

## Les ellagitannins, une famille de substances naturelles bien à part (1/2)

Stéphane QUIDEAU, Denis DEFFIEUX et Laurent POUYSÉGU

<https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2025.510.04>

Les ellagitannins constituent une famille de polyphénols d'origine végétale bien à part d'autres familles de substances naturelles, comme les terpénoïdes et les stéroïdes, les alcaloïdes, ou encore les polycétides, qui ont sans doute suscité l'intérêt des chimistes organiciens de manière plus prononcée au fil des décennies en raison de leur diversité structurale et de leurs activités biologiques. Et pourtant, les ellagitannins, composés issus du métabolisme des angiospermes dicotylédones (plantes à fleurs), en particulier d'espèces de plantes des sous-classes des Rosidae, Dilleniidae et Hamamelidae, n'ont rien à envier à ces autres catégories de molécules et présentent même des particularités fascinantes [1,2]. Tout d'abord, leur constitution biosynthétique n'émane que de la chimie du D-glucose, rarement d'un autre monosaccharide, et de l'acide gallique. À partir de ces deux blocs de construction simples, les plantes élaborent plus d'un millier de molécules connues à ce jour en commençant par l'acylation des différentes fonctions hydroxyle d'un glucopyranose par l'acide gallique [1,2]. Les groupes galloyle ainsi estérifiés sur le glucose subissent ensuite des réactions d'oxydation qui sont à l'origine de couplages intramoléculaires déshydrogénants donnant lieu à la formation d'unités biaryle à chiralité axiale, communément appelées « unités hexahydroxydiphénole (HHDP) » [3]. La remarquable diversité structurale des ellagitannins provient essentiellement des différents couples de position du glucose pontés par les unités HHDP (i.e., 2,3-, 4,6-, 3,6-, 2,4-, 3,4-, 1,6- et 1,3-), de l'atropoisométrie *R* ou *S* de ces biaryles, de l'anométrie  $\alpha$  ou  $\beta$  du glucopyranose et de sa conformation (chaînes  $^4C_1$ ,  $^1C_4$  ou bateau-croisé, « *twist boat* »), de l'hydrolyse des esters, de l'ouverture éventuelle du cycle du glucopyranose permettant la formation d'une liaison C-arylglicosidique, la galloylation de la position-5 du glucose, et un autre type de couplage déshydrogénant donnant lieu à la formation d'une unité teraryle dite NHTP pour « nonahydroxyterphénole » (figure 1.1). De nombreuses autres réactions d'oxydation (déshydrogénations et oxygénations) conduisant à des oligomérisations, des macrocyclisations, des ouvertures et des contractions de cycles, des lactonisations, des cycloéthérifications et des réarrangements (e.g., Smiles), ainsi que quelques réactions de substitution et d'addition nucléophiles pouvant impliquer d'autres substances, augmentent considérablement le nombre des ellagitannins naturels [1,2].

La réactivité chimique essentielle à la plupart de ces transformations est en premier lieu celle des fonctions phénol des groupes galloyle (i.e., 3,4,5-trihydroxybenzoyle), facilement oxydables par

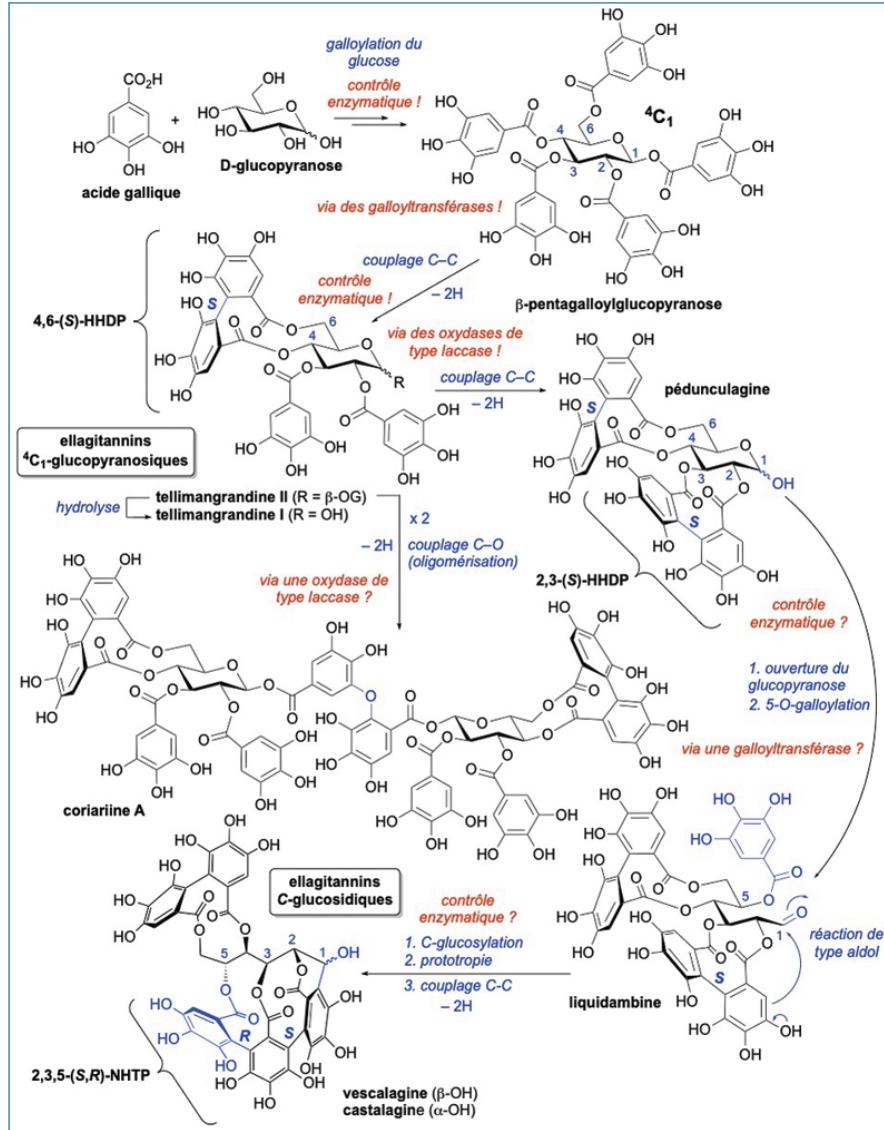


Figure 1.1 - Élaboration d'ellagitannins  $^4C_1$ -glucopyranosiques et C-glucosidiques à partir de l'acide gallique et du D-glucopyranose.

déshydrogénation en radicaux phénoxyles et en 3-hydroxy-1,2-benzoquinones. Ces espèces réactives seraient fort probablement non seulement à l'origine de la formation des liaisons C-C des bi- et teraryles, mais aussi de celle des liaisons C-O des éthers diaryliques, unités de liaison souvent présentes dans les oligomères [1-3]. Par contre, malgré des décennies d'études sur les ellagitannins depuis les travaux des chimistes allemands Otto Schmidt et Walter Mayer du début des années 1950 à la fin des années 1970 à Heidelberg et du chimiste britannique Edwin Haslam dans les années 1980 et 1990 à Sheffield [3], les détails mécanistiques de ces réactions de couplage ne sont toujours pas connus, et tout ou presque reste à découvrir sur les enzymes ou autres protéines fonctionnelles, voire dirigeantes, impliquées

dans la médiation et le contrôle de ces couplages et autres transformations de la biosynthèse de ces polyphénols [4].

La grande majorité des ellagitannins isolés et caractérisés à ce jour est le fruit des travaux de scientifiques japonais, notamment ceux de Takuo Okuda à Okayama et d'Itsuo Nishioka à l'Université de Kyushu, puis de leurs disciples depuis les années 1970, à la recherche des principes actifs des plantes utilisées en médecine traditionnelle asiatique [1,3,5]. Comme bon nombre de polyphénols d'origine végétale [6], les ellagitannins se distinguent par la multitude d'activités biologiques qu'ils sont ou plutôt seraient capables d'exprimer en tant qu'agents, *inter alia*, antitumoraux, antiviraux, immunostimulants, antimicrobiens, anti-inflammatoires ou encore antidiabétiques, et bien sûr en tant qu'agents antioxydants comme tout bon polyphénol capable d'éliminer radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène (ROS) par transfert d'atome d'hydrogène (HAT) ou transfert monoélectronique (SET) [6]. Cette capacité antioxydante des polyphénols est l'une des raisons principales qui sous-tend la recommandation de l'Organisation Mondiale de la Santé de consommer régulièrement des fruits et des légumes (« 5 a day ») [7] pour prévenir les maladies chroniques liées au stress oxydant, comme les maladies cardiovasculaires, neuro-dégénératives, les cancers, le diabète, ou encore l'ostéoporose. Mais l'action des ellagitannins ne se limiterait pas à cette antioxydation directe, car ces substances aux structures et géométries bien définies sont aussi capables de se lier aux protéines et pourraient affecter ainsi les voies de signalisation et/ou de métabolisme cellulaires. Par contre, ces substances sont multicycliques, c'est-à-dire qu'un ellagitannin donné peut se lier à plusieurs protéines à des niveaux d'affinité variables lors de son ou de ses action(s) biologique(s), ce qui complique bien évidemment la compréhension des modes d'action au niveau moléculaire et qui pourrait sous-tendre la diversité des effets biologiques observés pour un même ellagitannin. Souvent décriés pour ce manque de spécificité, voire même totalement exclus des programmes de découverte de médicaments pour des raisons également liées à leur faible biodisponibilité et à leur métabolisation rapide, les ellagitannins, à l'instar de la plupart des polyphénols dits bioactifs, n'ont à ce jour connu aucun développement conventionnel par l'industrie pharmaceutique. Fort est de constater que les ellagitannins glucopyranosiques notamment présents en abondance dans certains fruits, en particulier des baies et des noix (e.g., fraise, framboise, mûre, myrtille, canneberge, noix, grenade) [8], sont effectivement rapidement démantelés par hydrolyse en acide ellagique, acide gallique et glucose. L'acide ellagique dérivé des unités HHDP des ellagitannins est métabolisé par le microbiote intestinal pour donner lieu à la formation de composés décarboxylés et désoxygénés, les urolithines (figure 1.2) [8]. De toute évidence, toute administration classique d'un médicament à base d'un ellagitannin par voie orale serait *de facto* exclue, même si les urolithines ont aussi démontré des effets potentiellement bénéfiques pour la santé, notamment contre les cancers digestifs [9]. Cet état de fait nous amène à nous questionner sur les raisons pour lesquelles les plantes génèrent une telle diversité moléculaire sur les bases d'ellagitannins aux structures si complexes et pourtant si fragiles, et bien sûr sur les rôles que ces métabolites jouent au sein des plantes. L'élucidation

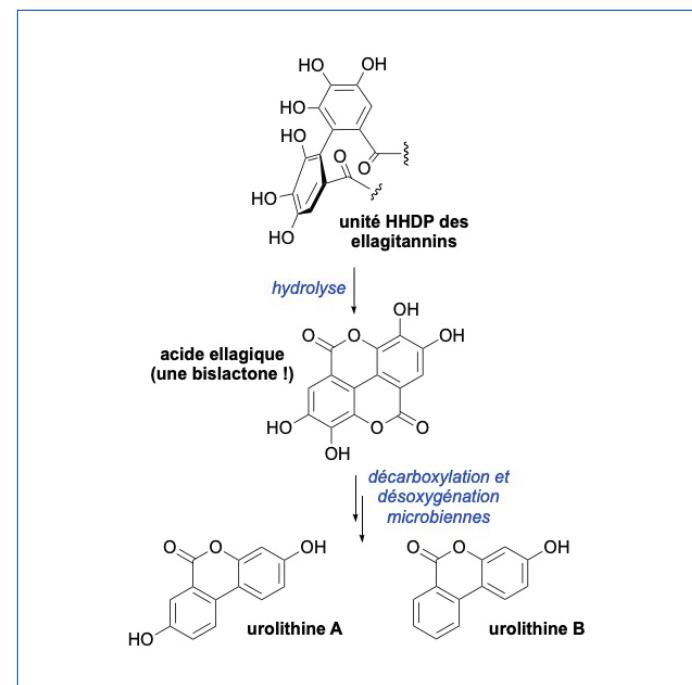


Figure 1.2 - Exemples d'urolithines produites par le microbiote intestinal à partir de l'acide ellagique obtenu par hydrolyse des unités HHDP des ellagitannins.

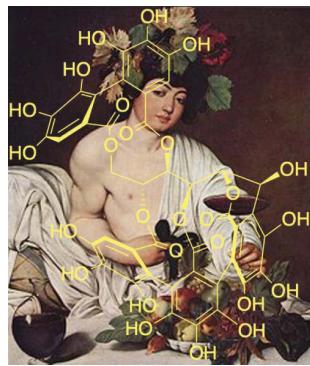
de leur rôle communément admis de défense chimique des plantes contre leurs agresseurs herbivores et phytopathogènes est bien loin d'avoir été atteinte au niveau moléculaire. Après plus de 50 ans d'études, toutes ces questions sur la genèse et la raison d'être des ellagitannins dans les plantes et sur leurs modes d'actions biologiques soulèvent à ce jour toujours plus de questions que de réponses...

- [1] S. Quideau (ed.), *Chemistry and biology of ellagitannins, an underestimated class of bioactive plant polyphenols*, World Scientific Publishing/Imperial College Press: Singapore, **2009**.
- [2] S. Quideau et al., An underestimated class of plant polyphenols: chemical reactivity of C-glucosidic ellagitannins in relation to wine chemistry and biological activity, In *Recent Advances in Polyphenol Research*, C. Santos-Buelga, M.T. Escribano-Bailón, V. Lattanzio (eds), Wiley-Blackwell Publishing: Oxford, **2010**, Vol. 2, Chap. 4, p. 81-137.
- [3] E. Haslam, Y. Cai, Plant polyphenols (vegetable tannins): gallic acid metabolism, *Nat. Prod. Rep.*, **1994**, p. 41-66, <https://doi.org/10.1039/np9941100041>
- [4] R. Niemetz, G.G. Gross, Enzymology of gallotannin and ellagitannin biosynthesis, *Phytochemistry*, **2005**, 66, p. 2001-11, <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.01.009>
- [5] T. Okuda, Systematics and health effects of chemically distinct tannins in medicinal plants, *Phytochemistry*, **2005**, 66, p. 2012-31, <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.04.023>
- [6] S. Quideau, D. Deffieux, C. Douat-Casassus, L. Pouységuy, Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, p. 586-621, <https://doi.org/10.1002/anie.201000044>
- [7] World Health Organization, Promoting fruit and vegetable consumption around the world, <https://web.archive.org/web/20040629234326/http://www.who.int/dietphysicalactivity/fruit/en/index.html>
- [8] J.M. Landete, Ellagitannins, ellagic acid and their derived metabolites: a review about source, metabolism, functions and health, *Food Res. Int.*, **2011**, 44, p. 1150-60, <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.04.027>
- [9] E.M. Raya-Morquecho et al., Ellagitannins and their derivatives: a review on the metabolism, absorption, and some benefits related to intestinal health, *Microbiol. Res.*, **2025**, 16, 113, <https://doi.org/10.3390/microbiolres16060113>

## Les ellagitannins, une famille de substances naturelles bien à part (2/2)

Stéphane QUIDEAU, Denis DEFFIEUX et Laurent POUYSÉGU

<https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2025.510.04>



Des voies de biosynthèse non élucidées, des rôles dans les plantes mal compris et des effets biologiques potentiellement bénéfiques pour la santé, mais sujets à controverse, caractérisent le niveau actuel de connaissance sur les ellagitannins après des décennies d'investigations. Piètre état des lieux pourrait-on penser, mais la tâche n'est guère facile, car les ellagitannins sont difficiles à extraire de leurs sources naturelles et à purifier, car hydrosolubles et sensibles aux phénomènes d'hydrolyse et d'oxydation. Leur caractérisation structurelle, même par les techniques d'analyse les plus modernes, reste un défi tant les différences entre leurs structures chimiques nombreuses et diverses peuvent être subtiles. Toutes ces questions sur les ellagitannins et les problématiques liées à leur disponibilité sous forme pure ont cependant incité quelques chimistes organiciens à se pencher sur la synthèse totale de ces substances naturelles polyphénoliques aux structures atypiques, et des voies de synthèse abiotique ou présumément biomimétique ont été développées avec succès [10]. Les premiers succès significatifs datent des années 1990, avec notamment les premières synthèses totales d'ellagitannins  $^4C_1$ -glucopyranosiques porteurs d'unités 2,3-(S)- et/ou 4,6-(S)-HHDP, tels que les tellimagrandines I et II, la pédunculagine et le dimère à liaison éther diarylique, la coriarine A (voir figure 1.1 p. 61), par le groupe du chimiste américain Ken Feldman à l'Université d'Etat de Pennsylvanie [10,11]. L'un des développements les plus marquants est certainement l'introduction, par le chimiste japonais Hidetoshi Yamada à l'Université Kwansei Gakuin à la fin des années 2000, de l'utilisation d'un complexe cuivre(II)-n-butyramine pour la médiation des couplages intramoléculaires de groupes galloyle. Cette méthodologie permet à l'équipe japonaise de réaliser, parmi beaucoup d'autres, les premières synthèses totales d'ellagitannins glucopyranosiques de conformation  $^1C_4$  ou « twist boat », tels que la corilagine et la daviidine porteuses, respectivement, d'une unité 3,6-(R)-HHDP et d'une unité 1,6-(S)-HHDP (figure 2.1) [12,13].

Au sein du groupe ORGA « Synthèse organique et substances naturelles » de l'ISM à l'Université de Bordeaux, notre équipe s'intéresse plus particulièrement à la classe des ellagitannins C-glucosidiques, dont la particularité rare d'un point de vue structural est de présenter le D-glucose central sous forme ouverte. Des membres clés de cette classe d'ellagitannins, comme la vescalagine dérivée de la pédunculagine (voir figure 1.1 p. 61), sont notamment

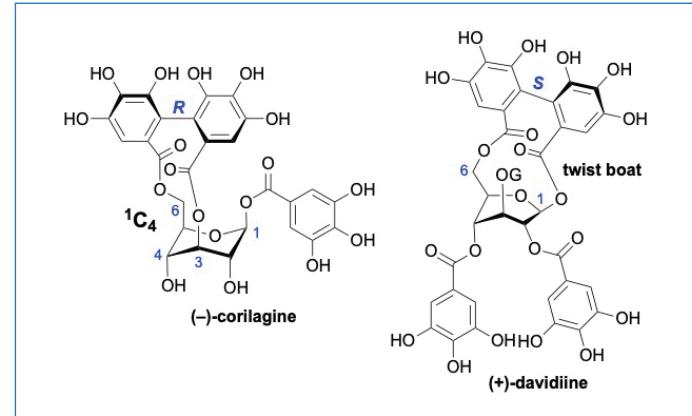


Figure 2.1 - Structures de la corilagine et de la daviidine.

présents dans le bois de cœur d'espèces de chênes utilisées pour la fabrication des fûts d'élevage des vins. C'est d'ailleurs en collaboration avec des œnologues bordelais que débutèrent, il y a près de 25 ans, nos travaux sur ces substances, travaux qui nous permirent de révéler par hémisynthèse l'impact de la vescalagine sur le profil chimique des vins élevés en barriques. Le carbone-1 du glucose, porteur d'une fonction alcool benzylique secondaire (figure 2.2), exprime un caractère électrophile assez extraordinaire, rendant possible la captation par substitution nucléophile d'un grand nombre d'espèces nucléophiles présentes dans une solution hydroalcoolique légèrement acide (i.e., pH 3-4) telle que le vin, et cela de manière remarquablement chimio-, régio- et stéréosélective [14]. Des alcools, des thiols et des (poly)phénols, comme les catéchines et les anthocyanes, sont ainsi captés par la vescalagine extraite du bois des barriques par le vin, pour donner lieu à la formation, entre autres, des acutissimines, molécules flavano-ellagiques connues pour leur forte capacité d'inhibition de la topoisomérase II [14], cible de nombreux agents antitumoraux, et de nouveaux pigments anthocyano-ellagiques de couleur violette, caractéristique des vins jeunes (figure 2.2) [14,15].

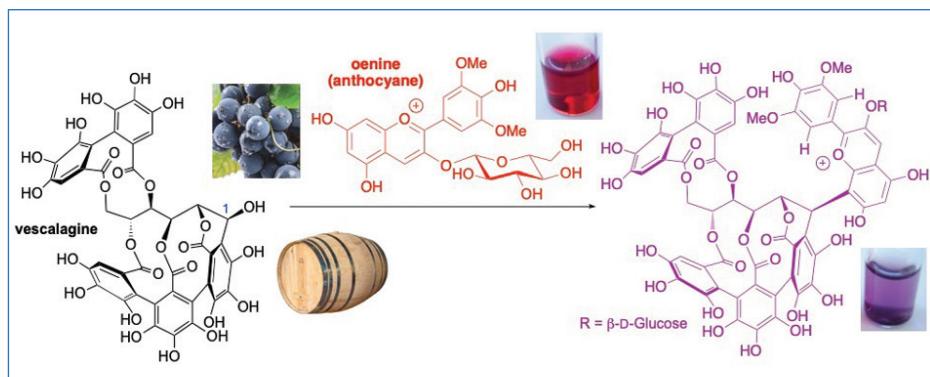


Figure 2.2 - L'anthocyanine œnine, pigment rouge des raisins de cépages rouges, se combine par substitution nucléophile à la vescalagine du bois de chêne pour donner lieu à la formation d'un pigment anthocyano-ellagique de couleur violette.

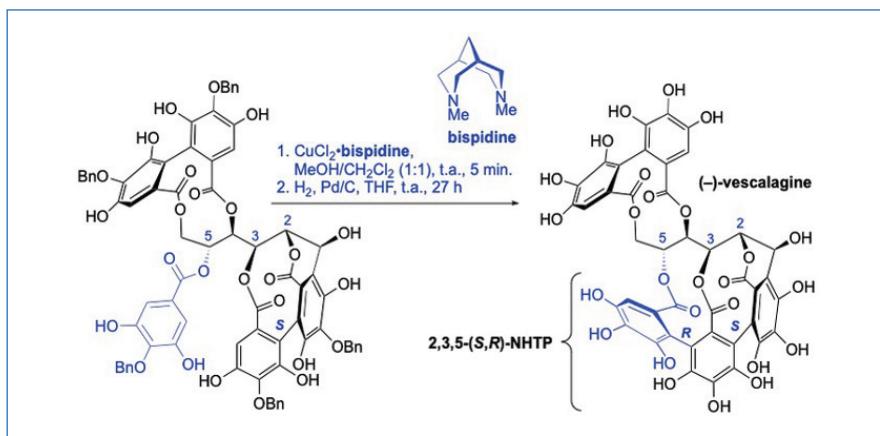


Figure 2.3 - Formation de l'unité NHTP par couplage déshydrogénant stéréosélectif médié par le complexe  $\text{CuCl}_2\text{-bispidine}$ , suivie du clivage des groupes protecteurs benzyle par hydrogénolyse pour accéder à la (-)-vescalagine.

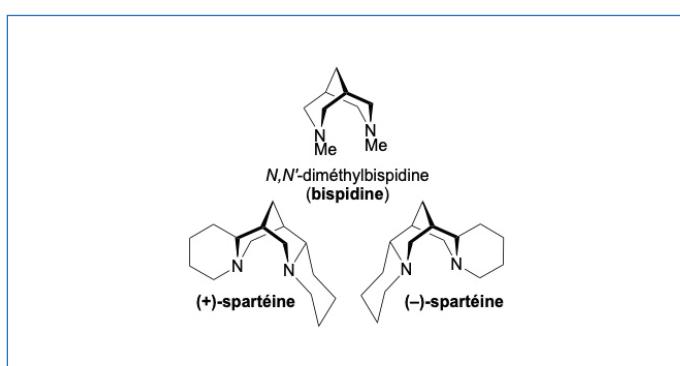


Figure 2.4 - Diamines tertiaires cycliques de type bispidine.

Curieux de mieux comprendre le caractère multicibles des effets biologiques attribués aux polyphénols, c'est aussi avec la vescalagine que nous avons décidé de travailler suite à notre découverte de son action anti-actine et de sa capacité à inhiber la résorption osseuse des ostéoclastes [16]. Alliant la chimie organique à la biologie cellulaire, la protéomique et la bioinformatique, nous avons pu capturer, à l'aide de sondes porteuses de la vescalagine, et identifier un ensemble d'une trentaine de protéines impliquées dans l'activité de résorption osseuse des ostéoclastes et la régularisation de la dynamique de l'actine [16]. Nous croyons fortement que ce type d'approche chimio-biologique, qui combine l'expérience de laboratoire en chimie organique et biologie cellulaire au traitement informatique, avec l'apport de l'intelligence artificielle, constitue la méthodologie clé à la fois vers la compréhension des effets biologiques des ellagittannins (ou autres polyphénols bioactifs) et de ceux de leur catabolites, tels que les urolithines (voir partie 1 p. 61), et également vers l'élucidation de leur anabolisme chez les plantes.

C'est aussi bien sûr la synthèse totale de la vescalagine que nous voulions accomplir, une prouesse académique pour laquelle nous nous étions fixés comme objectif de suivre une stratégie imitant la voie plausible de sa biosynthèse. Nous avons adapté les tactiques de synthèse des ellagittannins [10-13] pour construire les unités HHDP et NHTP de manière intramoléculaire, ouvrir

le cycle d'un précurseur glucopyranosique mimant la pédunculagine et former la liaison C-arylglicosidique à partir d'un précurseur mimant la liquidambine aldéhydique (voir figure 1.1 p. 61). Progressivement, nous sommes ainsi parvenus à réaliser les synthèses totales d'un premier membre de la classe des ellagittannins C-glucosidiques, la 5-O-desgalloylépipunicacortéine A, puis des (épi)punicacortéines A, de la vescaline et de son épimère castaline, et enfin récemment de la vescalagine, ainsi que de son épimère castalagine, porteurs d'unités 4,6-(S)-HHDP et 2,3,5-(S,R)-NHTP (figure 2.3) [17,18]. L'adaptation la plus innovante est celle réalisée sur la tactique de couplage de Yamada [12] en remplaçant la *n*-butylamine primaire par des diamines tertiaires cycliques de type bispidine, incluant la spartéine chirale (figure 2.4).

L'utilisation de ces bispidines en tant que ligands bidentés du cuivre(II) permet la médiation d'un bicouplage atroposélectif des groupes galloyle en positions-4,6 et -2,3 d'un glucopyranoside et la formation atroposélective de l'unité NHTP par couplage entre un groupe galloyle en position-5 et une unité HHDP en positions-2,3 d'un précurseur C-arylglicosidique (figure 2.3) [17,18]. L'utilisation de la (-)-spartéine n'a pas d'influence sur l'atroposélectivité des couplages, essentiellement contrôlée, comme dans la plupart des cas, par la chiralité du D-glucose des substrats. Par contre, l'utilisation de la (+)-spartéine permet de contrecarrer l'induction d'asymétrie d'un glucopyranose central et provoque de surcroit l'inversion de sa conformation chaise  $^4\text{C}_1$  en  $^1\text{C}_4$ , rendant ainsi possible le couplage de groupes galloyle orientés axialement [17] et le développement de nouvelles voies de synthèse d'ellagittannins  $^1\text{C}_4$ -glucopyranosiques. Affaire à suivre...

- [10] L. Pouységú, D. Deffieux, G. Malik, A. Natangelo, S. Quideau, Synthesis of ellagittannin natural products, *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, 28, p. 853-74, <https://doi.org/10.1039/C0NP00058B>
- [11] S. Quideau, K.S. Feldman, Ellagittannin chemistry, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, p. 475-503, <https://doi.org/10.1021/cr940716a>
- [12] H. Yamada, K. Nagao, K. Dokei, Y. Kasai, N. Michihata, Total synthesis of (-)-corilagin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, p. 7566-7, <https://doi.org/10.1021/ja803111z>
- [13] Y. Kasai, N. Michihata, H. Nishimura, T. Hirokane, H. Yamada, Total synthesis of (+)-davidiin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, p. 8026-9, <https://doi.org/10.1002/ange.201203305>
- [14] S. Quideau *et al.*, The chemistry of wine polyphenolic C-glycosidic ellagittannins targeting human topoisomerase II, *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11, p. 6503-13, <https://doi.org/10.1002/chem.200500428>
- [15] S. Chassaing *et al.*, Physicochemical studies of new anthocyan-ellagittannin hybrid pigments: about the origin of the influence of oak C-glycosidic ellagittannins on wine color, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, p. 55-63, <https://doi.org/10.1002/ejoc.200901133>
- [16] K. Kempf *et al.*, Systemic convergent multi-target interactions of plant polyphenols revealed by affinity-based protein profiling of bone cells using C-glucosidic vescal(ag)in-bearing chemoproteomic probes, *ACS Chem. Biol.*, **2023**, 18, p. 2495-505, <https://doi.org/10.1021/acscchembio.3c00440>
- [17] R. Larrieu *et al.*, Copper(II)-amine complex-mediated intramolecular coupling of gallates: a bioinspired solution to the atroposelective synthesis of ellagittannins, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, 63, e202412036, <https://doi.org/10.1002/anie.202412036>
- [18] R. Larrieu, A. Cornu, L. Pouységú, D. Deffieux, S. Quideau, Total synthesis of (-)-vescalagin, the iconic member of the C-glucosidic ellagittannin family, *Chem. Eur. J.*, **2025**, 31, e202501159, <https://doi.org/10.1002/chem.202501159>

Cette fiche a été préparée par **Stéphane QUIDEAU\*** (stephane.quideau@u-bordeaux.fr), **Denis DEFFIEUX** et **Laurent POUYSÉGU**, tous trois professeurs des universités à l'Université de Bordeaux, Institut des Sciences Moléculaires (ISM, CNRS-UMR 5255). Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr) et Julien LALANDE (jlalande@nordnet.fr). Elles sont en téléchargement libre sur [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)