma–Aldrich as its monohydrate [mp 139–141 °C (lit.^{25b} 140 °C)], which was further oven-dried at 60 °C overnight to ensure the use of the anhydrous compound [mp 239–240 °C (lit.^{25c} 238 °C; lit.^{25d} 237 °C)]. Evaporations were conducted under reduced pressure at temperatures less than 30 °C unless otherwise noted. Column chromatography was carried out under positive pressure using 40–63 μ m silica gel (Merck) and the indicated solvents. Melting points were measured in open capillary tubes and are uncorrected. Optical rotations were determined on a Krüss P3001 digital polarimeter at 589 nm, and are given as $[\alpha]_D^{20}$ (concentration in g/100 mL solvent). IR spectra were recorded with a Bruker IFS55 FT-IR spectrometer. NMR spectra of samples in the indicated solvent were run at 300 MHz, and calibrated using residual solvent as an internal standard. Carbon multiplicities were determined by DEPT135 experiments. Stereochemical assignments were achieved by NOESY experiments. Diagnostic correlation information was obtained with a delayed ¹H–¹H correlative experiment using



Scheme 7. Asymmetric HPD reactions through in situ generation of an iodane from a chiral iodoarene (Ar-I) and *m*-CPBA.^{8b}

enables subsequent epoxidation of **19** in a diastereoselective fashion to furnish the *ortho*-quinol epoxide **20** in an excellent yield, but in only 29% ee (Scheme 7).^{8b} Even though the resulting enantioselectivities are still moderate, these last examples constitute the first cases of reagent-controlled asymmetric iodane-mediated HPD

a fixed delay of 300 ms. Electron impact (EIMS, 50–70 eV) and electrospray (ESIMS) low and/or high resolution (HRMS) mass spectrometric analyses were obtained from the mass spectrometry laboratory at either the Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB), the Centre d'Etude Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO, Université Bordeaux 1), or the Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO, Université Rennes 1), France. Elemental analyses were carried out at the Service Central d'Analyses du CNRS, Vernaison, France.

4.1.1. (R)-(+)-1-Triethylsilyloxy-2-(2-triethylsilyloxy-3,3-dimethylbutoxy)-4-bromobenzene [(R)-2]. To a stirred ice-cold solution of bromophenol (R)-1i (289 mg, 1.0 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL, ca. 0.1 M) were successively added Et₃N (0.84 mL, 6 mmol) and TESOTf (0.68 mL, 3 mmol). The mixture was then allowed to warm to room temperature, and was stirred for 45 min, after which time saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) was added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3×15 mL). The combined organic layers were washed with water (15 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The resulting oily residue (658 mg) was purified by column chromatography, eluting with pure cyclohexane, to give (R)-2 as a colorless oil (497 mg, 96%); $[\alpha]_D^{20} +10.7$ (c 0.94, CHCl₃); IR (neat) 2956, 2912, 2877, 1497, 1457, 1121, 739, 462 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.63 (q, *J*=7.7 Hz, 6H), 0.74 (q, *J*=7.4 Hz, 6H), 0.91–1.00 (m, 27H), 3.70 (dd, *J*=2.9, 5.9 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J*=6.1, 9.5 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J*=2.8, 9.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.90–6.93 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 151.3, 144.7, 123.6, 121.3, 117.1, 113.2, 78.8, 72.3, 34.9, 26.2, 7.0, 6.6, 5.1, 5.0; ESIMS *m/z* (rel intensity) 541 (MNa⁺, 100), 539 (MNa⁺, 90), 526 (3), 524 (1); HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₄₅⁷⁹BrNaO₃Si₂ 539.1988, found 539.1981.

4.1.2. (R)-(–)-1-Triethylsilyloxy-2-(2-triethylsilyloxy-3,3-dimethylbutoxy)-4-iodobenzene [(R)-3]. A stirred solution of bromobenzene (R)-2 (444 mg, 0.86 mmol) in dry THF (10 mL, ca. 0.1 M) was cooled at –78 °C, and treated dropwise with *t*-BuLi (1.7 M in pentane, 1.06 mL, 1.8 mmol). The reaction mixture was stirred at –78 °C for 50 min, after which time a solution of I₂ (436 mg, 1.72 mmol) in dry THF (3 mL) was added dropwise. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature over 1 h, and further stirred for 13 h before hydrolysis with saturated aqueous NH₄Cl (10 mL), followed by extraction with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The resulting oily residue (456 mg) was purified by column chromatography, eluting with pure cyclohexane, to give the iodobenzene (R)-3 as a colorless oil (386 mg, 80%); $[\alpha]_D^{20} -21.5$ (c 1.07, CHCl₃); IR (neat) 2956, 2912, 2876, 1496, 1457, 1124, 732, 463 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.63 (q, *J*=7.7 Hz, 6H), 0.74 (q, *J*=7.4 Hz, 6H), 0.91–1.00 (m, 27H), 3.69 (dd, *J*=2.8, 5.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J*=5.9, 9.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J*=2.9, 9.5 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.08–7.12 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 151.5, 145.6, 129.9, 122.8, 122.0, 83.1, 78.8, 72.2, 34.9, 26.2, 7.0, 6.6, 5.1, 5.0; ESIMS *m/z* (rel intensity) 587 (MNa⁺, 100); HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₄₅I NaO₃Si₂ 587.1850, found 587.1863.

4.1.3. (R)-(–)-2-(2-Hydroxy-3,3-dimethylbutoxy)-4-iodophenol [(R)-1j]. To a stirred ice-cold solution of (R)-3 (375 g, 0.66 mmol) in THF (20 mL, ca. 0.03 M) was added TBAF (1.0 M in THF, 1.46 mL, 1.46 mmol). The mixture was then allowed to warm to room temperature, and was stirred for 30 min, after which time saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) was added, and the mixture was extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were then washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The resulting oily residue (333 mg) was submitted to column chromatography, eluting with cyclohexane/acetone

(9:1 → 4:1), to give pure phenolic alcohol (R)-1j as a yellow powder (221 mg, 99%); mp 80–81 °C; $[\alpha]_D^{20} -11.4$ (c 1.14, CHCl₃); IR (neat) 3396, 2958, 2872, 1499, 1458, 1122, 460 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.00 (s, 9H), 3.71, (dd, *J*=2.2, 9.2 Hz, 1H), 3.84 (br t, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J*=2.3, 9.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=1.9, 8.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 147.3, 146.5, 131.1, 122.0, 117.7, 80.6, 77.8, 70.7, 33.7, 25.9; ESIMS *m/z* (rel intensity) 359 (MNa⁺, 100); HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₇INO₃ 359.0120, found 359.0110.

4.2. General procedure for DIB-mediated chiral ortho-quinone monoketals preparation^{8a}

A stirred solution of phenol **1a–j** (ca. 110 mg, 1.00 equiv) in CF₃CH₂OH (10 mL, ca. 0.04 M) was cooled at –35 °C, and was treated dropwise, over 5 min, with a solution of DIB (1.02 equiv) in CF₃CH₂OH (1 mL). The reaction mixture immediately became pale yellow, and then slowly changed to yellow-pink. After 20 min, TLC monitoring [hexanes/Et₂O (7:3)] indicated complete consumption of the starting material. Powdered NaHCO₃ was added in one portion to the reaction mixture, which was kept under stirring at –35 °C for 15 min. After CF₃CH₂OH removal in vacuo, the residue was taken up with CCl₄ (3×5 mL), filtered, and evaporated. Further drying under high vacuum allowed complete removal of the iodobenzene by-product, and afforded a diastereomeric mixture of the corresponding chiral ortho-quinone monoketals **4a–j/5a–j** (dr, i.e., diastereomeric ratios, were determined by ¹H NMR analysis; see Table 1) as yellow oils. Although further purification revealed not necessary before engaging these products in subsequent reactions, they could be separated by silica gel column chromatography for identification and characterization purposes.

4.2.1. 2*R*-tert-Butyl-9-iodo-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]deca-7,9-dien-6-one [(*R,R*)-4j]. Yellow oil (dr 90:10, quantitative crude yield), which was identified as a 9:1 mixture of (*R,R*)-4j and (*R,S*)-5j: IR (neat) 1686, 1093, 1002 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.92 (s, 9H), 3.85 (dd, *J*=6.4, 7.4 Hz, 1H), 4.25 (br t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.34 (br t, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.75 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J*=2.2, 10.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 196.5, 147.3, 147.2, 145.0, 125.5, 98.9, 92.4, 85.3, 85.2, 66.5, 66.1, 33.0, 30.0, 25.9, 25.3; ESIMS *m/z* (rel intensity) 357 (MNa⁺, 100), 230 (6); HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₅INO₃ 356.9958, found 356.9971.

4.3. Monobenzoylation of bergenin

To a stirred solution of bergenin (**10e**, 300 mg, 0.915 mmol) in dry DMF (12 mL) were added powdered NaHCO₃ (154 mg, 1.83 mmol), benzyl chloride (116 μ L, 0.915 mmol), and NaI as a catalyst (30 mg). The resulting mixture was stirred at room temperature for 48 h, after which time DMF was removed under high vacuum. The oily residue was dissolved with EtOAc (50 mL) and washed with brine (2×15 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated. The resulting brown oil was then submitted to column chromatography, eluting with CH₂Cl₂/MeOH (40:1), to furnish a small amount of dibenzylated bergenin **14** (87 mg, 19%), a ca. 1:1 mixture of the two monobenzylated compounds **10f** and **10g** (245 mg, 64%), and some recovered starting material **10e** (52 mg, 17%), which could be recycled. The **10f/10g** mixture was separated by semi-preparative reverse phase HPLC, which was performed on a Varian ProStar system equipped with a Merck Lichrospher[®] RP-18 column (250×25 mm I.D., 5 μ m), eluting with A/B (75:25) [solvent A=H₂O/HCO₂H (99:1); solvent B=CH₃CN/HCO₂H (99:1)] at a flow rate of 16 mL/min. Column effluent was monitored by UV detection at 280 nm using a ProStar

320 UV-visible detector [retention time=16.5 min for **10f**, and 19.5 min for **10g**] (see the [Supplementary data](#)). Both pure **10f** (115 mg, 30%) and **10g** (126 mg, 33%) were obtained as white amorphous solids.

4.3.1. (–)-2-β-D-Glucopyranosyl-(8,10-di-O-benzyl-4-O-methyl)gallic acid δ-lactone (14; 8,10-di-O-benzylbergenin). White amorphous solid (19% yield after SiO₂ column chromatography): mp 182–183 °C; [α]_D²⁰ –68.7 (c 0.50, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 268 (2.42), 312 (2.35) nm; IR (neat) 3327, 2929, 1739, 1334, 1133, 1038 cm^{–1}; ¹H NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.45–3.49 (m, 1H), 3.60 (br t, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.74–3.84 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.02 (br t, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.62 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 5.02 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 5.07 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.30–7.49 (m, 11H); ¹³C NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 165.9, 153.7, 151.0, 150.3, 138.5, 137.7, 129.9, 129.7, 129.5, 129.4, 128.9, 128.4, 120.2, 112.8, 82.1, 81.5, 76.9, 75.4, 72.9, 72.0, 70.9, 62.1, 61.8; EIMS *m/z* (rel intensity) 508 (M⁺, 1.8), 417 (1), 209 (1.6), 208 (1.3), 91 (100); ESIMS *m/z* (rel intensity) 531 (MNa⁺, 15), 509 (MH⁺, 100), 508 (M⁺, 1.5); HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₈NaO₉ 531.1631, found 531.1627.

4.3.2. (–)-2-β-D-Glucopyranosyl-(10-O-benzyl-4-O-methyl)gallic acid δ-lactone (10f; 10-O-benzylbergenin). White amorphous solid (30% yield after SiO₂ column chromatography, followed by semi-preparative HPLC): mp 203–204 °C; [α]_D²⁰ –41.7 (c 0.50, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 267 (2.75), 309 (2.33) nm; IR (neat) 3381, 2942, 1713, 1341, 1097, 1024 cm^{–1}; ¹H NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.43–3.49 (m, 1H), 3.60 (br t, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.73–3.85 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.00 (br t, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.57 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 7.30–7.46 (m, 6H); ¹³C NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 166.0, 152.4, 150.9, 148.7, 138.6, 129.7, 129.6, 129.5, 126.4, 120.3, 115.3, 82.1, 81.6, 76.7, 75.4, 73.0, 70.9, 61.9, 61.8; EIMS *m/z* (rel intensity) 418 (M⁺, 4), 209 (3), 208 (7), 91 (100); ESIMS *m/z* (rel intensity) 419 (MH⁺, 100); HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₂NaO₉ 441.1162, found 441.1147. Anal. Calcd for C₂₁H₂₂O₉: C, 60.28; H, 5.30; O, 34.42. Found: C, 60.41; H, 5.41.

4.3.3. (–)-2-β-D-Glucopyranosyl-(8-O-benzyl-4-O-methyl)gallic acid δ-lactone (10g; 8-O-benzylbergenin). White amorphous solid (33% yield after SiO₂ column chromatography, followed by semi-preparative HPLC): mp 193–194 °C; [α]_D²⁰ –36.3 (c 0.50, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 275 (2.84), 312 (2.48) nm; IR (neat) 3371, 2930, 1681, 1209, 1144, 1031 cm^{–1}; ¹H NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.48 (br t, *J*=9.1 Hz, 1H), 3.64–3.76 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.89 (br t, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.06 (br t, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.09 (br t, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.26–7.57 (m, 5H); ¹³C NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 165.4, 153.9, 149.8, 143.9, 138.1, 129.9, 129.5, 128.9, 119.5, 108.8, 83.1, 81.3, 75.4, 73.9, 72.0, 71.9, 62.7, 61.5; EIMS *m/z* (rel intensity) 418 (M⁺, 43), 208 (16), 91 (100); ESIMS *m/z* (rel intensity) 441 (MNa⁺, 10), 419 (MH⁺, 100), 408 (M⁺, 1); HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₂NaO₉ 441.1162, found 441.1144. Anal. Calcd for C₂₁H₂₂O₉: C, 60.28; H, 5.30; O, 34.42. Found: C, 60.13; H, 5.41.

4.4. General procedure for the (S)IBX-mediated oxidative O-demethylation^{8c} of the 2-methoxyphenols 10a–d

To a stirred solution of 2-methoxyphenol **10a–d** (ca. 150 mg, 1.00 equiv) in dry THF (20 mL, ca. 0.05 M) was added IBX (1.1 equiv) or SIBX (2.2 equiv) in one portion. The reaction mixture became immediately bright yellow, and the resulting suspension was stirred vigorously at room temperature in the dark for ca. 16–24 h, after which time it was treated with an aqueous solution (2 mL) of Na₂S₂O₄ (3.0 equiv) and further vigorously stirred in the dark for

30 min. After discarding the solid IBA by-product by filtration, the filtrate was evaporated. The resulting crude product was then either directly submitted to column chromatography (when using IBX), or, prior to purification, dissolved in EtOAc (50 mL), washed with saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL) and brine (15 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated in order to remove the stabilizing agents (when using SIBX).

4.4.1. 4-Allylcatechol (12a). SiO₂ column chromatography, eluting with hexane/Et₂O (1:2), furnished pure **12a** as an orange syrup (67 or 77% yield using IBX or SIBX, respectively): IR (neat) 3369, 1618 cm^{–1}; ¹H NMR (acetone-*d*₆, 300 MHz) δ 3.22 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.77–3.84 (m, 1H), 4.94–5.06 (m, 2H), 5.84–5.98 (m, 1H), 6.51 (dd, *J*=2.1, 8.1 Hz, 1H), 6.66–6.74 (m, 2H), 7.67 (br s, 1H); ¹³C NMR (acetone-*d*₆, 75.5 MHz) δ 145.8, 144.1, 139.2, 132.5, 120.6, 116.4, 116.0, 115.2, 40.2; EIMS *m/z* (rel intensity) 150 (M⁺, 100), 149 (15), 123 (40).

4.4.2. 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (12b; vanillin). SiO₂ column chromatography, eluting with hexane/Et₂O (1:2), afforded pure vanillin **12b** as a white solid (60 or 51% yield using IBX or SIBX, respectively): mp 80–81 °C (lit.^{8c} 79–80 °C); IR (neat) 3192, 1669 cm^{–1}; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.90 (s, 3H), 6.70 (br s, 1H), 7.00 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.37–7.40 (m, 2H), 9.78 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 191.0, 151.8, 147.2, 129.6, 127.4, 114.4, 108.8, 55.9; EIMS *m/z* (rel intensity) 152 (M⁺, 64), 151 (76), 137 (5), 123 (12), 81 (100).

4.4.3. 3,4-Dihydroxybenzaldehyde (12c; protocatechualdehyde). SiO₂ column chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (5:1), gave pure protocatechualdehyde **12c** as a pale yellow solid (56 or 52% yield using IBX or SIBX, respectively): mp 153 °C (lit.²⁶ 154 °C); IR (neat) 3198, 1686 cm^{–1}; ¹H NMR (acetone-*d*₆, 300 MHz) δ 3.01 (br s, 1H), 7.00 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.33–7.36 (m, 2H), 8.69 (br s, 1H), 9.78 (s, 1H); ¹³C NMR (acetone-*d*₆, 75.5 MHz) δ 191.1, 152.3, 146.5, 131.0, 125.4, 116.2, 115.2; EIMS *m/z* (rel intensity) 138 (M⁺, 84), 137 (100), 109 (40).

4.4.4. 3,4-Dihydroxyphenylethanol (12d; hydroxytyrosol). SiO₂ column chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (5:1), gave pure hydroxytyrosol **12d** as a colorless oil (16 or 42% yield using IBX or SIBX, respectively): IR (neat) 3185, 2952 cm^{–1}; ¹H NMR (acetone-*d*₆, 300 MHz) δ 2.65 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.13 (br s, 1H), 3.67 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 6.54 (dd, *J*=1.9, 7.9 Hz, 1H), 6.69–6.72 (m, 2H), 7.67 (br s, 1H); ¹³C NMR (acetone-*d*₆, 75.5 MHz) δ 145.6, 144.0, 131.9, 121.0, 116.8, 115.9, 64.2, 39.7; EIMS *m/z* (rel intensity) 154 (M⁺, 24), 123 (100), 31 (80).

4.5. General procedure for the (S)IBX-mediated oxidative O-demethylation^{8c} of the bergenin derivatives 10e–g

The reaction was conducted as described in the Section 4.4, but in acetone/H₂O (9:1) instead of THF. When IBX was used, degradation of the starting material **10e–g** was observed. When SIBX was used, after stirring the solution in the dark at room temperature for 24 h, a second portion of SIBX (1.02 equiv, ca. 0.50 equiv of IBX) was added in order to complete the consumption of **10e**, or to optimize the conversion of **10f/g** (see the [Supplementary data](#)). After an additional period of time (24 h for **10e**, and 4 h for **10f/g**), the resulting white suspension was treated according to the general procedure (see the Section 4.4). In the case of bergenin (**10e**), after evaporation of the filtrate, the resulting pale yellow solid was successively washed with *n*-BuOH (10 mL) and acetone (15 mL) to discard the stabilizing agents (i.e., isophthalic acid and benzoic acid, respectively). The resulting crude norbergenin (**12e**) was then purified by preparative gel chromatography on

Sephadex® LH-20 (ca. 15 g), packing with pure MeOH and eluting with pure H₂O (ca. 100 mL) followed by H₂O/MeOH (1:1, ca. 50 mL) and pure MeOH (ca. 150 mL), to afford pure norbergenin (**12e**). In the case of the monobenzylated bergenins **10f/g**, after evaporation of the filtrate, the resulting solid mixture was separated by semi-preparative reverse phase HPLC, which was performed on a Varian ProStar system equipped with a Merck Lichrospher® RP-18 column (250×25 mm I.D., 5 µm), eluting with A/B (75:25) [solvent A=H₂O/HCO₂H (99:1); solvent B=CH₃CN/HCO₂H (99:1)] at a flow rate of 16 mL/min. Column effluent was monitored by UV detection at 280 nm using a ProStar 320 UV-visible detector, and pure catechols **12f** and **12g** were isolated, respectively [retention time=14.2 min for **12f**, and 16.9 min for **12g**] (see the Supplementary data).

4.5.1. (–)-2-β-D-Glucopyranosyl-gallic acid δ-lactone (12e; norbergenin). Beige amorphous solid (69% yield after purification on Sephadex® LH-20): mp 248–249 °C (lit.^{22b} 250 °C); $[\alpha]_D^{20}$ –23.3 (c 0.30, MeOH) [lit.^{22a} $[\alpha]_D^{18}$ –22.0 (c 1.00, EtOH)]; UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 288 (2.08) nm; IR (neat) 3383, 2924, 1700, 1319, 1238, 1087 cm^{–1}; ¹H NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.48 (br t, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.65–3.79 (m, 2H), 3.89 (br t, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.02–4.09 (m, 2H), 4.98 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H); ¹³C NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 166.2, 147.1, 143.6, 141.1, 117.5, 114.5, 111.1, 82.8, 81.3, 75.3, 74.1, 71.8, 62.6; EIMS *m/z* (rel intensity) 314 (M⁺, 32), 195 (35), 194 (100); ESIMS *m/z* (rel intensity) 315 (MH⁺, 100); HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₄NaO₉ 337.0536, found 337.0540.

4.5.2. (–)-2-β-D-Glucopyranosyl-10-O-benzyl-gallic acid δ-lactone (12f; 10-O-benzylnorbergenin). White amorphous solid (20% yield after HPLC purification): mp 208–209 °C; $[\alpha]_D^{20}$ –32.4 (c 0.50, MeOH); UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 247 (2.47), 270 (2.27) nm; IR (neat) 3366, 2926, 1710, 1335, 1223, 1091 cm^{–1}; ¹H NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.43–3.46 (m, 1H), 3.58 (br t, *J*=9.1 Hz, 1H), 3.68–3.83 (m, 3H), 3.96 (br t, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.50 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 5.03 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 5.09 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 7.29–7.46 (m, 6H); ¹³C NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 166.6, 147.4, 146.9, 144.6, 138.6, 130.0, 129.6, 129.5, 126.7, 115.3, 114.3, 82.2, 81.5, 75.9, 75.5, 73.2, 71.1, 62.0; ESIMS *m/z* (rel intensity) 405 (MH⁺, 100); HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₀NaO₉ 427.1005, found 427.0989.

4.5.3. (–)-2-β-D-Glucopyranosyl-8-O-benzyl-gallic acid δ-lactone (12g; 8-O-benzylnorbergenin). White amorphous solid (21% yield after HPLC purification): mp 197–198 °C; $[\alpha]_D^{20}$ –27.9 (c 0.50, MeOH); UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 248 (2.42), 276 (2.27) nm; IR (neat) 3382, 2926, 1699, 1327, 1092 cm^{–1}; ¹H NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.48 (br t, *J*=9.1 Hz, 1H), 3.65–3.78 (m, 2H), 3.89 (br t, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.01–4.09 (m, 2H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.29–7.48 (m, 5H); ¹³C NMR [acetone-*d*₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 166.0, 148.3, 143.6, 142.6, 138.1, 129.8, 129.4, 128.9, 119.4, 114.2, 109.3, 82.8, 81.1, 75.2, 73.9, 71.9, 71.7, 62.5; ESIMS *m/z* (rel intensity) 427 (MNa⁺, 9), 405 (MH⁺, 100); HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₀NaO₉ 427.1005, found 427.0992.

Acknowledgements

We thank the Institut Universitaire de France (IUF), the Ministère de la Recherche, and the CNRS (ATIP 'Jeunes Chercheurs' 2005–2007) for financial support. We gratefully acknowledge Simafex for providing us with DIB and SIBX reagents. We also thank the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (MESRS) de Côte d'Ivoire, the Ministère de la Recherche and the Venezuelan FONACIT foundation for Tahiri Sylla's (Grant No. 836/MESRS/DB/SD-BHCI), Tony Garnier's and Luis B. Rojas' (Grant No. 1220/OC-VE) research assistantships, respectively, as

well as the CDCH-Universidad Central de Venezuela for permitting our colleague Prof. J.C. to join our group in 2006–2007.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.tet.2010.05.078.

References and notes

- (a) Varvoglis, A. *The Organic Chemistry of Polycordinated Iodine*; VCH: New York, NY, 1992; (b) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Academic: London, 1997; (c) *Hypervalent Iodine Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*; Wirth, T., Ed. Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, Heidelberg, New York, NY, 2003; Vol. 224; (d) Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Hypervalent Iodine in Organic Chemistry: Chemical Transformations*; Wiley-Interscience: New York, NY, 2008.
- For examples of review articles on hypervalent iodine chemistry, see: (a) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123–1178; (b) Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 409–458; (c) Varvoglis, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1179–1255; (d) Wirth, T.; Hirt, U. H. *Synthesis* **1999**, 1271–1287; (e) Koser, G. F. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 89–102; (f) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812–2814; (g) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523–2584; (h) Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2997–3008; (i) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656–3665; (j) Moriarty, R. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2893–2903; (k) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299–5358; (l) Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070; (m) Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2086–2099.
- (a) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245–2258; (b) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Barluenga, S.; Hunt, K. W.; Kranich, R.; Vega, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233–2244; (c) Nicolaou, K. C.; Sugita, K.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2221–2232; (d) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Sugita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2212–2220.
- (a) Ley, S. V.; Thomas, A. W.; Finch, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 669–671; (b) Sorg, G.; Mengel, A.; Jung, G.; Rademann, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4395–4397; (c) Ficht, S.; Mülbaier, M.; Giannis, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4863–4866; (d) Mülbaier, M.; Giannis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4393–4394; (e) Reed, N. N.; Delgado, M.; Hereford, K.; Clapham, B.; Janda, K. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2047–2049; (f) Togo, H.; Sakuratani, K. *Synlett* **2002**, 1966–1975; (g) Lei, Z.; Denecker, C.; Jegasothy, S.; Sherrington, D. C.; Slater, N. K. H.; Sutherland, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1635–1637; (h) Chung, W.-J.; Kim, D.-K.; Lee, Y.-S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9251–9254; (i) Karimov, R. R.; Kazhenov, Z.-G. M.; Modjewski, M. J.; Peterson, E. M.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8149–8151.
- (a) Richardson, R. D.; Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4402–4404; (b) Ochiai, M. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 12–23; (c) Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2073–2085; (d) Ngatimin, M.; Lupton, D. W. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 653–658.
- (a) Quideau, S.; Pouységu, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 617–680; (b) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 113–148; (c) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D. *Synlett* **2008**, 467–495; (d) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235–2261.
- (a) Bérard, D.; Giroux, M.-A.; Racicot, L.; Sabot, C.; Canesi, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7537–7544; (b) Sabot, C.; Bérard, D.; Canesi, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4629–4632; (c) Sabot, C.; Commare, B.; Duceppe, M.-A.; Nahi, S.; Guérard, K. C.; Canesi, S. *Synlett* **2008**, 3226–3230; (d) Guérard, K. C.; Sabot, C.; Racicot, L.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2039–2045; (e) Sabot, C.; Guérard, K. C.; Canesi, S. *Chem. Commun.* **2009**, 2941–2943.
- (a) Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejuguac, D.; Lamidey, A.-M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552–3555; (b) Quideau, S.; Lyvinec, G.; Marguerit, M.; Bathany, K.; Ozanne-Beaudenot, J.; Buffeteau, T.; Cavagnat, D.; Chénédé, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605–4609; (c) Ozanne, A.; Pouységu, L.; Depernet, D.; François, B.; Quideau, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903–2906; (d) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D.; Ozanne, A.; Gagnepain, J.; Fabre, I.; Oxoby, M. *Arkivoc* **2003**, *6*, 106–119.
- (a) Quideau, S. In *Modern Arene Chemistry*; Astruc, D., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002; pp 539–573; (b) Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383–1429; (c) Rodriguez, S.; Wipf, P. *Synthesis* **2004**, *17*, 2767–2783.
- (a) Murakata, M.; Yamada, K.; Hoshino, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 443–444; (b) Myers, A. G.; Siegel, D. R.; Buzard, D. J.; Charest, M. G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2923–2926; (c) Mejorado, L. H.; Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1535–1538; (d) Quideau, S.; Fabre, I.; Deffieux, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4571–4573.
- (a) Liao, C.-C.; Chu, C.-S.; Lee, T.-H.; Rao, P. D.; Ko, S.; Song, L.-D.; Shiao, H.-C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4102–4110; (b) Lai, C.-H.; Shen, Y.-L.; Wang, M.-N.; Rao, K.; Liao, C.-C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6493–6502; (c) Deffieux, D.; Fabre, I.; Titz, A.; Léger, J.-M.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8731–8738; (d) Gagnepain, J.; Méreau, R.; Dejuguac, D.; Léger, J.-M.; Castet, F.; Deffieux, D.; Pouységu, L.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6493–6505; (e) Surasani, S. R.; Rajora, V. S.; Bodipati, N.; Peddinti, R. K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 773–775.
- (a) Quideau, S.; Pouységu, L.; Looney, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9597–9600; (b) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységu, L.; Ham, S.; Birney, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 615–618; (c) Quideau, S.; Pouységu, L.; Avellan, A.-V.; Whelligan, D. K.; Looney, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7393–7396;

- (d) Quideau, S.; Pouységu, L.; Oxoby, M.; Looney, M. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319–329; (e) Pouységu, L.; Avellan, A.-V.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3425–3436.
13. Kita, Y.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Inagaki, M.; Yakura, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 435–438.
14. (a) Gagnepain, J.; Castet, F.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1533–1535 and **2008**, *47*, 628; (b) Lebrasseur, N.; Gagnepain, J.; Ozanne-Beaudenon, A.; Léger, J.-M.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6280–6283.
15. (a) Quideau, S.; Pouységu, L.; Ozanne, A.; Gagnepain, J. *Molecules* **2005**, *10*, 201–216; (b) Pouységu, L.; Marguerit, M.; Gagnepain, J.; Lyvinec, G.; Eatherton, A. J.; Quideau, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5211–5214.
16. Magdziak, D.; Rodriguez, A. A.; Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 285–288.
17. Wu, A.; Duan, Y.; Xu, D.; Penning, T. M.; Harvey, R. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2111–2118.
18. (a) Rojas Fermín, L.B. Doctoral Thesis, Université Bordeaux 1, France, 2005, Order No. 2983; (b) Plourde, G. L.; Spaetzel, R. R. *Molecules* **2002**, *7*, 697–705.
19. This improved yield compared to that we previously obtained [i.e., 32%, see Ref. 8c] further evidences the facility with which iodoxybenzoic acid reagents dehydrogenate benzylic alcohols.
20. Fernandez-Bolanos, J. G.; Lopez, O.; Fernandez-Bolanos, J.; Rodriguez-Gutierrez, G. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 442–463.
21. (a) Bernini, R.; Mincione, E.; Barontini, M.; Crisante, F. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 8897–8904 See also: (b) Bernini, R.; Mincione, E.; Crisante, F.; Barontini, M.; Fabrizi, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1307–1310; (c) Bernini, R.; Barontini, M.; Mosesso, P.; Pepe, G.; Willför, S. M.; Sjöholm, R. E.; Eklund, P. C.; Saladino, R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2367–2377.
22. (a) Piacente, S.; Pizza, C.; De Tommasi, N.; Mahmood, N. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 565–569; (b) Takahashi, H.; Kosaka, M.; Watanabe, Y.; Nakade, K.; Fukuyama, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1781–1788.
23. (a) Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S. B.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787–3790; (b) Boppiseti, J. K.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221–1223; (c) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175–2177.
24. Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.
25. (a) Bessong, P. O.; Obi, C. L.; Andréola, M.-L.; Rojas, L. B.; Pouységu, L.; Igumbor, E.; Meyer, J. J. M.; Quideau, S.; Litvak, S. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *99*, 83–91; (b) Posternak, T.; Dürr, K. *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1159–1162; (c) Hay, J. E.; Haynes, L. J. *J. Chem. Soc.* **1958**, 2231–2238; (d) Atchuta Ramaiah, P.; Ramachandra Row, L.; Sivakumar Reddy, D.; Anjaneyulu, A. S. R.; Ward, R. S.; Pelter, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2313–2316.
26. *Protocatechualdehyde*. In *The Merck Index*, 11th ed., 1989, p 1254.

CONCLUSION GENERALE

Aussi haut que vole un oiseau, il finit par se poser.
Proverbe de Côte d'Ivoire

L'ensemble de ces travaux concerne la synthèse de gallotannins depsidiques, des polyphénols naturels de la famille des tannins hydrolysables, et l'hémisynthèse de la norbergénine, un C-aryl-glucoside naturel.

Au terme de ces recherches, nous pouvons considérer que les principaux objectifs que nous nous étions fixé ont été atteints. En effet, le premier objectif concernant l'élaboration chimique et la caractérisation de composés porteurs de motifs digalloyle depsidiques a été atteint avec la synthèse de modèle et la mise en évidence, en accord les travaux antérieures de Nishioka, de l'existence d'un équilibre *méta-para* du lien depside. L'application de ces résultats à la synthèse de gallotannins di- et tri-galloyl depsidiques s'est révélée très prometteuses. Seules quelques optimisations expérimentales liées à la purification et à la caractérisation de ces polyphénols doivent être apportées à cette partie du travail pour en permettre la publication.

Le deuxième objectif relatif à l'hémisynthèse de la norbergénine et de ses dérivés monobenzylés par déméthylation oxydante au SIBX a été accompli avec succès. Cette méthodologie a même été étendue à d'autres 2-méthoxyphénols et a permis de proposer une nouvelle hémisynthèse de l'hydroxytyrosol. Cette partie des travaux a fait l'objet d'une publication dans Tetrahedron en 2010.

Tous les composés et intermédiaires synthétisés au cours de ces travaux font actuellement l'objet d'évaluations biologiques à travers différentes collaborations avec l'université Bordeaux 2. Le Professeur Jean Pierre Monti, par exemple, étudie leur potentiel en tant qu'inhibiteurs *in vitro* de l'agrégation de protéines en fibres β -amyloïdes dans le cadre de la recherche de traitements contre la maladie d'Alzheimer.

Le Docteur Eric Chevet, quant à lui, cherche à moduler *in vitro* l'activité de la protéine IRE1 dans le cadre de l'étude du stress du réticulum endoplasmique.

Les résultats préliminaires de ces évaluations biologiques orienteront les prochaines synthèses.

CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE

Celui qui peut mettre un oeuf dans une bouteille peut aussi l'en retirer.

Proverbe de Côte d'Ivoire

III.1- CONDITIONS EXPERIMENTALES GENERALES

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 et pyridine) sont purifiés par distillation sous argon sur hydruure de calcium (CaH₂).
- Le méthanol (MeOH) est purifié par distillation sous argon sur magnésium (Mg).
- Le chlorure de benzyle (BnCl) 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).

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) ou à l'aide d'un système semi-automatique CombiFlash[®] (colonne sur silice « pré-packée ») avec détection UV. Les solvants d'élution sont indiqués en rapport de volume et sont utilisés sans purification. Les suivis des réactions et purifications se font par chromatographie sur couche mince (CCM) sur gel de silice 60 F₂₅₄ (Merck), révélées sous UV (254 nm et 365 nm) et/ou par une solution alcoolique d'acide phosphomolybdique (12 g de H₃[P(Mo₃O₁₀)₂] dissous dans 250 mL d'éthanol). Une solution à 5% de FeCl₃ dans l'HCl (0,5M) est utilisée pour révéler les motifs de type catéchol.

La température ambiante (t.amb 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 nécessitant 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.

III.2- TECHNIQUES D'ANALYSE

Point de fusion (mp)

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.

Pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D$)

Les pouvoirs rotatoires sont mesurés à température ambiante sur un polarimètre Kruss 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 sont précisés pour chaque mesure.

Spectroscopie Infrarouge (IR)

Les spectres d'absorption infrarouge sont enregistrés au moyen d'un spectromètre Bruker IFS55. Tous les échantillons liquides ont été analysés sous forme de film de produit pur 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 (RMN)

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 :

- CDCl_3 : 7,26 ppm en RMN ^1H et 77,0 ppm en RMN ^{13}C
- acétone- d_6 : 2,05 ppm en RMN ^1H , 29,84 ppm en RMN ^{13}C
- DMSO- d_6 : 2,50 ppm en RMN ^1H , 39,52 ppm en RMN ^{13}C
- méthanol- d_4 : 3,31 ppm en RMN ^1H , 49,00 ppm en 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), bs (singulet large), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), dt (triplet dédoublé), q (quadruplet), m (massif complexe ou multiplet). 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.

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.

Analyse élémentaire (Anal. Calc.)

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 ou Service Central d'Analyses (SCA) du CNRS à Vernaison.

Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)

Les analyses CLHP 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 μ L. La détection UV-visible est suivie en particulier à 280 nm. Les colonnes de phase inverse utilisées sont des Pursuit[®] C18 (Varian), modèles 3 (150 x 4,6 mm) ou 5 (250 x 4,6 mm), Lichrospher[®] RP-18 (Varian) (250 x 4,6 mm) et Microsorb[®] C18 (Varian) (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.

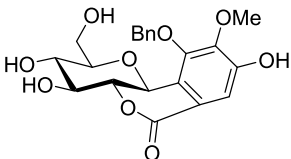
Les purifications par CLHP semi-préparative ont été réalisées sur un système Varian équipé de pompes PrepStar SD-1 et d'un détecteur ProStar UV-Vis 325. La colonne de phase inverse utilisée est une Microsorb 100-8 C18 (Varian) (250 x 41,4 mm) associée à une colonne de garde Microsorb guard-8 C18 (Varian) (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.

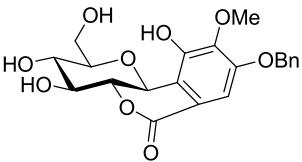
III.3-SYNTHESE ET CARACTERISATION DES COMPOSES

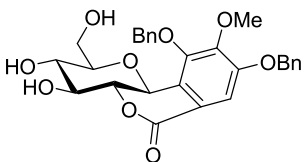
Les conditions opératoires et les données analytiques des composés synthétisés, décrites dans cette partie, sont rédigées en Anglais.

A. Monobenylation of bergenin

To a stirred solution of bergenin (**9a**, 300 mg, 0.915 mmol) in dry DMF (12 mL) were added powdered NaHCO₃ (154 mg, 1.83 mmol), benzyl chloride (116 μ L, 0.915 mmol) and NaI as a catalyst (30 mg). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours, after which time DMF was removed under high vacuum. The oily residue was dissolved with EtOAc (50 mL) and washed with brine (2 $\times$ 15 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The resulting brown oil was then submitted to column chromatography, eluting with CH₂Cl₂/MeOH (40:1), to furnish a small amount of dibenzylated bergenin **105** (87 mg, 19%), a *ca.* 1:1 mixture of the two monobenzylated compounds **103** and **104** (245 mg, 64%), and some recovered starting material **9a** (52 mg, 17%), which could be recycled. The **103:104** mixture was separated by semi-preparative reverse phase HPLC, which was performed on a Varian ProStar system equipped with a Merck Lichrospher[®] RP-18 column (250 $\times$ 25 mm I.D., 5 μ m), eluting with A/B (75:25) [solvent A = H₂O/HCO₂H (99:1); solvent B = CH₃CN/HCO₂H (99:1)] at a flow rate of 16 mL/min. Column effluent was monitored by UV detection at 280 nm using a ProStar 320 UV-visible detector [retention time = 16.5 min for **103**, and 19.5 min for **104**]. Both pure **103** (115 mg, 30%) and **104** (126 mg, 33%) were obtained as white amorphous solids.

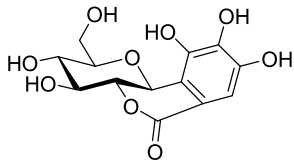
103 10-<i>O</i>-benzylbergenin	
	$C_{21}H_{22}O_9$ MW = 418 g.mol⁻¹ CAS: new compound Aspect: white amorphous solid
mp 203-204 °C [α]²⁰_D -41.7 (<i>c</i> 0.50, MeOH) UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 267 (2.75), 309 (2.33) nm IR (neat) 3381, 2942, 1713, 1341, 1097, 1024 cm⁻¹ ¹H NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.43-3.49 (m, 1H), 3.60 (bt, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.73-3.85 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.00 (bt, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 7.30-7.46 (m, 6H) ¹³C NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 166.0, 152.4, 150.9, 148.7, 138.6, 129.7, 129.6, 129.5, 126.4, 120.3, 115.3, 82.1, 81.6, 76.7, 75.4, 73.0, 70.9, 61.9, 61.8 EIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 418 (M⁺, 4), 209 (3), 208 (7), 91 (100) ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 419 (MH⁺, 100) HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₂NaO₉ 441.1162, found 441.1147 Anal. Calcd for C₂₁H₂₂O₉: C, 60.28; H, 5.30; O, 34.42. Found: C, 60.41; H, 5.41.	

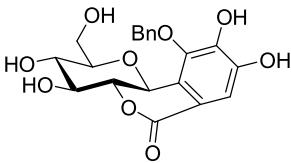
104 8-<i>O</i>-benzylbergenin	
	$C_{21}H_{22}O_9$ MW = 418 g.mol⁻¹ CAS: new compound Aspect: white amorphous solid
mp 193-194 °C [α]²⁰_D -36.3 (<i>c</i> 0.50, MeOH) UV (MeOH) λ_{max} (log ε) 275 (2.84), 312 (2.48) nm IR (neat) 3371, 2930, 1681, 1209, 1144, 1031 cm⁻¹ ¹H NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.48 (bt, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.89 (bt, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.06 (bt, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.09 (bt, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.26-7.57 (m, 5H) ¹³C NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 165.4, 153.9, 149.8, 143.9, 138.1, 129.9, 129.5, 128.9, 119.5, 108.8, 83.1, 81.3, 75.4, 73.9, 72.0, 71.9, 62.7, 61.5 EIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 418 (M⁺, 43), 208 (16), 91 (100) ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 441 (MNa⁺, 10), 419 (MH⁺, 100) HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₂NaO₉ 441.1162, found 441.1144 Anal. Calcd for C₂₁H₂₂O₉: C, 60.28; H, 5.30; O, 34.42. Found: C, 60.13; H, 5.41.	

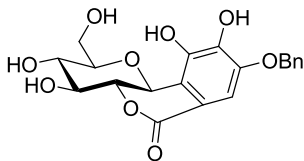
105 8,10-Di-<i>O</i>-benzylbergenin	
	$C_{28}H_{28}O_9$ MW = 508 g.mol⁻¹ CAS: new compound Aspect: white amorphous solid
mp 182-183 °C [α]²⁰_D -68.7 (<i>c</i> 0.50, MeOH) UV (MeOH) λ_{max} (log ε) 268 (2.42), 312 (2.35) nm IR (neat) 3327, 2929, 1739, 1334, 1133, 1038 cm⁻¹ ¹H NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.45-3.49 (m, 1H), 3.60 (bt, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.74-3.84 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.02 (bt, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 5.02 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 5.07 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.30-7.49 (m, 11H) ¹³C NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 165.9, 153.7, 151.0, 150.3, 138.5, 137.7, 129.9, 129.7, 129.5, 129.4, 128.9, 128.4, 120.2, 112.8, 82.1, 81.5, 76.9, 75.4, 72.9, 72.0, 70.9, 62.1, 61.8 EIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 508 (M⁺, 1.8), 417 (1), 209 (1.6), 208 (1.3), 91 (100) ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 531 (MNa⁺, 15), 509 (MH⁺, 100), 508 (M⁺, 1.5) HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₈NaO₉ 531.1631, found 531.1627.	

B. General procedure for the (S)IBX-mediated oxidative O-demethylation of bergenin (9a) and its derivatives 103/104

To a stirred solution of bergenin (**9a**) and the two monobenzylated compounds **103** and **104** (*ca.* 150 mg, 1.00 equiv) in acetone/H₂O (9:1) (20 mL, *ca.* 0.05 M) was added IBX (1.1 equiv) or SIBX (2.2 equiv) in one portion. When IBX was used, degradation of the starting material **9a**, **103** and **104** was observed. When SIBX was used, the reaction mixture became immediately bright yellow, after stirring the solution in the dark at room temperature for 24 hours, a second portion of SIBX (1.02 equiv, *ca.* 0.50 equiv of IBX) was added in order to complete the consumption of **9a**, or to optimize the conversion of **103/104**. After an additional period of time (24 hours for **9a**, and 4 hours for **103/104**), after which time it was treated with an aqueous solution (2 mL) of Na₂S₂O₄ (3.0 equiv) and further vigorously stirred in the dark for 30 minutes. After discarding the solid IBA by-product by filtration, the filtrate was evaporated. In the case of bergenin (**9a**), after evaporation of the filtrate, the resulting pale yellow solid was successively washed with *n*-BuOH (10 mL) and acetone (15 mL) to discard the stabilizing agents (*i.e.*, isophthalic acid and benzoic acid, respectively). The resulting crude norbergenin (**9b**) was then purified by preparative gel chromatography on Sephadex[®] LH-20 (*ca.* 15 g), packing with pure MeOH and eluting with pure H₂O (*ca.* 100 mL) followed by H₂O/MeOH (1:1, *ca.* 50 mL) and pure MeOH (*ca.* 150 mL), to afford pure norbergenin (**9b**). In the case of the monobenzylated bergenins **103/104**, after evaporation of the filtrate, the resulting solid mixture was separated by semi-preparative reverse phase HPLC, which was performed on a Varian ProStar system equipped with a Merck Lichrospher[®] RP-18 column (250 × 25 mm I.D., 5 μm), eluting with A/B (75:25) [solvent A = H₂O/HCO₂H (99:1); solvent B = CH₃CN/HCO₂H (99:1)] at a flow rate of 16 mL/min. Column effluent was monitored by UV detection at 280 nm using a ProStar 320 UV-visible detector, and pure catechols **106** and **107** were isolated, respectively [retention time = 14.2 min for **106**, and 16.9 min for **107**].

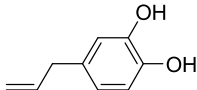
9b Norbergenin	
	$C_{13}H_{14}O_9$ MW = 314 g.mol ⁻¹ CAS: [79595-97-4] Aspect: beige amorphous solid
mp 248-249 °C (lit.⁴⁴ 250 °C) [α]²⁰_D -23.3 (<i>c</i> 0.30, MeOH) [lit.³⁸ [α]¹⁸_D -22.0 (<i>c</i> 1.00, EtOH)] UV (MeOH) λ_{max} (log ε) 288 (2.08) nm IR (neat) 3383, 2924, 1700, 1319, 1238, 1087 cm⁻¹ ¹H NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.48 (bt, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.65-3.79 (m, 2H), 3.89 (bt, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.02-4.09 (m, 2H), 4.98 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H) ¹³C NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 165.4, 146.3, 142.8, 140.3, 116.7, 113.7, 110.3, 82.0, 80.5, 74.5, 73.2, 71.0, 61.8 EIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 314 (M⁺, 32), 195 (35), 194 (100) ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 315 (MH⁺, 100) HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₄NaO₉ 337.0536, found 337.0540.	

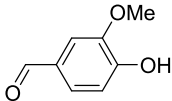
106 10-O-benzylnorbergenin	
	$C_{20}H_{20}O_9$ MW = 404 g.mol ⁻¹ CAS: new compound Aspect: white amorphous solid
mp 208-209 °C [α]_D²⁰ -32.4 (<i>c</i> 0.50, MeOH) UV (MeOH) λ_{max} (log ε) 247 (2.47), 270 (2.27) nm IR (neat) 3366, 2926, 1710, 1335, 1223, 1091 cm⁻¹ ¹H NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 3.43-3.46 (m, 1H), 3.58 (bt, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.68-3.83 (m, 3H), 3.96 (bt, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 5.03 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 7.29-7.46 (m, 6H) ¹³C NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 166.6, 147.4, 146.9, 144.6, 138.6, 130.0, 129.6, 129.5, 126.7, 115.3, 114.3, 82.2, 81.5, 75.9, 75.5, 73.2, 71.1, 62.0 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 405 (MH⁺, 100) HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₀NaO₉ 427.1005, found 427.0989.	

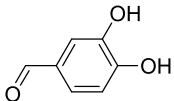
107 8-<i>O</i>-benzylnorbergenin	
	$C_{20}H_{20}O_9$ $MW = 404 \text{ g.mol}^{-1}$ CAS: new compound Aspect: white amorphous solid
mp 197-198 °C $[\alpha]_D^{20}$ -27.9 (<i>c</i> 0.50, MeOH) UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 248 (2.42), 276 (2.27) nm IR (neat) 3382, 2926, 1699, 1327, 1092 cm^{-1} 1H NMR [acetone-d_6/D$_2$O (9:1), 300 MHz] δ 3.48 (bt, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.65-3.78 (m, 2H), 3.89 (bt, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.01-4.09 (m, 2H), 4.99 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.29-7.48 (m, 5H) ^{13}C NMR [acetone-d_6/D$_2$O (9:1), 75.5 MHz] δ 166.0, 148.3, 143.6, 142.6, 138.1, 129.8, 129.4, 128.9, 119.4, 114.2, 109.3, 82.8, 81.1, 75.2, 73.9, 71.9, 71.7, 62.5 ESIMS m/z (rel intensity) 427 (MNa$^+$, 9), 405 (MH$^+$, 100) HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{20}NaO_9$ 427.1005, found 427.0992.	

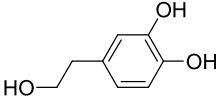
C. General procedure for the (S)IBX-mediated oxidative O-demethylation of the 2-methoxyphenols **107a-d**

To a stirred solution of 2-methoxyphenol **107a-d** (*ca.* 150 mg, 1.00 equiv) in dry THF or acetone/H₂O (9:1) (20 mL, *ca.* 0.05 M) was added IBX (1.1 equiv) or SIBX (2.2 equiv) in one portion. The reaction mixture became immediately bright yellow, and the resulting suspension was stirred vigorously at room temperature in the dark for *ca.* 16-24 hours, after which time it was treated with an aqueous solution (2 mL) of Na₂S₂O₄ (3.0 equiv) and further vigorously stirred in the dark for 30 minutes. After discarding the solid IBA by-product by filtration, the filtrate was evaporated. The resulting crude product was then either directly submitted to column chromatography (when using IBX), or, prior to purification, dissolved in EtOAc (50 mL), washed with saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL) and brine (15 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated in order to remove the stabilizing agents (when using SIBX).

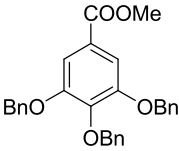
108a 4-Allylcatechol	
	$C_9H_{10}O_2$ MW = 150 g.mol ⁻¹ CAS: [1126-61-0] Aspect: orange sirup
SiO ₂ column chromatography, eluting with hexane/Et ₂ O (1:2), furnished pure 108a as an orange sirup (67 or 77% yield using IBX or SIBX, respectively).	
IR (neat) 3369, 1618 cm ⁻¹ ¹H NMR (acetone- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 3.22 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.77-3.84 (m, 1H), 4.94-5.06 (m, 2H), 5.84-5.98 (m, 1H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 2.1, 8.1 Hz, 1H), 6.66-6.74 (m, 2H), 7.67 (bs, 1H) ¹³C NMR (acetone- <i>d</i> ₆ , 75.5 MHz) δ 145.8, 144.1, 139.2, 132.5, 120.6, 116.4, 116.0, 115.2, 40.2 EIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 150 (M ⁺ , 100), 149 (15), 123 (40).	

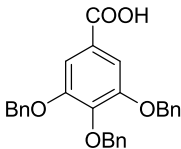
108b Vanillin	
	$C_8H_8O_3$ MW = 152 g.mol ⁻¹ CAS: [121-33-5] Aspect: white solid
SiO ₂ column chromatography, eluting with hexane/Et ₂ O (1:2), afforded pure vanillin 108b as a white solid (60 or 51% yield using IBX or SIBX, respectively).	
mp 80-81 °C (lit. ⁸⁰ 79-80 °C) IR (neat) 3192, 1669 cm ⁻¹ ¹H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 3.90 (s, 3H), 6.70 (bs, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 9.78 (s, 1H) ¹³C NMR (CDCl ₃ , 75.5 MHz) δ 191.0, 151.8, 147.2, 129.6, 127.4, 114.4, 108.8, 55.9 EIMS m/z (rel intensity) 152 (M ⁺ , 64), 151 (76), 137 (5), 123 (12), 81 (100).	

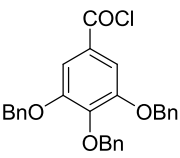
<u>108c</u> Protocatechualdehyde	
	$C_7H_6O_3$ MW = 138 g.mol ⁻¹ CAS: [139-85-5] Aspect: pale yellow solid
SiO ₂ column chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (5:1), gave pure protocatechualdehyde 108c as a pale yellow solid (56 or 52% yield using IBX or SIBX, respectively).	
mp 153 °C (lit. ⁹¹ 154 °C) IR (neat) 3198, 1686 cm ⁻¹ ¹H NMR (acetone- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 3.01 (bs, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 8.69 (bs, 1H), 9.78 (s, 1H) ¹³C NMR (acetone- <i>d</i> ₆ , 75.5 MHz) δ 191.1, 152.3, 146.5, 131.0, 125.4, 116.2, 115.2 EIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 138 (M ⁺ , 84), 137 (100), 109 (40).	

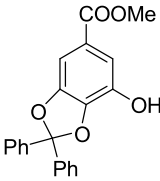
108d Hydroxytyrosol	
	$C_8H_{10}O_3$ MW = 154 g.mol ⁻¹ CAS: [10597-60-1] Aspect: colorless oil
SiO ₂ column chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (5:1), gave pure hydroxytyrosol 12d as a colorless oil (16 or 42% yield using IBX or SIBX, respectively).	
IR (neat) 3185, 2952 cm ⁻¹ ¹H NMR (acetone- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 2.65 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.13 (bs, 1H), 3.67 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 1.9, 7.9 Hz, 1H), 6.69-6.72 (m, 2H), 7.67 (bs, 1H) ¹³C NMR (acetone- <i>d</i> ₆ , 75.5 MHz) δ 145.6, 144.0, 131.9, 121.0, 116.8, 115.9, 64.2, 39.7 EIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 154 (M ⁺ , 24), 123 (100), 31 (80).	

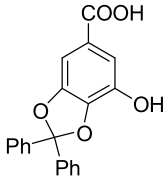
D. Synthesis of gallic acid derivatives

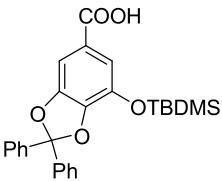
115	
Methyl 3,4,5-tribenzyloxybenzoate	
	$C_{29}H_{26}O_5$ MW = 454 g.mol ⁻¹ CAS: [70424-94-1] Aspect: white amorphous solid
To a stirred solution of commercially available methyl gallate (13, 25 g, 135.8 mmol) in acetone (800 mL) was added powdered K₂CO₃ (112.6 g, 814.8 mmol) and KI (11.27 g, 67.9 mmol). After stirring at room temperature for 20 min, a solution of BnCl (50 mL, 434.6 mmol) in acetone (100 mL) was added dropwise. The resulting suspension was refluxed for 24 h, after which time TLC monitoring [cyclohexane/EtOAc (4:1)] indicated complete consumption of the starting material. The reaction mixture was then filtered through Celite, washed with acetone (200 mL), and the combined filtrates were evaporated to give methyl 3,4,5-tribenzyloxybenzoate as a white amorphous solid (60 g, 97%), which was used without further purification.	
mp 97 °C ([lit.⁹² 89.5-90.0 °C (recryst. from benzene-ligroin)]) IR (neat) 3064, 3033, 2950, 2892, 1715, 1126 cm⁻¹ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.85 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.13 (s, 4H), 7.25-7.45 (m, 17H) ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 166.5, 152.5, 142.4, 137.4, 136.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.5, 125.2, 109.0, 75.0, 71.1, 52.1 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 477 [M+Na]⁺ (85), 455 [M+H]⁺ (100).	

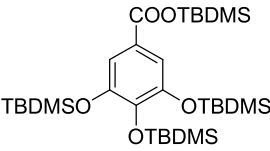
<u>22a</u> 3,4,5-Tribenzyloxybenzoic acid	
	$C_{28}H_{24}O_5$ MW = 440 g.mol ⁻¹ CAS: [1486-48-2] Aspect: white amorphous solid
To a stirred suspension of crude methyl 3,4,5-tribenzyloxybenzoate (115, 60 g, 132.1 mmol) in absolute EtOH (600 mL) was added NaOH pellets (8.45 g, 211.4 mmol), and the mixture was refluxed for 2 h. The hot reaction mixture was then poured over 0.6 M aqueous HCl (800 mL), and a thick foam immediately formed. After cooling down to room temperature, addition of absolute EtOH (100 mL) afforded a white precipitate, which was filtered and washed successively with a 1:1 mixture of absolute EtOH/H₂O (200 mL), H₂O (200 mL), absolute EtOH (200 mL), MeOH (2 × 50 mL), and <i>t</i>BuOMe (2 × 50 mL). These washings furnished gallic acid 22a as a white amorphous solid (50 g, 86%), which was used without further purification.	
mp 194-195°C ([lit.⁹² 196.0-196.5 °C (recryst. from benzene-ligroin)]) IR (neat) 3028, 2360, 1686, 1131 cm⁻¹ ¹H NMR [DMSO-<i>d</i>₆, 300 MHz] δ 5.05 (s, 2H), 5.18 (s, 4H), 7.26-7.48 (m, 17H), 12.98 (bs, 1H) ¹³C NMR [DMSO-<i>d</i>₆, 75.5 MHz] δ 166.8, 152.0, 141.0, 137.4, 136.8, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.6, 126.0, 108.2, 74.2, 70.2 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 439 [M-H]⁻ (100).	

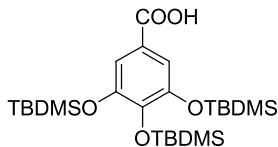
<u>22b</u> 3,4,5-Tribenzyloxybenzoyl chloride	
	$C_{28}H_{23}ClO_4$ MW = 458 g.mol ⁻¹ CAS: [1486-47-1] Aspect: white amorphous solid
To a stirred solution of 3,4,5-tribenzyloxybenzoic acid (22a, 25 g, 56.8 mmol) in dry toluene (200 mL) was added dry DMF (0.4 mL) as a catalyst. After stirring for 20 min at room temperature, a solution of oxalyl chloride (7.2 mL, 85.2 mmol) in dry toluene (30 mL) was added dropwise, over a period of 20 min (caution: gas formation!). The reaction mixture was then heated at 50 °C, and the ceasing of gas evolution indicated the end of the reaction after <i>ca.</i> 1 h. Addition of cyclohexane (100 mL) to the hot solution led to precipitation of the galloyl chloride 22b. This precipitate was filtered, and washed with cyclohexane (500 mL) to afford 22b as a white amorphous solid (24 g, 92%), which was used without further purification.	
mp 115-116 °C (lit.⁷² 116-117 °C) IR (neat) 1749, 1129, 765 cm⁻¹ ¹H NMR [CDCl₃, 300 MHz] δ 5.17 (s, 4H), 5.22 (s, 2H), 7.29-7.47 (m, 17H) ¹³C NMR [CDCl₃, 75.5 MHz] δ 167.4, 152.5, 144.6, 137.0, 136.1, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.5, 111.0, 75.2, 71.3 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 457 [M-H]⁻ (100).	

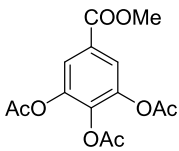
132	
Methyl 4,5-(diphenylmethylenedioxy)-5-hydroxybenzoate	
	$C_{21}H_{16}O_5$ MW = 348 g.mol ⁻¹ CAS: [68829-46-5] Aspect: white amorphous solid
A stirred solution of commercially available methyl gallate (13, 10 g, 54.3 mmol) in α,α-dichlorodiphenylmethane (10.5 mL, 54.3 mmol) was heated at 170-180°C for 5 min, after which time the reaction mixture was diluted with toluene (100 mL). This hot solution was then poured over cyclohexane (300 mL), and a white precipitate immediately formed. This precipitate was filtered and further dried to give methyl 4,5-(diphenylmethylenedioxy)-5-hydroxybenzoate as a white amorphous solid (18 g, 95%), which was used without further purification.	
mp 165 °C (lit.⁹³ 165 °C) IR (neat) 3303, 2950, 1694, 1440 cm⁻¹ ¹H NMR (acetone-<i>d</i>₆, 300 MHz) δ 3.81 (s, 3H), 7.18-7.64 (m, 12H), 9.01 (bs, 1H) ¹³C NMR (acetone-<i>d</i>₆, 75.5 MHz) δ 166.5, 149.2, 141.3, 140.8, 138.9, 130.2, 129.2, 126.9, 125.4, 118.7, 114.7, 102.9, 52.2 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 371 [M+Na]⁺ (100), 719 [2M+Na]⁺ (35), 349 [M+H]⁺ (30).	

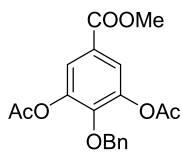
133 4,5-(Diphenylmethylenedioxy)-5-hydroxybenzoic acid	
	$C_{20}H_{14}O_5$ MW = 334 g.mol ⁻¹ CAS: [146300-69-8] Aspect: brown amorphous solid
A stirred solution of this crude material 132 (17 g, 48.85 mmol) and LiOH•H₂O (10.25 g, 244.3 mmol) in a 3:1 mixture of MeOH/H₂O (200 mL) was refluxed for 3 h, after which time the reaction mixture was allowed to cool down to room temperature. After evaporation of MeOH, the oily residue was dissolved with EtOAc (250 mL), and the resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (250 mL) and brine (250 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to furnish 4,5-(diphenylmethylenedioxy)-5-hydroxybenzoic acid as a brown amorphous solid (15 g, 92%), which was used without further purification.	
mp 174-175 °C (lit.⁷⁷ 174-176 °C) IR (neat) 3285, 1684, 1448 cm⁻¹ ¹H NMR (acetone-<i>d</i>₆, 300 MHz) δ 7.17-7.64 (m, 12H) ¹³C NMR (acetone-<i>d</i>₆, 75.5 MHz) δ 167.5, 149.2, 141.4, 140.9, 138.9, 130.1, 129.2, 126.9, 125.5, 118.6, 115.0, 102.9 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 357 [M+Na]⁺ (100).	

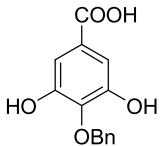
19 3-<i>Tert</i>-butyldimethylsilyloxy-4,5-(diphenylmethylenedioxy)benzoic acid	
	$C_{26}H_{28}O_5Si$ MW = 448 g.mol ⁻¹ CAS: [146300-70-1] Aspect: white solid
To a stirred solution of this crude material 133 (10 g, 29.94 mmol) and imidazole (12.2 g, 179.64 mmol) in dry DMF (250 mL) was added dropwise TBDMSCl (13.5 g, 89.82 mmol) was added. After stirring at room temperature for 20 h, the reaction was quenched by the addition of ice-cold 1 M aqueous H₃PO₄ (200 mL), and extracted with Et₂O (300 mL). The organic phase was washed with H₂O (2 × 100 mL) and brine (100 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to afford <i>tert</i>-butyldimethylsilyl 3-<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy-4,5-(diphenylmethylenedioxy)-benzoate as a white solid, which was engaged in the next step without further purification. A solution of this compound in a 3:1:1 mixture of AcOH/THF/H₂O (240 mL) was stirred at room temperature for 6 h, after which time powdered NaHCO₃ (50 g) was added in one portion. The reaction mixture was then diluted with H₂O (80 mL), and extracted with EtOAc (250 mL). The organic layer was washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to yield gallic acid 19 as a white solid (12 g, 90% over two steps), which was used without further purification.	
mp 203-205 °C (lit.⁷⁷ 202-204 °C) IR (neat) 3151, 1694, 1164 cm⁻¹ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.21 (s, 6H), 1.02 (s, 9H), 7.31-7.60 (m, 12H) ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 171.5, 148.6, 142.1, 139.7, 138.6, 129.2, 128.3, 126.2, 123.4, 119.2, 118.2, 104.4, 25.5, 18.3, -4.5 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 447 [M-H]⁻ (100).	

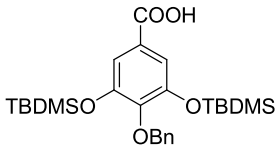
149 <i>Tert</i>-butyldimethylsilyl 3,4,5-tris(<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)benzoate	
	$C_{31}H_{62}O_5Si_4$ MW = 627 g.mol⁻¹ CAS: [185462-50-4] Aspect: white amorphous solid
To a stirred solution of commercially available gallic acid (1, 1.0 g, 5.88 mmol) in dry DMF (50 mL) was added imidazole (4.0 g, 58.8 mmol) and <i>tert</i>-butyldimethylsilyl chloride (4.9 g, 32.67 mmol). After stirring for 24 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with Et₂O (200 mL), and the organic phase was washed with H₂O (2 × 100 mL), and brine (100 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to afford <i>tert</i>-butyldimethylsilyl 3,4,5-tris(<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)benzoate as a white amorphous solid (3.5 g, 95%).	
mp 85-86 °C (lit.⁷⁹ 83-84 °C) IR (neat) 1259, 1089 cm⁻¹ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.14 (s, 6H), 0.24 (s, 12H), 0.36 (s, 6H), 0.95 (s, 18H), 0.99 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 7.22 (s, 2H) ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 166.3, 148.3, 143.2, 123.3, 115.9, 26.2, 26.1, 25.6, 18.8, 18.5, 17.7, -3.6, -3.9, -4.8 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 628 [M+H]⁺ (100).	

<u>150</u>	
3,4,5-Tris(tert-butyldimethylsilyloxy)benzoic acid	
	$C_{25}H_{48}O_5Si_3$ MW = 512 g.mol ⁻¹ CAS: [121056-98-2] Aspect: white powder
To a stirred solution of this crude material 149 (3.0 g, 4.78 mmol) in THF (25 mL) was added a 3:1 mixture of AcOH/H₂O (125 mL). After stirring for 24 h at room temperature, the reaction mixture was poured over ice-cold H₂O (400 mL), and extracted with EtOAc (3 × 250 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2 × 200 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give gallic acid 150 as white powder (2.3 g, 94%).	
mp 222 °C (lit.⁷⁹ 223-224 °C) IR (neat) 3400, 1689, 1259, 1095 cm⁻¹ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.15 (s, 6H), 0.25 (s, 12H), 0.95 (s, 18H), 0.99 (s, 9H), 7.28 (s, 2H) ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 171.9, 148.4, 143.9, 121.4, 116.1, 26.2, 26.1, 18.8, 18.5, -3.6, -3.9 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 513 [M+H]⁺ (100).	

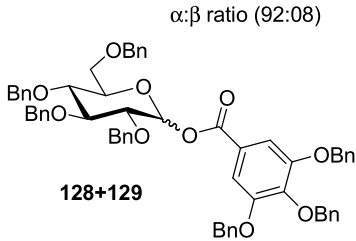
145 Methyl 3,4,5-triacetoxybenzoate	
	$C_{14}H_{14}O_8$ MW = 310 g.mol⁻¹ CAS: [20189-90-6] Aspect: white prisms
To a stirred solution of commercially available methyl gallate (13, 5.0 g, 27.17 mmol) in pyridine (25 mL) was added dropwise acetic anhydride (10.2 mL, 108.68 mol). After stirring for 16 h at room temperature, the reaction mixture was poured over a 10% aqueous HCl solution in brine (100 mL), and extracted with EtOAc (3 x 75 mL). The combined organic extracts were then washed with 10% aqueous NaHCO₃ until pH 8, and brine (75 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to afford a colorless oily residue, which was crystallized from EtOH to furnish pure methyl 3,4,5-triacetoxybenzoate as white prisms (6.32 g, 75%).	
mp 127 °C (lit.⁷⁸ 126.5-128 °C) IR (neat) 1783, 1720, 1430, 1370, 1325, 1166 cm⁻¹ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.22 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.76 (s, 2H) ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 167.4, 166.2, 164.6, 143.2, 138.4, 127.9, 121.9, 52.3, 20.2, 19.8 ESIMS m/z (rel intensity) 333 [M+Na]⁺ (100).	

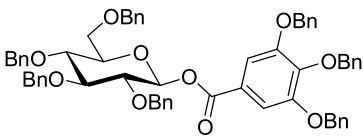
<u>146</u> Methyl 3,5-diacetoxy-4-(benzyloxy)benzoate	
	$C_{19}H_{18}O_7$ MW = 358 g.mol ⁻¹ CAS: [102019-30-7] Aspect: white solid
To a stirred solution of this material 145 (5.0 g, 16.13 mmol) in acetone (200 mL) was added powdered K₂CO₃ (6.68 g, 48.39 mmol), KI (400 mg, 2.41 mmol), and BnCl (3.7 mL, 32.26 mmol). The resulting suspension was refluxed for 18 h, after which time it was allowed to cool down to room temperature, poured over H₂O (200 mL), and extracted with Et₂O (3 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (3 x 200 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give a syrupy residue, which was crystallized from EtOH to yield methyl 3,5-diacetoxy-4-(benzyloxy)benzoate as a white solid (5.0 g, 87%).	
mp 94 °C (lit.⁷⁸ 94-96 °C) IR (neat) 1776, 1722, 1499, 1435, 1374, 1325, 1183, 1041 cm⁻¹ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.19 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 7.32-7.36 (m, 5H), 7.69 (s, 2H) ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 168.4, 165.1, 147.3, 144.0, 136.5, 128.4, 128.2, 127.5, 125.5, 122.5, 75.6, 52.3, 20.5 ESIMS m/z (rel intensity) 381 [M+Na]⁺ (100).	

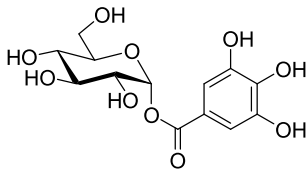
<u>147</u> 4-<i>O</i>-benzylgallic acid	
	$C_{14}H_{12}O_5$ MW = 260 g.mol⁻¹ CAS: [100622-15-9] Aspect: orange amorphous powder
To a stirred solution of this material 146 (4.0 g, 11.17 mmol) in a 1:1 mixture of THF/H₂O (100 mL) was added KOH (12.5 g, 223.4 mmol), and the resulting mixture was heated at 50 °C for 24 h. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was diluted with H₂O (100 mL), and washed with EtOAc (150 mL) to discard the excess of THF. The aqueous layer was treated with 1M aqueous HCl until pH 1, and then extracted with EtOAc (3 x 150 mL). The combined organic extracts were washed with brine (150 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give 4-<i>O</i>-benzylgallic acid as an orange amorphous powder (2.5 g, 86%), which was used without purification.	
mp 170 °C (lit.⁹³ 170 °C [recryst. from MeOH]) IR (neat) 3305, 1691, 1599, 1456, 1344, 1265, 1181, 1055 cm⁻¹ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.20 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.28-7.54 (m, 5H), 8.38 (bs, 2H) ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 167.8, 151.2, 138.9, 138.5, 129.2, 128.9, 128.7, 126.6, 110.2, 74.5 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 283 [M+Na]⁺ (60).	

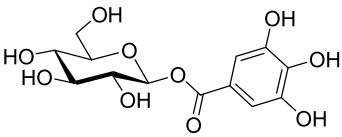
148 4-Benzyloxy-3,5-bis(tert-butyldimethylsilyloxy)benzoic acid	
	$C_{26}H_{40}O_5Si_2$ MW = 488 g.mol⁻¹ CAS: new compound Aspect: pale yellow solid
To a stirred solution of this crude material 147 (2.0 g, 7.69 mmol) and imidazole (2.6 g, 38.45 mmol) in dry DMF (30 mL) was added <i>tert</i>-butyldimethylsilyl chloride (3.8 g, 25.38 mmol). After stirring for 24 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with Et₂O (300 mL). The phases were separated, and the organic layer was washed with a 1:1 mixture of H₂O/brine (8 x 200 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to afford <i>tert</i>-butyldimethylsilyl 4-benzyloxy-3,5-bis(<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)benzoate as an orange oil. To a stirred solution of this crude material in THF (30 mL) was added a 3:1 mixture of AcOH/H₂O (160 mL). After stirring for 18 h at room temperature, the reaction mixture was treated by slow addition of powdered NaHCO₃ (5 g), and was stirred for 10 min at room temperature, after which time H₂O (50 mL) was added with caution, and the resulting aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with H₂O until pH 5-6, then washed with brine (200 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give crude gallic acid 125 as an orange oil. Further crystallization from MeOH furnished pure 125 as a pale yellow solid (3.5 g, 93%). M.p. 155 °C (recryst. from MeOH).	
mp 155 °C (recryst. from MeOH) IR (neat) 3341, 1584, 1421, 1366, 1259, 1101 cm⁻¹ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.18 (s, 12H), 0.97 (s, 18H), 5.07 (s, 2H), 7.28-7.43 (m, 7H) ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 171.7, 149.7, 146.9, 137.5, 128.1, 127.8, 127.6, 124.2, 116.5, 74.2, 25.7, 18.3, -4.5 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 511 [M+Na]⁺ (100).	

E. Synthesis of α - and β -glucogallins

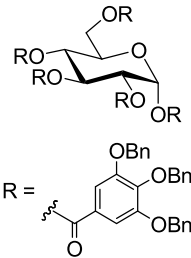
128 + 129 2,3,4,6-Tetra-<i>O</i>-benzyl-1-(3',4',5'-tri-<i>O</i>-benzyl-galloyl)-α-D-glucopyranose + 2,3,4,6-Tetra-<i>O</i>-benzyl-1-(3',4',5'-tri-<i>O</i>-benzyl-galloyl)-β-D-glucopyranose	
 $\alpha:\beta$ ratio (92:08) 128+129	$C_{62}H_{58}O_{10}$ MW = 963 g.mol⁻¹ CAS: new compound Aspect: white solid
Anhydrous 2,3,4,6-tetra-<i>O</i>-benzyl-D-glucopyranose (126, 0.108 g, 0.6 mmol) was suspended in CH₃CN (100 mL) under an argon atmosphere. 3,4,5-tribenzyloxybenzoyl chloride (116, 850 mg, 1.85 mmol) and DMAP (226 mg, 1.85 mmol) were added, and the resulting suspension was stirred at room temperature. After 24 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (5 mL) and brine (5 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was filtered through a layer of silica gel (1 g, 1.2 cm thick), and the silica gel was washed with CH₂Cl₂ (200 mL). The filtrates were evaporated to give 128+129 as a white solid mixture [1.77 g, 96%, $\alpha:\beta$ ratio (92:08)].	
mp 86-88 °C UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (log ϵ) 243 (4.32), 268 (4.67) nm IR (neat) 3088, 3035, 2931, 2926, 2869, 1728, 1585, 1500, 1429, 1332, 1194 cm⁻¹ ¹H NMR [CDCl₃, 300 MHz] δ 3.58-4.10 (m, 6H), 4.57-5.29 (m, 15H), 5.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.28-7.55 (m, 35H) ¹³C NMR [CDCl₃, 75.5 MHz] δ 164.5, 152.5, 152.4, 142.9, 138.5, 138.1, 137.7, 137.6, 137.3, 136.5, 136.5, 128.6, 128.5, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.4, 124.6, 109.6, 90.7, 81.7, 78.9, 77.4, 75.6, 76.5, 75.5, 75.3, 75.1, 73.5, 73.0, 72.9, 71.2, 68.0 ESIMS m/z (rel intensity) 986 [M+Na]⁺ (85).	

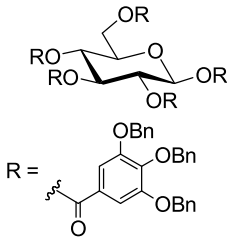
129	
2,3,4,6-Tetra-<i>O</i>-benzyl-1-(3',4',5'-tri-<i>O</i>-benzyl-galloyl)-β-D-glucopyranose	
	$C_{62}H_{58}O_{10}$ MW = 963 g.mol ⁻¹ CAS: [106822-42-8] Aspect: white solid
A suspension of anhydrous 2,3,4,6-tetra-<i>O</i>-benzyl-D-glucopyranose (126, 1 g, 1.85 mmol), 3,4,5-tribenzyloxy-benzoyl chloride (116) (850 mg, 1.85 mmol) and TMEDA (0.28 mL, 1.85 mmol) in dry CH₂Cl₂ (100 mL) was refluxed for 48 h. The mixture was then cooled to room temperature and the urea by product was discarded by filtration. The filtrate was evaporated and the resulting oily was diluted with EtOAc (150 mL). This organic solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (50 mL) and brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/toluene, 3:1) to afford the product as a white solid mixture of 128 and 129 [1.6 g, 86%, α:β ratio (08:92)]. The product 129 was precipitated by adding EtOH (250 mL). The solid was filtered and washed with EtOH to give pure 129 (1.4 g, 79%).	
mp 103-104 °C (lit.⁷⁰ 102-104 °C) [α]²⁰_D -20 (<i>c</i> 1, CH₂Cl₂) [lit.⁷⁰ [α]²⁰_D -27.5 (<i>c</i> 5.2, CHCl₃)] UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (log ϵ) 233 (4.81), 278 (4.61) nm IR (neat) 3089, 3029, 2934, 2929, 2868, 1728, 1585, 1500, 1429, 1334, 1196 cm⁻¹ ¹H NMR [CDCl₃, 300 MHz] δ 3.69-3.94 (m, 6H), 4.52-5.25 (m, 15H), 5.92 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.27-7.48 (m, 35H) ¹³C NMR [CDCl₃, 75.5 MHz] δ 164.3, 152.5, 142.8, 138.3, 137.9, 137.8, 137.7, 137.3, 136.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3, 124.2, 109.5, 94.7, 84.8, 80.9, 75.6, 75.5, 75.0, 74.9, 73.5, 71.2, 68.0 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 986 [M+Na]⁺ (100).	

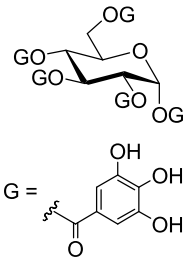
3a 1-O-galloyl-α-D-glucopyranose (α-glucogallin)	
	$C_{13}H_{16}O_{10}$ MW = 332 g.mol ⁻¹ CAS: [13405-60-2] Aspect: beige solid
Pearlman's catalyst [20%Pd(OH)₂] (89 mg) was added to a solution of 128 + 129 (300 mg, 0.31 mmol) in dry THF (20 mL) under an argon atmosphere which was then replaced by a balloon filled with hydrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was then filtered through a Celite pad, and the filtrate was evaporated to give crude α-glucogallin (3a), which was then purified by preparative gel chromatography on Sephadex[®] LH-20 (<i>ca.</i> 15 g), packing with pure MeOH and eluting with pure H₂O (<i>ca.</i> 100 mL) followed by H₂O/MeOH (1:1, <i>ca.</i> 50 mL) and pure MeOH (<i>ca.</i> 150 mL), was obtained pure α-glucogallin (3a) as a beige solid (90 mg, 87%).	
mp 172-174 °C (lit.⁷⁰ 171-173 °C) [α]²⁰_D +71 (<i>c</i> 0.50, MeOH) [lit.⁷⁰ [α]²⁵_D +75.6 (<i>c</i> 3.1, MeOH)] UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 254 (2.64), 279 (2.83) nm IR (neat) 2864, 1726, 1332, 1182 cm⁻¹ ¹H NMR [acetone-<i>d</i>₆, 300 MHz] δ 3.49-3.91 (m, 13H), 6.19 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H) 7.12 (s, 2H) ¹³C NMR [acetone-<i>d</i>₆, 75.5 MHz] δ 166.0, 145.9, 139.3, 120.7, 109.9, 93.1, 75.4, 74.3, 71.7, 70.3, 61.6 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 355 [M+Na]⁺ (100).	

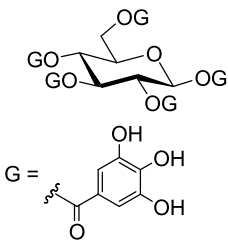
<u>3b</u> 1-O-galloyl-β-D-glucopyranose (β-glucogallin)	
	$C_{13}H_{16}O_{10}$ MW = 332 g.mol ⁻¹ CAS: [13405-60-2] Aspect: beige solid
Pearlman's catalyst [20%Pd(OH)₂] (46 mg) was added to a solution of 129 (150 mg, 0.26 mmol) in dry THF (20 mL) under an argon atmosphere which was then replaced by a balloon filled with hydrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was then filtered through a Celite pad, and the filtrate was evaporated to give pure β-glucogallin (3) (51 mg, 96%) as a beige solid.	
mp 204-205 °C (lit.⁷⁰ 207 °C) [α]²⁰_D -23.3 (<i>c</i> 0.30, MeOH) [lit.⁷⁰ [α]²⁵_D -24.5 (<i>c</i> 1.75, H₂O)] UV (MeOH) λ_{max} (log ε) 252 (2.46), 280 (2.83) nm IR (neat) 2868, 1728, 1335, 1192 cm⁻¹ ¹H NMR [acetone-<i>d</i>₆, 300 MHz] δ 3.22-3.79 (m, 13H), 5.58 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H) ¹³C NMR [CD₃OD, 75.5 MHz] δ 167.0, 146.4, 140.5, 120.5, 110.5, 95.8, 78.7, 78.1, 74.0, 71.0, 62.2 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 355 [M+Na]⁺ (100).	

F. Synthesis of α - and β -PGG

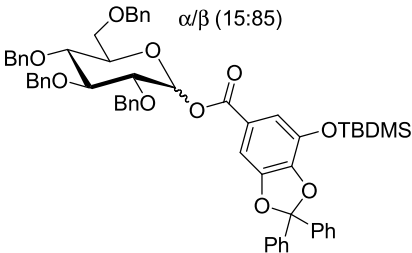
130 1,2,3,4,6 –Pentakis-<i>O</i>-(3',4',5'-tri-<i>O</i>-benzylgalloyl)-α-D-glucopyranose	
	$C_{146}H_{122}O_{26}$ MW = 2292 g.mol ⁻¹ CAS: [70424-95-2] Aspect: white solid
The anhydrous D-(+)-glucose (129, 0.108 g, 0.6 mmol) was suspended in CH₃CN (100 mL) under an argon atmosphere. 3,4,5-tribenzyloxybenzoyl chloride (22, 1.38 g, 3 mmol) and DMAP (0.366 mg, 3 mmol) were added, and the resulting suspension was stirred at room temperature. After 24 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (5 mL) and brine (5 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was filtered through a layer of silica gel (1 g, 1.2 cm thick). And the silica gel was washed with CH₂Cl₂ (100 mL). The filtrate was evaporated to give 130 as a white solid (1.4 g, 99%).	
mp 73 °C (lit.⁷⁵ 71.5-72.5 °C) [α]²⁰_D +39.7 (<i>c</i> 0.5, CH₂Cl₂) [lit.⁷⁵ [α]²⁰_D +38.9 (<i>c</i> 0.5, CH₂Cl₂)] UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (log ϵ) 203 (4.42), 278 (4.79) nm IR (neat) 3061, 3029, 2958, 2929, 2867, 1728, 1584, 1500, 1429, 1336, 1196 cm⁻¹ ¹H NMR [CDCl₃, 300 MHz] δ 4.50 (dd, <i>J</i> = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 4.74-4.94 (m, 1H), 4.98-5.28 (m, 31 H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 3.0, 9.0 Hz, 1 H), 5.93 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 6.52 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.0 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.28-7.64 (m, 85H) ¹³C NMR [CDCl₃, 75.5 MHz] δ 165.8, 165.5, 165.1, 164.8, 163.9, 152.6, 152.5, 152.5, 152.4, 143.4, 143.2, 143.1, 143.0, 142.6, 137.2, 136.5, 136.3, 136.2, 136.2, 136.1, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4, 124.4, 123.7, 123.6, 123.6, 123.4, 109.4, 109.3, 109.1, 109.1, 109.0, 90.2, 75.1, 75.0, 75.0, 71.2, 71.0, 70.9, 70.9, 70.7, 70.6, 69.6, 62.8 MS (MALDI-TOF) <i>m/z</i> 2315 [M+Na]⁺ (100).	

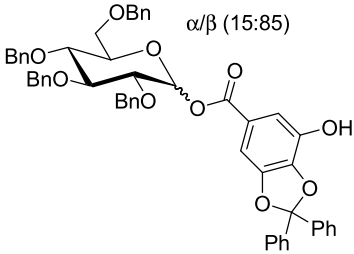
131	
1,2,3,4,6 –Pentakis- <i>O</i> -(3',4',5'-tri- <i>O</i> -benzylgalloyl)- β -D-glucopyranose	
	$C_{146}H_{122}O_{26}$ MW = 2292,52 g.mol ⁻¹ CAS: [122625-60-9] Aspect: white solid
A suspension of anhydrous D-(+)-glucose (129, 0.10 g, 0.55 mmol), 3,4,5-tribenzyloxybenzoyl chloride (22, 2.02 g, 4.4 mmol) and TMEDA (0.8 mL, 4.4 mmol) were added in dry CH₂Cl₂ (200 mL) was refluxed for 48 h. After the mixture was cooled to room temperature, the urea by product was discarded by filtration. The filtrate was evaporated and the resulting oily was diluted with EtOAc (150 mL). The organic solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (50 mL) and brine (50 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/toluene, 3:1) to afford the product as a white solid of 127 (1.2 g, 95%).	
mp 73 °C (lit.⁷⁵ 72-73 °C) [α]²⁰_D -0.9 (<i>c</i> 0.5, CH₂Cl₂) [lit.⁷⁵ [α]²⁰_D -1.0 (<i>c</i> 0.4, CH₂Cl₂)] UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (log ϵ) 233 (4.72), 276 (4.69) nm IR (neat) 3089, 3029, 2934, 2929, 2868, 1728, 1585, 1500, 1429, 1334, 1196 cm⁻¹ ¹H NMR [CDCl₃, 300 MHz] δ 4.56-4.66 (m, 1H), 4.95-5.31(m, 31H,), 5.93 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 6.03 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 6.26 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.62 (m, 85H) ¹³C NMR [CDCl₃, 75.5 MHz] δ 166.5, 166.4, 164.9, 164.9, 164.1, 152.7, 152.5, 152.4, 143.9, 143.1, 143.1, 143.0, 142.5, 137.4, 137.3, 137.2, 137.2, 137.1, 136.6, 136.4, 136.6, 136.2, 128.5, 128.4, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.4, 124.4, 123.6, 123.4, 109.3, 109.3, 109.2, 109.1, 109.0, 92.9, 75.1, 75.0, 73.2, 71.3, 71.0, 70.1, 69.7, 63.0 MS (MALDI) <i>m/z</i> 2315 [M+Na]⁺ (100).	

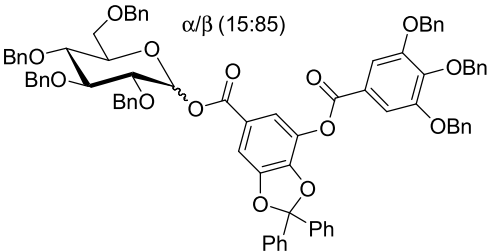
4a 1,2,3,4,6-Penta-O-galloyl-α-D-glucopyranose (α-PGG)	
	$C_{41}H_{32}O_{26}$ MW = 940 g.mol ⁻¹ CAS: [70470-10-9] Aspect: beige amorphous solid
10% Pd/C (144 mg) was added to a solution of 130 (1.5 g, 0.65 mmol) in THF (50 mL) under an argon atmosphere which was then replaced by a balloon filled with hydrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was then filtered through a Celite pad and the filtrate was evaporated to afford pure α-PGG (4a) as a beige amorphous solid (564 mg, 92%).	
mp 202 °C (lit.⁷⁵ dec. > 210 °C) [α]²⁰_D +61 (<i>c</i> 0.5, acetone) [lit.⁷⁵ [α]²⁰_D +63 (<i>c</i> 0.4, acetone)] UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 240 (4.81), 280 (4.91) nm IR (neat) 3417, 2961, 2925, 1703, 1720, 1685, 1610, 1551, 1536, 1321, 1200 cm⁻¹ ¹H NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 4.56-4.68 (m, 2H), 5.46 (dd, <i>J</i> = 3.8 Hz, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1 H), 5.78 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 6.20 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H), 6.67 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1 H), 6.97 (1s, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.14 (s, 2H) and 7.24 (s, 2H) ¹³C NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 166.8, 166.2, 166.1, 165.2, 146.2, 146.0, 145.9, 145.9, 145.8, 140.6, 140.1, 140.0, 139.8, 139.3, 120.4, 119.4, 119.2, 119.1, 119.0, 110.0, 109.9, 109.8, 90.0, 71.3, 71.2, 70.8, 68.7, 62.4 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 963 [M+Na]⁺ (100).	

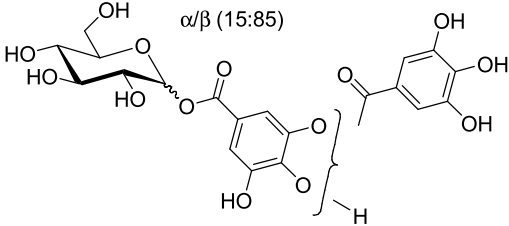
<u>4b</u> 1,2,3,4,6-Penta-<i>O</i>-galloyl-β-D-glucopyranose (β-PGG)	
	$C_{41}H_{32}O_{26}$ MW = 940 g.mol ⁻¹ CAS: [14937-32-7] Aspect: beige amorphous solid
10% Pd/C (144 mg) was added to a solution of the 131 (1.5 g, 0.65 mmol) in THF (50 mL) under an argon atmosphere which was then replaced by a balloon filled with hydrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was then filtered through a Celite pad and the filtrate was evaporated to afford pure β-PGG (4b) as a beige amorphous solid (360 mg, 86%).	
mp 204 °C (lit.⁷⁵ dec. > 250 °C) $[\alpha]^{20}_D$ +16.1 (<i>c</i> = 0.5, acetone) [lit.⁷⁵ $[\alpha]^{20}_D$ +18.5 (<i>c</i> 0.4, acetone)] UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 249 (4.83), 289 (4.97) nm IR (neat) 3478, 2971, 2947, 1747, 1730, 1688, 1616, 1573, 1567, 1373, 1244 cm⁻¹ ¹H NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 4.36 (dd, <i>J</i> = 6, 12 Hz, 2H), 4.49-4.55 (m, 2H), 5.54-5.66 (m, 2H), 5.97 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 6.3 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.14 (s, 2 H) ¹³C NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 166.3, 165.9, 165.7, 165.6, 164.9, 146.1, 146.0, 145.9, 145.8, 139.8, 139.4, 139.3, 139.1, 139.0, 121.4, 120.6, 120.5, 120.4, 119.8, 110.3, 110.2, 110.1, 110.0, 93.3, 73.9, 73.2, 71.7, 69.2, 62.7 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 963 [M+Na]⁺ (100).	

G. Synthesis of 1-O-digalloyl-D-glucopyranose

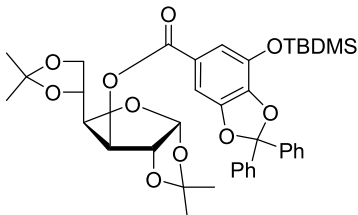
135	
2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -benzyl-1-(3'-tert-butyldimethylsilyloxy-4',5'-diphenylmethylenedioxy)-D-glucopyranose	
	$C_{60}H_{62}O_{10}$ MW = 971 g.mol ⁻¹ CAS: new compound Aspect: colorless oil
Anhydrous 2,3,4,6-tetra-<i>O</i>-benzyl-D-glucopyranose (126, 500 mg, 0.92 mmol) was suspended in CH₂Cl₂ (70 mL) under an argon atmosphere. 3-tert-butyldimethylsilyloxy-4,5-(diphenylmethylenedioxy)benzoic acid (19, 850 mg, 1.85 mmol), EDCI (443 mg, 2.31 mmol) and DMAP (395.5 mg, 3.23 mmol) were added, and the resulting suspension was stirred at room temperature. After 24 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (5 mL) and brine (5 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to afford the product as a colorless oil 133 mixture [700 mg, 78%, α:β ratio (15:85)].	
[α]²⁰_D -12.6 (<i>c</i> = 0.5, CH₂Cl₂) IR (neat) 3871, 3792, 3194, 2982, 2846, 2882, 1763, 1758, 1619, 1388, 1363 cm⁻¹ ¹H NMR [CDCl₃, 300 MHz] δ 0.36 (s, 6H), 1.18 (s, 9H), 3.82-4.03 (m, 6H), 4.62-5.13 (m, 7H), 6.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.32-7.79 (m, 32H) ¹³C NMR [CDCl₃, 75.5 MHz] δ 164.0, 148.4, 141.8, 139.6, 139.5, 138.5, 138.3, 137.9, 137.7, 137.6, 129.1, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 126.0, 126.0, 123.0, 119.0, 118.1, 104.2, 94.5, 84.7, 80.8, 77.4, 75.4, 74.8, 74.7, 73.3, 67.9, 25.4, 18.11, -4.61 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 994 [M+Na]⁺ (100). HRMS (ESI) calcd for C₆₀H₆₂O₁₀NaSi 993.4004, found 993.4023.	

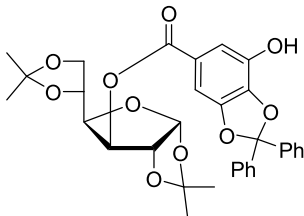
<u>136</u> 2,3,4,6-Tetra-<i>O</i>-benzyl-1-(3'-hydroxy-4',5'-diphenylmethylenedioxy)-D-glucopyranose	
 α/β (15:85)	$C_{54}H_{48}O_{10}$ MW = 856 g.mol⁻¹ CAS: new compound Aspect: white solid
To a stirred solution of this material 135 (400 mg, 0.41 mmol) in THF (30 mL) was added TBAF (0.62 mL, 0.61 mmol) at room temperature. After 6 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (6 mL) and brine (6 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to afford the product as a white solid 136 mixture [315 mg, 90%, α/β ratio (15:85)].	
mp 130-131 °C $[\alpha]^{20}_D$ -15.6 (<i>c</i> = 0.5, CH₂Cl₂) IR (neat) 3881, 3763, 3125, 2989, 2866, 2812, 1769, 1755, 1616, 1381, 1362 cm⁻¹ ¹H NMR [CDCl₃, 300 MHz] δ 3.79-4.57 (m, 6H), 4.63-5.14 (m, 7H), 5.94 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 7.32-7.79 (m, 32H) ¹³C NMR [CDCl₃, 75.5 MHz] δ 164.2, 148.0, 139.8, 139.6, 139.5, 138.5, 138.3, 137.9, 137.7, 137.6, 129.1, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 126.0, 126.0, 123.0, 119.0, 118.1, 104.2, 94.5, 84.7, 80.8, 77.4, 75.4, 74.8, 74.8, 73.4, 67.7 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 879 [M+Na]⁺ (100), 1736 [2M+H]⁺ (30). HRMS (ESI) calcd for C₅₄H₄₈O₁₀Na 879.3139, found 879.3133.	

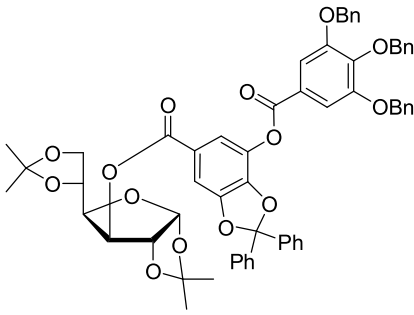
137 2,3,4,6-Tetra-<i>O</i>-benzyl-1-[3' (3'',4'',5''-tribenzyloxygalloyl)-4',5'-diphenylmethylenedioxy]-D-glucopyranose	
	$C_{82}H_{70}O_{14}$ MW = 1279 g.mol ⁻¹ CAS: new compound Aspect: white solid
The material 136 (250 mg, 0.29 mmol) was suspended in CH₂Cl₂ (30 mL) under an argon atmosphere. 3,4,5-tribenzyloxybenzoic acid (22a, 193 mg, 0.43 mmol), EDCI (84 mg, 0.43 mmol) and DMAP (54 mg, 0.43 mmol) were added, and the resulting suspension was stirred at room temperature. After 24 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (2.5 mL) and brine (2.5 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to give the product as a white solid 137 mixture [365 mg, 98%, α:β ratio (15:85)].	
mp 158-159 °C [α]²⁰_D -18.9 (<i>c</i> = 0.5, CH₂Cl₂) IR (neat) 3876, 3754, 3189, 2977, 2867, 2876, 1759, 1747, 1623, 1399, 1343 cm⁻¹ ¹H NMR [CDCl₃, 300 MHz] δ 3.87-4.12 (m, 7H), 4.67-5.41 (m, 17H), 6.17 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 7.31-7.64 (m, 58H) ¹³C NMR [CDCl₃, 75.5 MHz] δ 163.4, 163.3, 162.8, 162.7, 152.5, 148.7, 143.2, 143.0, 138.8, 138.7, 138.4, 138.2, 137.7, 137.5, 137.4, 137.1, 136.2, 132.7, 132.6, 129.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 123.6, 123.2, 119.9, 119.8, 109.7, 107.7, 94.4, 84.7, 80.4, 77.4, 75.3, 74.9, 74.6, 73.3, 73.2, 70.9, 67.9 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 1280 [M+H]⁺ (100).	

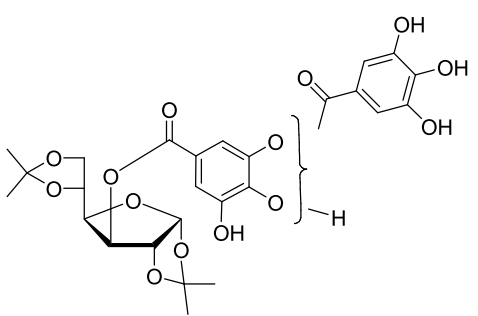
138 1-O-digalloyl-D-glucopyranose	
	$C_{20}H_{20}O_{14}$ MW = 484 g.mol ⁻¹ CAS: new compound Aspect: beige solid
Pearlman's catalyst [20%Pd(OH)₂] (35 mg) was added to a solution of 137 (150 mg, 0.26 mmol) in dry THF (20 mL) under an argon atmosphere which was then replaced by a balloon filled with hydrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was then filtered through a Celite pad, and the filtrate was evaporated to give 136 mixture [45 mg, 75%, α:β ratio (15:85)] as a beige solid.	
mp 160-163 °C [α]²⁰_D -30.3 (<i>c</i> 1, acetone) IR (neat) 3018, 1758, 1435, 1162 cm⁻¹ ¹H NMR [acetone-<i>d</i>₆, 300 MHz] δ 3.43-3.93 (m, 17H), 5.66 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.13-7.47 (m, 4H) ¹³C NMR [acetone-<i>d</i>₆, 75.5 MHz] δ 165.7, 165.5, 165.2, 164.6, 151.2, 146.8, 145.9, 145.8, 144.2, 142.0, 139.5, 139.4, 129.3, 129.0, 126.6, 120.0, 119.8, 117.4, 108.8, 103.4, 103.3, 102.6, 95.5, 78.0, 77.9, 76.9, 73.1, 70.3, 70.2, 61.7 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 507 [M+Na]⁺ (40) HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₀O₁₄Na 507.0745, found 507.0758.	

H. Synthesis of 3-*O*-digalloyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose

141 3-(3'-<i>Tert</i>-butyldimethylsilyloxy-4',5'-diphenylmethylenedioxy)-1,2:5,6-di-<i>O</i>-isopropylidène-α-D-glucofuranose	
	$C_{38}H_{46}O_{10}Si$ MW = 690 g.mol⁻¹ CAS: new compound Aspect: white solid
Anhydrous 1,2:5,6-di-<i>O</i>-isopropylidène-α-D-glucofuranose (140, 250 mg, 0.96 mmol) was suspended in CH₂Cl₂ (70 mL) under an argon atmosphere. 3-<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy-4,5-(diphenylmethylenedioxy)benzoic acid (19, 646 mg, 1.44 mmol), EDCI (460 mg, 2.40 mmol) and DMAP (410.5 mg, 3.36 mmol) were added, and the resulting suspension was stirred at room temperature. After 24 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (5 mL) and brine (5 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to afford 137 as a white solid (480 mg, 73%).	
mp 91-92 °C [α]²⁰_D -12.0 (<i>c</i> = 0.5, CH₂Cl₂) IR (neat) 2956, 2896, 2868, 1730, 1604, 1385, 1317 cm⁻¹ ¹H NMR [CDCl₃, 300 MHz] δ 0.2 (s, 6H), 1.02 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.11 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 4.34 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1 H), 4.6 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.43 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.23-7.59 (m, 12H) ¹³C NMR [CDCl₃, 75.5 MHz] δ 164.4, 148.5, 141.8, 139.6, 139.5, 138.6, 129.3, 129.2, 128.3, 128.2, 126.1, 126.0, 123.2, 118.7, 118.3, 112.2, 109.3, 105.0, 103.7, 83.3, 79.9, 77.4, 76.5, 72.5, 67.1, 26.8, 26.7, 26.1, 25.4, 25.1, 18.2, -4.5 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 713 [M+Na]⁺ (100). HRMS (ESI) calcd for C₆₀H₆₂O₁₀NaSi 993.4004, found 993.4023.	

<u>142</u> 3-(3'-Hydroxy-4',5'-diphenylmethylenedioxy)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose	
	$C_{32}H_{32}O_{10}$ MW = 576 g.mol⁻¹ CAS: new compound Aspect: white solid
To a stirred solution of this material 141 (400 mg, 0.58 mmol) in THF (30 mL) was added TBAF (0.7 mL, 0.7 mmol) at room temperature. After 6 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (6 mL) and brine (6 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to afford the product as a white solid 142 (310 mg, 93%).	
mp 129-130 °C [α]²⁰_D -14.5 (<i>c</i> = 0.5, CH₂Cl₂) IR (neat) 3331, 2937, 2896, 1743, 1611, 1385, 1330 cm⁻¹ ¹H NMR [CDCl₃, 300 MHz] δ 1.28 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 4.10-4.17 (m, 2H), 4.28-4.44 (m, 2H), 4.55 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.44 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.87 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.60 (m, 10H) ¹³C NMR [CDCl₃, 75.5 MHz] δ 164.3, 148.3, 139.3, 139.1, 138.5, 129.3, 128.3, 128.2, 128.2, 126.2, 123.1, 118.6, 113.8, 112.4, 109.8, 104.9, 103.0, 83.2, 79.7, 76.3, 72.3, 67.2, 26.7, 26.6, 26.0, 25.1 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 599 [M+Na]⁺ (100).	

143 3-[3'(3'',4'',5''-Tribenzyloxygalloyl)-4',5'-diphenylmethylenedioxy]-1,2:5,6-di-<i>O</i>-isopropylidène-α-D-glucofuranose	
	$C_{60}H_{54}O_{14}$ MW = 999 g.mol⁻¹ CAS: new compound Aspect: white solid
The material 142 (250 mg, 0.43 mmol) was suspended in CH₂Cl₂ (50 mL) under an argon atmosphere. 3,4,5-tribenzyloxybenzoic acid (22a, 284 mg, 0.64 mmol), EDCI (206 mg, 1.07 mmol) and DMAP (184 mg, 1.50 mmol) were added, and the resulting suspension was stirred at room temperature. After 24 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (2.5 mL) and brine (2.5 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to give the product as a white solid 143 (480 mg, 93%)	
mp 113-112 °C [α]_D²⁰ -18.3 (<i>c</i> = 0.5, CH₂Cl₂) IR (neat) 3757, 3742, 2936, 2894, 1880, 1810, 1541, 1430 cm⁻¹ ¹H NMR [CDCl₃, 300 MHz] δ 1.32 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 4.13 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.22 (s, 4H), 5.52 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.29-7.61 (m, 29H) ¹³C NMR [CDCl₃, 75.5 MHz] δ 163.8, 163.0, 152.6, 148.9, 143.4, 143.3, 138.9, 138.8, 137.2, 136.4, 132.8, 129.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.5, 126.4, 126.3, 123.5, 123.3, 119.9, 119.5, 112.3, 112.3, 109.9, 109.3, 107.6, 105.0, 83.3, 79.8, 77.4, 76.5, 75.1, 72.4, 71.3, 67.1, 26.8, 26.6, 26.1, 25.2 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 1000 [M+H]⁺ (100).	

<u>144</u> 3-<i>O</i>-digalloyl-1,2:5,6-di-<i>O</i>-isopropylidène-α-D-glucofuranose	
	$C_{26}H_{28}O_{14}$ MW = 564 g.mol⁻¹ CAS: new compound Aspect: beige amorphous solid
<u>Via hydrogénolyse of 143:</u> 10% Pd/C (64 mg) was added to a solution of the 143 (300 mg, 0.3 mmol) in THF (30 mL) under an argon atmosphere which was then replaced by a balloon filled with hydrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was then filtered through a Celite pad and the filtrate was evaporated to afford 144 as a beige amorphous solid (140 mg, 84%). <u>Via desilylation of 152:</u> The material 152 (300 mg, 0.47 mmol) was suspended in CH₂Cl₂ (50 mL) under an argon atmosphere. 3,4,5-tris(tert-butyldimethylsilyloxy)benzoic acid (150, 264 mg, 0.51 mmol), EDCI (97 mg, 0.51 mmol) and DMAP (62 mg, 0.51 mmol) were added, and the resulting suspension was stirred at room temperature. After 24 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (2.5 mL) and brine (2.5 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to afford the penta-<i>O</i>-silylated 3-<i>O</i>-digalloyl-1,2:5,6-di-<i>O</i>-isopropylidène-α-D-glucofuranose as a white solid, which was engaged in the next step without further purification. To a stirred solution of the previous material (300 mg, 0.58 mmol) in THF (20 mL) was added TBAF (1.3 mL, 1.3 mmol) at room temperature. After 6 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (6 mL) and brine (6 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to afford the product 144 as a beige amorphous solid (80 mg, 65%).	
mp 230-231 °C	

$[\alpha]_D^{20}$ -20.1 ($c = 0.5$, acetone)

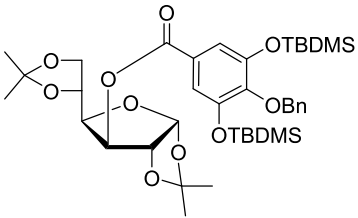
UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 279 (4.93), 289 (5.97) nm

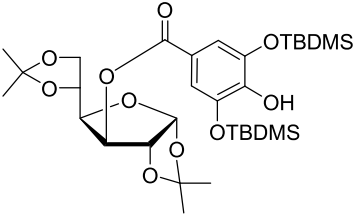
IR (neat) 3750, 3384, 2925, 2360, 1733, 1717, 1541, 1375 cm^{-1}

^1H NMR [acetone- d_6 /D $_2$ O (9:1), 300 MHz] δ 1.22 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 3.98-4.11 (m, 2H), 4.30-4.38 (m, 2H) 4.71 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.0 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)

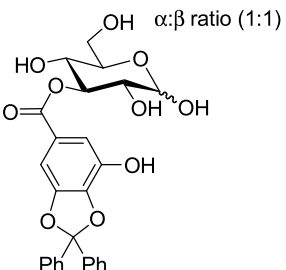
^{13}C NMR [acetone- d_6 /D $_2$ O (9:1), 75.5 MHz] δ 165.2, 165.1, 164.8, 164.1, 151.5, 147.0, 146.1, 143.9, 140, 139.9, 139.5, 139.3, 132.8, 128.2, 121.0, 120.6, 117.6, 114.6, 112.5, 110.7, 110.6, 109.9, 109.6, 106.1, 84.2, 84.1, 80.6, 80.5, 77.5, 77.3, 73.6, 73.5, 67.6, 27.0, 26.9, 26.3, 25.4

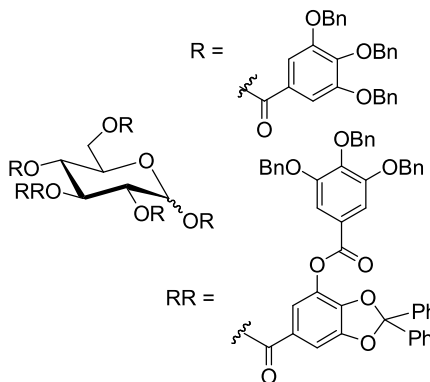
ESIMS m/z (rel intensity) 587 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

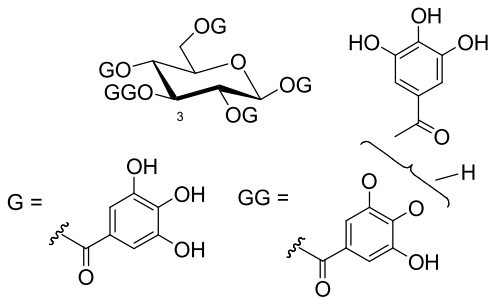
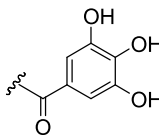
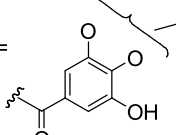
<u>151</u> 3-(4'-Benzyloxy-3',5'-bis(tert-butyldimethylsilyloxy)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose	
	$C_{38}H_{58}O_{10}Si_2$ MW = 731 g.mol⁻¹ CAS: new compound Aspect: white solid
Anhydrous 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose (140, 500 mg, 1.92 mmol) was suspended in CH₂Cl₂ (70 mL) under an argon atmosphere. 4-Benzyloxy-3,5-bis(tert-butyldimethylsilyloxy)benzoic acid (148, 948 mg, 2.11 mmol), EDCI (552 mg, 2.88 mmol) and DMAP (352 mg, 2.88 mmol) were added, and the resulting suspension was stirred at room temperature. After 24 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (5 mL) and brine (5 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to afford 151 as a white solid (1100 mg, 78%).	
mp 84-85 °C [α]²⁰_D -10.0 (<i>c</i> = 0.5, CH₂Cl₂) IR (neat) 2957, 2899, 2768, 1732, 1504, 1375, 1327 cm⁻¹ ¹H NMR [CDCl₃, 300 MHz] δ 0.18 (s, 12H), 0.97 (s, 18H), 1.28 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 4.10 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 4.34 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1 H), 4.6 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.43 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.27-7.41 (m, 6H) ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 754 [M+Na]⁺ (100).	

152 3-(4'-Hydroxy-3',5'-bis(tert-butyldimethylsilyloxy)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose	
	$C_{31}H_{52}O_{10}Si_2$ MW = 640 g.mol ⁻¹ CAS: new compound Aspect: beige amorphous solid
10% Pd/C (101 mg) was added to a solution of the 151 (700 mg, 0.96 mmol) in THF (50 mL) under an argon atmosphere which was then replaced by a balloon filled with hydrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was then filtered through a Celite pad and the filtrate was evaporated to afford 152 as a beige amorphous solid (140 mg, 84%).	
mp 81-82 °C [α]_D²⁰ -13.0 (<i>c</i> = 0.5, CH₂Cl₂) IR (neat) 2856, 2796, 2868, 1733, 1608, 1375, 1357 cm⁻¹ ¹H NMR [CDCl₃, 300 MHz] δ 0.19 (s, 12H), 0.96 (s, 18H), 1.22 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 4.11 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 4.34 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1 H), 4.6 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.43 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.86 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 2H) ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 663 [M+Na]⁺ (100).	

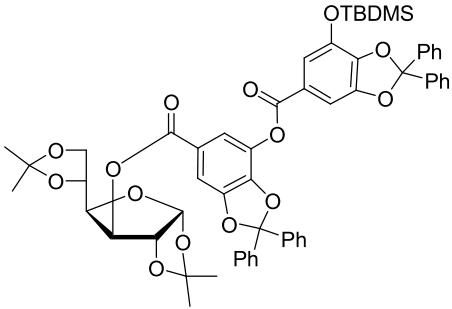
I. Synthesis of 3-O-digalloyl-1,2,4,6-tetra-O-galloyl- β -D-glucopyranose

<u>156</u> 3-(3'-Hydroxy-4',5'-diphenylmethylenedioxy)-α-D-glucopyranose	
 $\alpha:\beta$ ratio (1:1)	$C_{26}H_{24}O_{10}$ MW = 496 g.mol ⁻¹ CAS: new compound Aspect: white solid
A solution of glucofuranose 141 (800 mg, 1.16 mmol), was stirred for 6 h at room temperature in trifluoroacetic acid (8 mL). The solution was concentrated and the crude residue was purified by successive trituration with one portion of Et₂O (5 mL) and one portion of n-hexane (5 mL) to obtain the glucopyranose 156 as a 1:1 mixture of α- and β-anomers (450 mg, 78%).	
mp 76-77 °C IR (neat) 2931, 2926, 2869, 1730, 1585, 1500, 1428, 1330, 1197 cm⁻¹ ¹³C NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 75.5 MHz] δ 167.7, 167.4, 145.5, 138.8, 138.7, 137.7, 133.4, 130.3, 129.1, 121.3, 121.2, 109.9, 97.1, 93.0, 78.6, 76.8, 76.6, 73.6, 72.3, 71.2, 69.0, 61.7, 61.6	

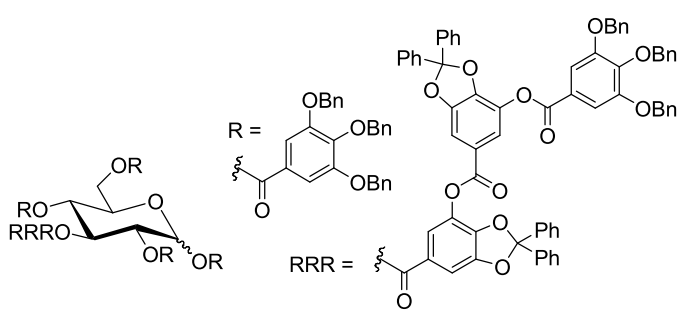
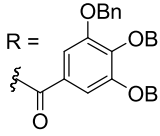
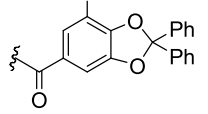
157a + 157b 3-O-[3'-O-(3'',4'',5''-Tri-O-benzylgalloyl)-4',5'- diphenylmethylenedioxy]-1,2,4,6-tetrakis- -O-(3',4',5'-tri-O-benzylgalloyl)-α-D-glucopyranose + 3-O-[3'-O-(3'',4'',5''-tri-O-benzyl-galloyl)-4',5'- diphenylmethylenedioxy]-1,2,4,6 –tetrakis-O-(3',4',5'-tri-O-benzyl-galloyl)-β-D-glucopyranose	
	$C_{166}H_{134}O_{30}$ MW = 2608 g.mol⁻¹ CAS: new compound Aspect: white solid
The material 156 (400 mg, 0.8 mmol) was suspended in CH₂Cl₂ (100 mL) under an argon atmosphere. 3,4,5-tribenzyloxybenzoic acid (22a, 2100 mg, 4.8 mmol), EDCI (767 mg, 4 mmol) and DMAP (489 mg, 4 mmol) were added, and the resulting suspension was stirred at room temperature. After 48 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (150 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (25 mL) and brine (25 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to give two products as a white solid 157a (250 mg, 12%) and 157b (600 mg, 28%).	
ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 2631 [M+Na]⁺ (85).	

5b 3-<i>O</i>-digalloyl-1,2,4,6-tétra-<i>O</i>-galloyl-β-D-glucopyranose	
 G =  GG = 	$\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{O}_{30}$ $\text{MW} = 1092 \text{ g.mol}^{-1}$ Aspect: beige amorphous solid
10% Pd/C (144 mg) was added to a solution of the 157b (200 mg, 0.08 mmol) in THF (30 mL) under an argon atmosphere which was then replaced by a balloon filled with hydrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was then filtered through a Celite pad and the filtrate was evaporated to afford 3-<i>O</i>-digalloyl-1,2,4,6-tétra-<i>O</i>-galloyl-β-D-glucopyranose as a beige amorphous solid (70 mg, 80%).	
¹H NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 400 MHz] δ 4.29 (dd, <i>J</i> = 4, 12 Hz, 2H), 4.49-4.73 (m, 2H), 5.71-5.76 (m, 2H), 6.12 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1 H), 6.31 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.0 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 7.06 (s, 2 H), 7.07 (s, 2 H), 7.09 (s, 2 H) ¹³C NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 100 MHz] δ 166.7, 166.1, 165.9, 165.3, 164.5, 164.4, 163.3, 146.1, 146.0, 145.9, 145.3, 141.4, 140.1, 140.0, 139.6, 139.1, 127.6, 123.0, 120.6, 119.7, 110.3, 110.2, 110.1, 110.0, 93.3, 74.8, 73.6, 71.5, 69.2, 62.9 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 1115 [M+Na]⁺ (100).	

J. Synthesis of 3-O-trigalloyl-1,2,4,6-tetra-O-galloyl- β -D-glucopyranose

158	
3-[3'(3''-Tert-butyldimethylsilyloxy-4'',5''-diphenylmethylenedioxy)4',5'-diphenylmethylenedioxy]-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose	
	$C_{58}H_{58}O_{14}Si$ MW = 1030 g.mol ⁻¹ CAS: new compound Aspect: white solid
3-(3'-hydroxy-4',5'-diphenylmethylenedioxy)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose (142, 250 mg, 0.43 mmol) was suspended in CH₂Cl₂ (50 mL) under an argon atmosphere. 3-tert-butyldimethylsilyloxy-4,5-(diphenylmethylenedioxy)benzoic acid (19, 288 mg, 0.64 mmol), EDCI (123 mg, 0.64 mmol) and DMAP (79 mg, 0.64 mmol) were added, and the resulting suspension was stirred at room temperature. After 24 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (50 mL) and brine (50 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to afford 158 as a white solid (826 mg, 82%).	
mp 83 °C ¹³C NMR [CDCl₃, 75.5 MHz] δ 163.9, 162.8, 148.5, 141.8, 139.6, 139.5, 138.6, 129.3, 129.2, 128.3, 128.2, 126.1, 126.0, 123.2, 118.7, 118.3, 112.2, 109.3, 105.0, 103.7, 83.3, 79.9, 77.4, 76.5, 72.4, 67.2, 26.8, 26.6, 26.1, 25.5, 25.1, 18.2, -4.5 ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 1053 [M+Na]⁺ (100).	

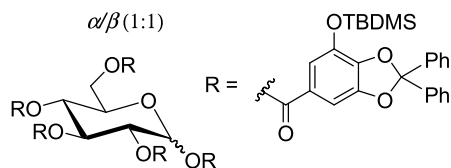
159 3-(3'[3''-hydroxy-4'',5''-diphenylmethylenedioxy]4',5'-diphenylmethylenedioxy)-α-D-glucopyranose	
	$C_{46}H_{36}O_{14}$ MW = 812 g.mol⁻¹ CAS: new compound Aspect: white solid
A solution of 3-[3'(3''-tert-butyldimethylsilyloxy-4'',5''-diphenylmethylenedioxy)4',5'-diphenylmethylenedioxy]-1,2:5,6-di-<i>O</i>-isopropylidène-α-D-glucofuranose (300 mg, 0.3 mmol), was stirred for 6 h at room temperature in trifluoroacetic acid (4 mL). The solution was concentrated and the crude residue was purified by trituration with one portion Et₂O (5 mL) and one portion of n-hexane (5 mL) to obtain 3-(3'-hydroxy-4',5'-diphenylmethylenedioxy)-α-D-glucopyranose (156) as a mixture of α- and β-anomer (450 mg, 78%).	
mp 86-88 °C IR (neat) 3088, 3035, 2931, 2926, 2869, 1728, 1585, 1500, 1429, 1332, 1194 cm⁻¹	

160a + 160b 3-O-{3',4',5'-diphenylmethylenedioxy [3''-O-(3''',4''',5'''-Tri-O-benzylgalloyl)-4'',5''-diphenylmethylenedioxy]-1,2,4,6-tetrakis- -O-(3'',4'',5''-tri-O-benzylgalloyl)}-α-D-glucopyranose + 3-O-{3',4',5'-diphenylmethylenedioxy [3''-O-(3''',4''',5'''-tri-O-benzylgalloyl)-4'',5''- diphenylmethylenedioxy]-1,2,4,6 –tetrakis-O-(3',4',5'-tri-O-benzylgalloyl)}-β-D-glucopyranose	
 R =  RRR = 	$C_{186}H_{146}O_{34}$ MW = 2925 g.mol⁻¹ CAS: new compound Aspect: white solid
The material 156 (400 mg, 0.8 mmol) was suspended in CH₂Cl₂ (100 mL) under an argon atmosphere. 3,4,5-tribenzyloxybenzoic acid (22a, 749 mg, 1.7 mmol), EDCI (326 mg, 1.7 mmol) and DMAP (208 mg, 1.7 mmol) were added, and the resulting suspension was stirred at room temperature. After 48 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (150 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (25 mL) and brine (25 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to give two products as a white solid 160a (150 mg, 17%) and 160b (180 mg, 20%).	
ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 2948 [M+Na]⁺ (100).	

10b 3-<i>O</i>-trigalloyl-1,2,4,6-tétra-<i>O</i>-galloyl-β-D-glucopyranose	
	$\text{C}_{55}\text{H}_{40}\text{O}_{34}$ $\text{MW} = 1244 \text{ g.mol}^{-1}$ Aspect: beige amorphous solid
10% Pd/C (15 mg) was added to a solution of the 160b (50 mg, 0.01 mmol) in THF (15 mL) under an argon atmosphere which was then replaced by a balloon filled with hydrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was then filtered through a Celite pad and the filtrate was evaporated to afford 3-<i>O</i>-trigalloyl-1,2,4,6-tétra-<i>O</i>-galloyl-β-D-glucopyranose as a beige amorphous solid (10 mg, 80%).	
¹H NMR [acetone-<i>d</i>₆/D₂O (9:1), 300 MHz] δ 4.36 (dd, <i>J</i> = 6, 12 Hz, 2H), 4.59-4.65 (m, 2H), 5.55-5.76 (m, 2H), 5.99 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1 H), 6.3 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.14 (s, 2 H), 7.02 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 7.06 (s, 2 H), 7.07 (s, 2 H) ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 1267 [M+Na]⁺ (100).	

K. Synthesis of 1,2,3,4,6-pentakis-O-digalloyl- β -D-glucopyranose**161**

1,2,3,4,6 –Pentakis-O-(3'-tert-butyltrimethylsilyloxy-4',5' diphenylmethylenedioxy)- α -D-glucopyranose + 1,2,3,4,6 –pentakis-O-(3'-tert-butyltrimethylsilyloxy-4',5' diphenylmethylenedioxy)- β -D-glucopyranose

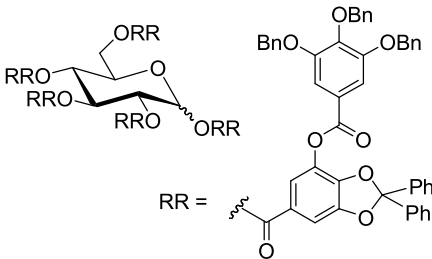
 $C_{136}H_{142}O_{26}Si_5$ MW = 2232 g.mol⁻¹

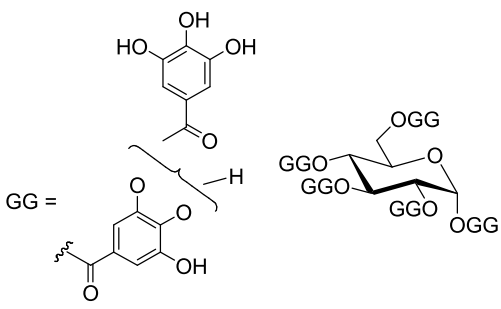
CAS: new compound

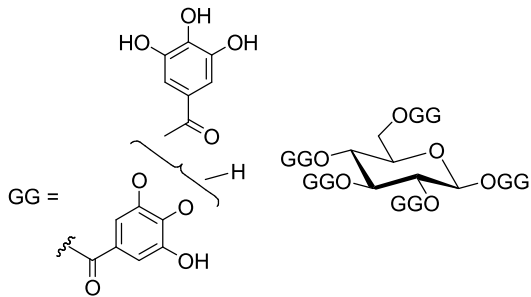
Aspect: white solid

Anhydrous D-glucose (**129**, 50 mg, 0.28 mmol) was suspended in CH₂Cl₂ (80 mL) under an argon atmosphere. 3-tert-butyltrimethylsilyloxy-4,5-(diphenylmethylenedioxy)benzoic acid (**19**, 1300 mg, 2.8 mmol), EDCI (430 mg, 2.24 mmol) and DMAP (274 mg, 0.28 mmol) were added, and the resulting suspension was stirred at room temperature. After 24 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (100 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (25 mL) and brine (25 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to afford **137** as a white solid (550 mg, 88%).

ESIMS *m/z* (rel intensity) 2255 [M+Na]⁺ (100).

163a + 163b 1,2,3,4,6 –Pentakis-<i>O</i>-[3'(3'',4'',5'')-tribenzyloxygalloyl]-4',5'-diphenylmethylenedioxy]-α-D-glucopyranose + 1,2,3,4,6–Pentakis-<i>O</i>-[3'(3'',4'',5'')-tribenzyloxygalloyl]-4',5'-diphenylmethylenedioxy]-β-D-glucopyranose	
	$C_{246}H_{182}O_{46}$ MW = 3874 g.mol ⁻¹ CAS: new compound Aspect: white solid
To a stirred solution of this material 161 (500 mg, 0.22 mmol) in THF (30 mL) was added TBAF (1.8 mL, 1.76 mmol) at room temperature. After 6 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (6 mL) and brine (6 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to afford the product as a white solid 162 (310 mg, 77%). The material 162 (300 mg, 0.17 mmol) was suspended in CH₂Cl₂ (50 mL) under an argon atmosphere. 3,4,5-tribenzyloxybenzoic acid (22a, 599 mg, 1.36 mmol), EDCI (261 mg, 1.36 mmol) and DMAP (159 mg, 1.36 mmol) were added, and the resulting suspension was stirred at room temperature. After 48 h, the solvent was evaporated and the oily residue was diluted with CH₂Cl₂ (150 mL). The resulting solution was washed with ice-cold 1M aqueous H₃PO₄ (25 mL) and brine (25 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated <i>in vacuo</i>. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to give two products as a white solid 163a (150 mg, 23%) and 160b (250 mg, 38%).	
ESIMS <i>m/z</i> (rel intensity) 3897 [M+Na] ⁺ (100).	

<u>12a</u> 1,2,3,4,6-pentakis-<i>O</i>-digalloyl-α-D-glucopyranose	
	$\text{C}_{76}\text{H}_{52}\text{O}_{46}$ $\text{MW} = 1701 \text{ g.mol}^{-1}$ Aspect: beige amorphous solid
10% Pd/C (37 mg) was added to a solution of the 163a (200 mg, 0.05 mmol) in THF (20 mL) under an argon atmosphere which was then replaced by a balloon filled with hydrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was then filtered through a Celite pad and the filtrate was evaporated to afford 1,2,3,4,6-pentakis-<i>O</i>-digalloyl-β-D-glucopyranose as a beige amorphous solid (80 mg, 90%).	
ESIMS m/z (rel intensity) 1724 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).	

<u>12b</u> 1,2,3,4,6-pentakis-<i>O</i>-digalloyl-β-D-glucopyranose	
	$\text{C}_{76}\text{H}_{52}\text{O}_{46}$ $\text{MW} = 1701 \text{ g.mol}^{-1}$ Aspect: beige amorphous solid
10% Pd/C (37 mg) was added to a solution of the 163b (300 mg, 0.07 mmol) in THF (30 mL) under an argon atmosphere which was then replaced by a balloon filled with hydrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was then filtered through a Celite pad and the filtrate was evaporated to afford 1,2,3,4,6-pentakis-<i>O</i>-digalloyl-β-D-glucopyranose as a beige amorphous solid (110 mg, 85%).	
ESIMS m/z (rel intensity) 1724 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).	

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ne regarde pas l'endroit où tu es tombé, regarde plutôt l'endroit où tu t'es cogné.

Proverbe de Côte d'Ivoire

1. Bruneton, J., *Pharmacognosy: Phytochemistry Medicinal Plants, Fourth Edition*. EM Inter / Lavoisier Tec & Doc: 2009.
2. Quideau, S.; Deffieux, D.; Douat-Casassus, C.; Pouységu, L., Plant Polyphénols-Chemical Properties, Biological Activities and Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed sous presse*.
3. Gross Georg, G., From lignins to tannins: forty years of enzyme studies on the biosynthesis of phenolic compounds. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 3018-3031.
4. Khanbabaee, K.; Van Ree, T., Tannins: classification and definition. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 641-649.
5. Kilkuskie, R. E.; Kashiwada, Y.; Nonaka, G.; Nishioka, I.; Bodner, A. J.; Cheng, Y. C.; Lee, K. H., Anti-AIDS agents. 8. HIV and reverse transcriptase inhibition by tannins. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1529-1534.
6. Dewick, P. M., *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach, Second Edition* New York, 2002.
7. Gross, G. G., Biosynthesis of hydrolyzable tannins. *Compr. Nat. Prod. Chem.* **1999**, *3*, 799-826.
8. Taneyama, M.; Yoshida, S., Studies on C-glycosides in higher plants. II. Incorporation of glucose-14C into bergenin and arbutin in *Saxifraga stolonifera*. *Bot. Mag.* **1979**, *92*, 69-73.
9. Franz, G.; Gruen, M., Chemistry, occurrence and biosynthesis of C-glycosyl compounds in plants. *Planta Med.* **1983**, *47*, 131-140.
10. Kindl, H., The biosynthesis of bergenin. I. The introduction of labeled phenylpropane compounds into bergenin. *Monatsh. Chem.* **1964**, *95*, 1561-1563.
11. Nishizawa, M.; Yamagishi, T.; Nonaka, G.; Nishioka, I., Structure of gallotannins in *Paeoniae radix*. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 2850-2852.
12. Nishizawa, M.; Yamagishi, T.; Nonaka, G.; 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.
13. Nishizawa, M.; Yamagishi, T.; Nonaka, G.; 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.
14. Nishizawa, M.; Yamagishi, T.; Nonaka, G.; Nishioka, I.; Nagasawa, T.; Oura, H., Tannins and related compounds. XII. Isolation and characterization of galloylglucoses from *Paeoniae radix* and their effect on urea-nitrogen concentration in rat serum. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2593-2600.
15. Nishizawa, M.; Yamagishi, T.; Nonaka, G.; Nishioka, I.; Nagasawa, T.; Oura, H., Gallotannins in crude drugs-Structure, distribution and activity. In *23rd Symposium on the chemistry of natural products*, 1980; pp 514-521. Nagoya.

16. Fischer, E., Synthesis of depsides, lichen substances and tannins. *J. Am. Chem. Soc.* **1914**, 36, 1170-1201.
17. Nierenstein, M.; Spiers, C. W.; Hatcher, P. R., Gallotannin. XIII. The identity of digallic acid from gallotannin with synthetic m-digallic acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, 47, 846-850.
18. Arapitsas, P.; Menichetti, S.; Vincieri, F. F.; Romani, A., Hydrolyzable tannins with the hexahydroxydiphenoyl unit and the m-depsidic link: HPLC-DAD-MS identification and model synthesis. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, 55, 48-55.
19. Khan, N. S.; Ahmad, A.; Hadi, S. M., Anti-oxidant, pro-oxidant properties of tannic acid and its binding to DNA. *Chem.-Biol. Interact.* **2000**, 125, 177-189.
20. Ono, K.; Hasegawa, K.; Naiki, H.; Yamada, M., Anti-amyloidogenic activity of tannic acid and its activity to destabilize Alzheimer's beta -amyloid fibrils in vitro. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Basis Dis.* **2004**, 1690, 193-202.
21. Chen, K.-S.; Hsiao, Y.-C.; Kuo, D.-Y.; Chou, M.-C.; Chu, S.-C.; Hsieh, Y.-S.; Lin, T.-H., Tannic acid-induced apoptosis and -enhanced sensitivity to arsenic trioxide in human leukemia HL-60 cells. *Leuk Res* **2009**, 33, 297-307.
22. Zhang, J.; Li, L.; Kim, S.-H.; Hagerman, A. E.; Lue, J., Anti-Cancer, Anti-Diabetic and Other Pharmacologic and Biological Activities of Penta-Galloyl-Glucose. *Pharm. Res.* **2009**, 26, 2066-2080.
23. Huh, J.-E.; Lee, E.-O.; Kim, M.-S.; Kang, K.-S.; Kim, C.-H.; Cha, B.-C.; Surh, Y.-J.; Kim, S.-H., Penta-O-galloyl-beta-D-glucose suppresses tumor growth via inhibition of angiogenesis and stimulation of apoptosis: roles of cyclooxygenase-2 and mitogen-activated protein kinase pathways. *Carcinogenesis* **2005**, 26, 1436-1445.
24. Ahn, M.-J.; Kim Chul, Y.; Lee Ji, S.; Kim Tae, G.; Kim Seung, H.; Lee, C.-K.; Lee, B.-B.; Shin, C.-G.; Huh, H.; Kim, J., Inhibition of HIV-1 integrase by galloyl glucoses from *Terminalia chebula* and flavonol glycoside gallates from *Euphorbia pekinensis*. *Planta Med* **2002**, 68, 457-459.
25. Duan, D.; Li, Z.; Luo, H.; Zhang, W.; Chen, L.; Xu, X., Antiviral compounds from traditional Chinese medicines Galla Chinese as inhibitors of HCV NS3 protease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 6041-6044.
26. Riedl, K. M.; Carando, S.; Alessio, H. M.; McCarthy, M.; Hagerman, A. E., Antioxidant activity of tannins and tannin-protein complexes: Assessment in vitro and in vivo. *ACS Symp. Ser.* **2002**, 807, 188-200.
27. Barry, R. D., Isocoumarins. Developments since 1950. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 229-260.
28. Chen, X.; Yoshida, T.; Hatano, T.; Fukushima, M.; Okuda, T., Tannins and related polyphenols of the Saxifragaceae. Part I. Galloylarbutin and other polyphenols from *Bergenia purpurascens*. *Phytochemistry* **1987**, 26, 515-517.

29. Yoshida, T.; Seno, K.; Takama, Y.; Okuda, T., Studies on tannins and polyphenols of *Mallotus japonicus*. Part 2. Bergenin derivatives from *M. japonicus*. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1180-1182.
30. Ramaiah, P. A.; Row, L. R.; Reddy, D. S.; Anjaneyulu, A. S. R.; Ward, R. S.; Pelter, A., Isolation and characterization of bergenin derivatives from *Macaranga peltata*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2313-2316.
31. Mebe, P. P.; Makuhunga, P., 11-(E)-p-coumaric acid ester of bergenin from *Peltophorum africanum*. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3286-3287.
32. Han, L.-K.; Ninomiya, H.; Taniguchi, M.; Baba, K.; Kimura, Y.; Okuda, H., Norepinephrine-Augmenting Lipolytic Effectors from *Astilbe thunbergii* Rhizomes. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1006-1011.
33. Tschitschibabin A. E., K. A. W., Korolev A. J. und Woroschzow N. N., Über nichtgerbende Substanzen des Extraktes aus dem Wurzelstock des Badans (*Saxifraga crassifolia*). I. Bergenin. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1929**, *469*, 93-127.
34. Shimokoriyama, M., The structure of bergenin. *Kagaku (Tokyo, Jpn.)* **1950**, *20*, 576-577.
35. Posternak, T.; Durr, K., Constitution of bergennine. *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1159-1162.
36. Hay, J. E.; Haynes, L. J., Bergenin, a C-glycopyranosyl derivative of 4-O-methylgallic acid. *J. Chem. Soc.* **1958**, 2231-2238.
37. Frick, W.; Hofmann, J.; Fischer, H.; Schmidt, R. R., Aryl C-glycosides. Part 3. The structure of bergenin. *Carbohydr. Res.* **1991**, *210*, 71-77.
38. Piacente, S.; Pizza, C.; De Tommasi, N.; Mahmood, N., Constituents Of *Ardisia japonica* and Their In Vitro Anti-HIV Activity. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 565-569.
39. Pu, H.-L.; Huang, X.; Zhao, J.-H.; Hong, A., Bergenin is the antiarrhythmic principle of *Fluggea virosa*. *Planta Med.* **2002**, *68*, 372-374.
40. Swarnalakshmi, T.; Sethuraman, M. G.; Sulochana, N.; Arivudainambi, R., A note on the antiinflammatory activity of bergenin. *Curr. Sci.* **1984**, *53*, 917.
41. Jahromi, M. A. F.; Chansouria, J. P. N.; Ray, A. B., Hypolipidemic activity in rats of bergenin, the major constituent of *Flueggea microcarpa*. *Phytother. Res.* **1992**, *6*, 180-183.
42. Lim, H.-K.; Kim, H.-S.; Choi, H.-S.; Choi, J.; Kim, S.-H.; Chang, M.-J., Effects of bergenin, the major constituent of *Mallotus japonicus* against D-galactosamine-induced hepatotoxicity in rats. *Pharmacology* **2001**, *63*, 71-75.
43. Kim, H. S.; Lim, H. K.; Chung, M. W.; Kim, Y. C., Antihepatotoxic activity of bergenin, the major constituent of *Mallotus japonicus*, on carbon tetrachloride-intoxicated hepatocytes. *J. Ethnopharmacol.* **2000**, *69*, 79-83.

44. Takahashi, H.; Kosaka, M.; Watanabe, Y.; Nakade, K.; Fukuyama, Y., Synthesis and neuroprotective activity of bergenin derivatives with antioxidant activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1781-1788.
45. Goel, R. K.; Maiti, R. N.; Manickam, M.; Ray, A. B., Antiulcer activity of naturally occurring pyrano- coumarin and isocoumarins and their effect on prostanoid synthesis using human colonic mucosa. *Indian J. Exp. Biol.* **1997**, *35*, 1080-1083.
46. De Abreu, H. A.; Lago, I. A. d. S.; Souza, G. P.; Pilo-Veloso, D.; Duarte, H. A.; Alcantara, A. F. d. C., Antioxidant activity of (+)-bergenin-a phytoconstituent isolated from the bark of *Sacoglottis uchi* Huber (Humireaceae). *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2713-2718.
47. Nazir, N.; Koul, S.; Qurishi, M. A.; Taneja, S. C.; Ahmad, S. F.; Bani, S.; Qazi, G. N., Immunomodulatory effect of bergenin and norbergenin against adjuvant-induced arthritis - A flow cytometric study. *J. Ethnopharmacol.* **2007**, *112*, 401-405.
48. Nyasse, B.; Nono, J.; Sonke, B.; Denier, C.; Fontaine, C., Trypanocidal activity of bergenin, the major constituent of *Flueggea virosa*, on *Trypanosoma brucei*. *Pharmazie* **2004**, *59*, 492-494.
49. Prithiviraj, B.; Singh, U. P.; Manickam, M.; Srivastava, J. S.; Ray, A. B., Antifungal activity of bergenin, a constituent of *Flueggea microcarpa*. *Plant Pathol.* **1997**, *46*, 224-228.
50. Mishima, S.; Matsumoto, K.; Futamura, Y.; Araki, Y.; Ito, T.; Tanaka, T.; Iinuma, M.; Nozawa, Y.; Akao, Y., Antitumor effect of stilbenoids from *Vateria indica* against allografted sarcoma S-180 in animal model. *J. Exp. Ther. Oncol.* **2003**, *3*, 283-288.
51. Gantchev, T. G.; Hunting, D. J., Inhibition of the topoisomerase II-DNA cleavable complex by the ortho-quinone derivative of the antitumor drug etoposide (VP-16). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *237*, 24-27.
52. Rojas Fermín, L. B., Université Bordeaux 1, France *Thèse de Doctorat* **2005**, n° d'ordre 2983.
53. Schmidt, R. R.; Effenberger, G., Glycosyl imidates. 22. C-Glucosylarenes from O-alpha -D-glucosyl trichloroacetimidates. Structure of bergenin derivatives. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 59-79.
54. Frick, W.; Schmidt, R. R., Aryl-C-glycoside. Part 4. Synthesis of bergenin-type C-glucosylarenes. *Carbohydr. Res.* **1991**, *209*, 101-107.
55. Fraser-Reid, B.; Udodong, U. E.; Wu, Z.; Ottosson, H.; Merritt, J. R.; Rao, C. S.; Roberts, C.; Madsen, R., n-Pentenyl glycosides in organic chemistry: a contemporary example of serendipity. *Synlett* **1992**, 927-942.
56. Lemieux, R. U.; Morgan, A. R., The preparation and configurations of tri-O-acetyl-alpha -D-glucopyranose 1,2-(orthoesters). *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2199-2204.

57. Roberts, C.; Madsen, R.; Fraser-Reid, B., Studies Related to Synthesis of Glycophosphatidylinositol Membrane-Bound Protein Anchors. 5. n-Pentenyl Ortho Esters for Mannan Components. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1546-1553.
58. Rousseau, C.; Martin, O. R., Synthesis of bergenin-related natural products by way of an intramolecular C-glycosylation reaction. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 409-412.
59. Plante, O. J.; Andrade, R. B.; Seeberger, P. H., Synthesis and Use of Glycosyl Phosphates as Glycosyl Donors. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 211-214.
60. Mahling, J. A.; Schmidt, R. R., Aryl C-glycosides from O-glycosyltrichloroacetimidates and phenol derivatives with trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMSOTf) as the catalyst. *Synthesis* **1993**, 325-328.
61. Herzner, H.; Palmacci, E. R.; Seeberger, P. H., Short Total Synthesis of 8,10-Di-O-methylbergenin. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2965-2967.
62. Wang, D.; Zhu, H.-T.; Zhang, Y.-J.; Yang, C.-R., A carbon-carbon-coupled dimeric bergenin derivative biotransformed by *Pleurotus ostreatus*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4073-4075.
63. Mozhaev, V. V.; Budde, C. L.; Rich, J. O.; Usyatinsky, A. Y.; Michels, P. C.; Khmelnitsky, Y. L.; Clark, D. S.; Dordick, J. S., Regioselective enzymic acylation as a tool for producing solution-phase combinatorial libraries. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3971-3982.
64. Michels, P. C.; Khmelnitsky, Y. L.; Dordick, J. S.; Clark, D. S., Combinatorial biocatalysis: a natural approach to drug discovery. *Trends Biotechnol.* **1998**, *16*, 210-215.
65. Krstenansky, J. L.; Khmelnitsky, Y., Biocatalytic combinatorial synthesis. *Bioorg Med Chem* **1999**, *7*, 2157-2162.
66. Dordick, J. S.; Khmelnitsky, Y. L.; Sergeeva, M. V., The evolution of biotransformation technologies. *Curr. Opin. Microbiol.* **1998**, *1*, 311-318.
67. Pawlowska, A. M.; De Leo, M.; Braca, A., Phenolics of *Arbutus unedo* L. (Ericaceae) Fruits: Identification of Anthocyanins and Gallic Acid Derivatives. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 10234-10238.
68. Subeki, S.; Matsuura, H.; Takahashi, K.; Yamasaki, M.; Yamato, O.; Maede, Y.; Katakura, K.; Kobayashi, S.; Trimurningsih, T.; Chairul, C.; Yoshihara, T., Anti-babesial and anti-plasmodial compounds from *Phyllanthus niruri*. *J Nat Prod* **2005**, *68*, 537-539.
69. Bors, W.; Michel, C., Antioxidant capacity of flavanols and gallate esters: pulse radiolysis studies. *Free Radical Biol. Med.* **1999**, *27*, 1413-1426.
70. Schmidt, O. T.; Schmadel, H., Natural tannins. XXXI. Synthesis of alpha -glucogallin and a new synthesis of beta -glucogallin. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *649*, 149-157.

71. Gross, G. G., Synthesis of beta -glucogallin from UDP-glucose and gallic acid by an enzyme preparation from oak leaves. *FEBS Lett.* **1982**, *148*, 67-70.
72. Ren, Y.; Himmeldirk, K.; Chen, X., Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Antidiabetic Penta-O-galloyl-D-glucopyranose and Its Analogs. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2829-2837.
73. Teresa Barros, M.; Maycock, C. D.; Rodrigues, P.; Thomassigny, C., Improved anomeric selectivity for the aroylation of sugars. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1373-1376.
74. Binkley, R. C.; Ziepfel, J. C.; Himmeldirk, K. B., Anomeric selectivity in the synthesis of galloyl esters of D-glucose. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 237-239.
75. Khanbabaee, K.; Lotzerich, K., Efficient total synthesis of the natural products 2,3,4,6-tetra-O-galloyl-D-glucopyranose, 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-beta -D-glucopyranose and the unnatural 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-alpha -D-glucopyranose. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10725-10732.
76. Spencer, C. M.; Cai, Y.; Martin, R.; Lilley, T. H.; Haslam, E., The metabolism of gallic acid and hexahydroxydiphenic acid in higher plants. Part 4. Polyphenol interactions. Part 3. Spectroscopic and physical properties of esters of gallic acid and (S)-hexahydroxydiphenic acid with D-glucopyranose (4C1). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, 651-660.
77. 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*, 3357-3366.
78. Pearson, A. J.; Bruhn, P. R., Studies on the synthesis of aryl ethers using arene-manganese chemistry. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7092-7097.
79. 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*, 3261-3277.
80. Ozanne, A.; Pouysegue, L.; Depernet, D.; Francois, 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*, 2903-2906.
81. Yuan, Y.; Men, H.; Lee, C., Total Synthesis of Kendomycin: A Macro-C-Glycosidation Approach. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14720-14721.
82. Depernet, D.; François, B., WO 02/057210 A1, PCT/FR02/00189, US 2002:0107416. *Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 109123.
83. 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*, 6656-6665.

84. Plourde, G. L.; Spaetzel, R. R., Regioselective protection of the 4-hydroxyl of 3,4-dihydroxybenzaldehyde. *Molecules* **2002**, *7*, 697-705.
85. Saijo, R.; Nonaka, G.; Nishioka, I., Tannins and related compounds. Part 81. Gallic acid esters of bergenin and norbergenin from *Mallotus japonicus*. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 267-270.
86. Musgrave, O. C.; Skoyles, D., Ebenaceae extractives. IV. Diosindigo A, a blue pigment from several *Diospyros* species. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 1128-1131.
87. Jemai, H.; El Feki, A.; Sayadi, S., Antidiabetic and Antioxidant Effects of Hydroxytyrosol and Oleuropein from Olive Leaves in Alloxan-Diabetic Rats. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 8798-8804.
88. Fabiani, R.; De Bartolomeo, A.; Rosignoli, P.; Servili, M.; Montedoro, G. F.; Morozzi, G., Cancer chemoprevention by hydroxytyrosol isolated from virgin olive oil through G1 cell cycle arrest and apoptosis. *Eur J Cancer Prev* **2002**, *11*, 351-358.
89. Bernini, R.; Mincione, E.; Barontini, M.; Crisante, F., Convenient Synthesis of Hydroxytyrosol and Its Lipophilic Derivatives from Tyrosol or Homovanillyl Alcohol. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 8897-8904.
90. Pouysegu, L.; Sylla, T.; Garnier, T.; Rojas, L. B.; Charris, J.; Deffieux, D.; Quideau, S., Hypervalent iodine-mediated oxygenative phenol dearomatization reactions. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5908-5917.
91. Protocatechualdehyde. In *The Merck Index*, 1989; Vol. 11 th ed., p 1254.
92. Clinton, R. O.; Geissman, T. A., Gallaldehyde tribenzyl ether. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 85-87.
93. Jurd, L., Plant polyphenols. VI. Experiments on the synthesis of 3,3'- and 4,4'-di-O-methylellagic acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4606-4610.

Titre: Substances (poly)phénoliques bioactives : synthèse totale de gallotannins depsidiques et hémisynthèse de la norbergénine *C*-arylglucosidique

Résumé : Les polyphénols et les phénols sont des molécules organiques largement présentes dans le règne végétal et souvent évaluées pour leur potentiel pharmacologique. Ces travaux de thèse concernent la synthèse totale de gallotannins, une classe importante de polyphénols, et l'hémisynthèse de la norbergénine, un *C*-arylglucoside naturel. Les gallotannins font partie des tannins hydrolysables dont la biosynthèse conduit à des structures chimiques caractérisées par la présence, sur un cœur glucopyranose, de plusieurs unités galloyle liées les unes aux autres par des liaisons *mé*ta-depside. Aucune synthèse chimique de ces composés n'ayant été décrite à ce jour, nous avons réalisé la synthèse totale de gallotannins naturels et de leurs anomères non naturels porteurs de motifs di- ou tri-galloyle depside. Ces travaux ont également permis d'étudier l'équilibre *mé*ta-*para* de ces motifs en solution. Quant à l'hémisynthèse de la norbergénine, elle a été réalisée avec succès en une seule étape à partir de la bergénine, un *C*-arylglucoside commercial, par réaction de *O*-déméthylation oxydante au SIBX (version stabilisée commerciale du iodane- λ^5 IBX). Cette réaction chimiosélective a également été appliquée à des 2-méthoxyphénols et a notamment permis l'obtention de l'hydroxytyrosol à partir de l'alcool homovanillique.

Mots-clés : polyphénol, tannins hydrolysables, gallotannin, *mé*ta-depside, déméthylation oxydante, SIBX, norbergénine, *C*-arylglucoside, hydroxytyrosol

Title: Bioactive (poly)phenolic substances: total synthesis of depsidic gallotannins and hemisynthesis of the *C*-arylglucosidic norbergenin.

Abstract: Polyphenols and phenols are organic molecules widely found in the plant kingdom and very often evaluated for their pharmacological potential. This thesis work describes the total synthesis of gallotannins, an important class of polyphenols, and the hemisynthesis of norbergenin, a natural *C*-arylglucoside. The gallotannins belong to the hydrolysable tannins whose biosynthesis leads to chemical structures characterized by the presence, on a glucopyranose core, of several galloyl units linked ones to the others by *meta*-depside bonds. No chemical synthesis of these compounds have been reported to date, so we completed the total synthesis of several naturally occurring *meta*-depsidic gallotannins and their non natural anomers that contain di- or tri-galloyl motifs. This work also allowed the study of the *meta-para* equilibrium of these motifs in solution. For the norbergenin hemisynthesis, it was successfully achieved in a one step reaction from bergenin, a commercial *C*-arylglucoside, by a SIBX-mediated oxidative *O*-demethylation (SIBX = commercially available stabilized version of the λ^5 -iodane IBX). This chemoselective reaction was also applied to 2-methoxyphenols and notably allowed the hemisynthesis of hydroxytyrosol from homovanillyl alcohol.

Keywords: polyphenol, hydrolysable tannins, gallotannin, *meta*-depside, oxidative demethylation, SIBX, norbergenin, *C*-arylglucoside, hydroxytyrosol