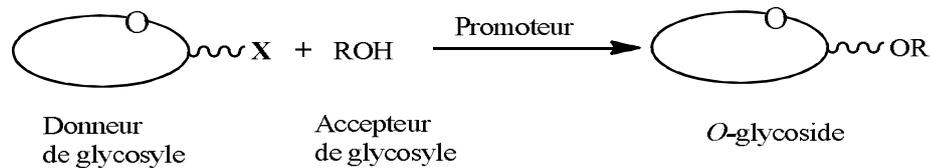


Chapitre 3- Les glycosides.

Principales méthodes de synthèse des alkylglycosides par voie chimique

La réaction permettant d'obtenir les glycosides est une réaction de glycosylation ou de glycosidation

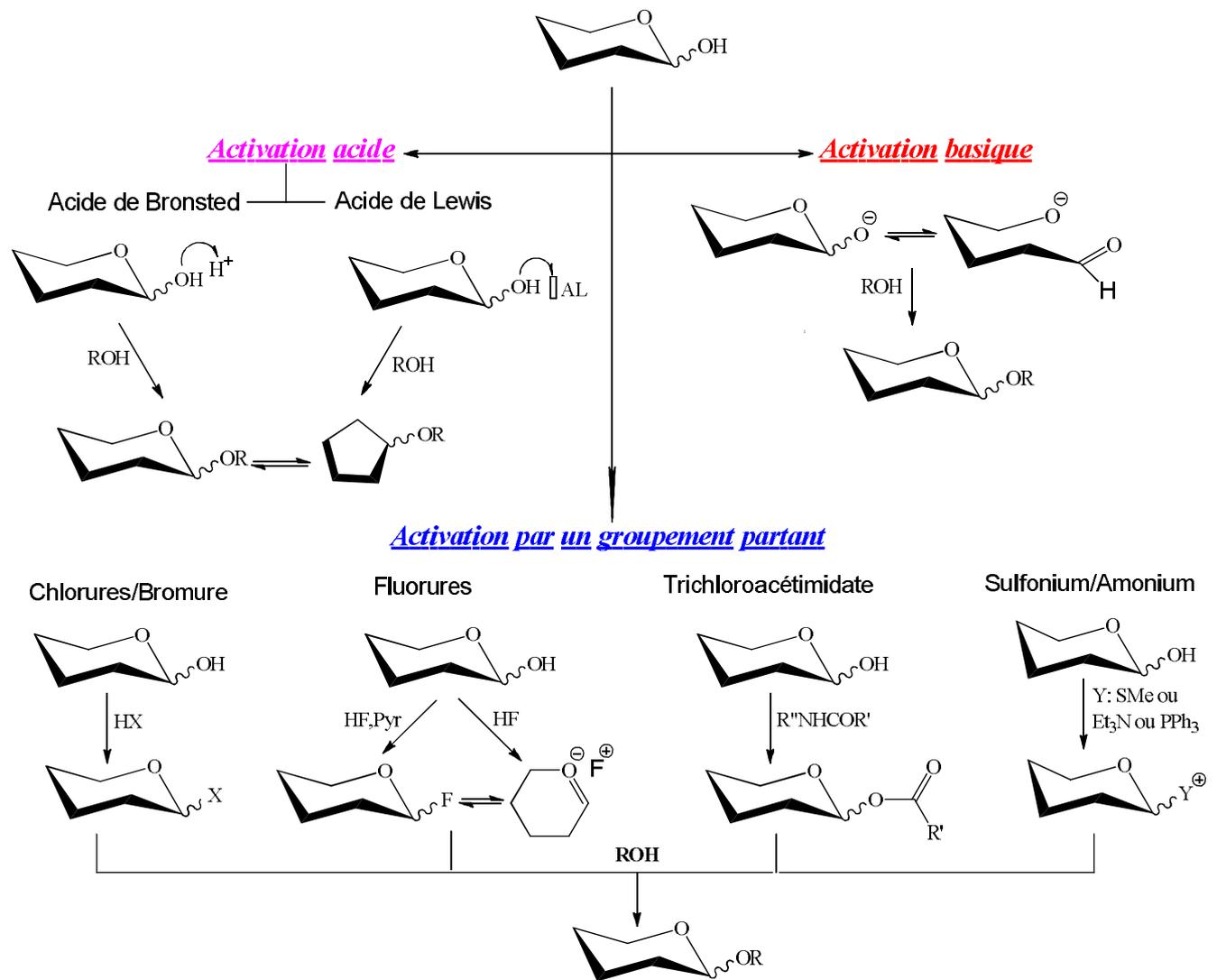


Réaction de glycosylation.

La réaction de glycosylation ou de glycosidation consiste à créer une liaison acétalique entre un donneur de glycosyle et un accepteur de nature variable, via une réaction de substitution nucléophile. Ainsi, la molécule obtenue comporte le glycoside provenant du donneur de glycosyle, en plus de la chaîne alkyle qui provient de l'accepteur. On parle alors de la glycosidation du donneur ou de la glycosylation de l'accepteur. Le groupement R dans le schéma précédent peut être : un groupement alkyle, un groupement aryle, un peptide comportant un résidu sérine ou thréonine, un diéther de glycérol, ou encore un accepteur de glycosyle de nature saccharidique.

Leur connaissance est basée sur l'extension et l'amélioration de la méthodologie de détermination des structures et de la synthèse organique car il serait intéressant de connaître la configuration de liaison glycosidique (a ou b), chaque anomère ayant des propriétés spécifiques.

Le schéma suivant regroupe les différentes voies de synthèse des glycosides par voie chimique :



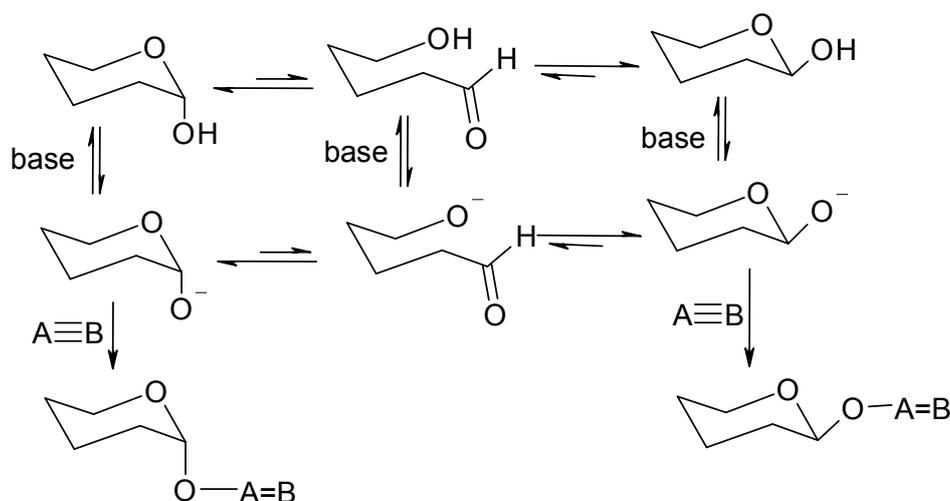
Méthodes de synthèse des glycosides

1. O- Activation anomérique (milieu basique)

Cette glycosidation peut être effectuée directement sur des sucres furanosiques ou pyranosiques avec de simples agents alkylants comme l'iodure de méthyle ou le sulfate de diméthyle.

Après traitement en milieu basique (étape d'activation), un traitement en milieu acide conduit à la formation de l'acétal (étape de glycosylation).

Cependant l'instabilité des formes ouvertes en milieux basiques et la difficulté pour différencier les formes α et β rends difficile le contrôle stéréochimique de la réaction (schéma ci-dessous).



Exemple 1 : R. J. Ferrier. *Carbohydrate chemistry*. 1988, p 433.

Addition du trichloroacétonitrile au 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyranoside. R.J.

Les espèces déprotonnées en 1 conduisent au β -trichloroacétimide. Cependant une anomérisation lente en milieu basique se produit et conduit à l' α -trichloroacétimide.

Exemple 2 : S.Kusumoto et al. *Bull. Chem; Soc. Jpn.* 1986, 59, p 1419.

Synthèse d'un petidoglycane.

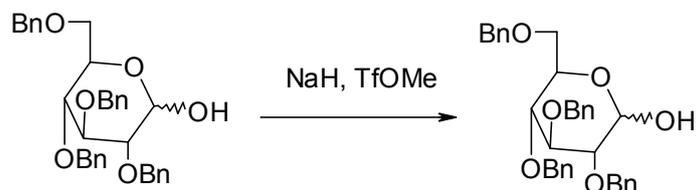
2. O- Alkylation anomérique (milieu basique)

Alkylation directe de pyranoses ou de furanoses avec des agents d'alkylation simples let que l'iodure de méthyle (CH_3I).

Cependant, la tautomérisation de la chaîne cyclique entre les formes α et β donne trois possibilités d'attaque de l'agent alkylant. Le rendement, la régiosélectivité et la

stéréosélectivité seront fonction de la stabilité et de la réactivité des trois espèces O-déprotonnées présentes dans le milieu.

Exemple : R.R. Schmidt et al. *J. Carbohydr. Chem.* 1994, 3, 67.



La formation de l'anomère β est favorisée dans le benzène et à haute température.

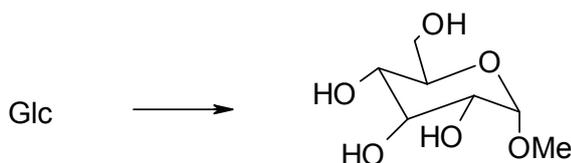
3. Activation direct du carbone anomérique (milieu acide)

Méthode de HELFERICH-FISCER

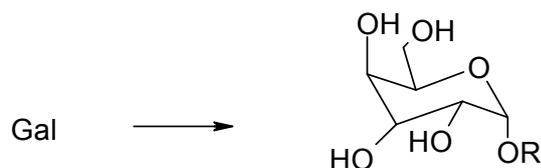
La première O-glycosidation a été réalisée à la fin du XIX^{ème} siècle par Fischer. Dans cette méthode classique les glycosides sont obtenus directement à partir du sucre réducteur non protégé et d'alcools en présence d'un catalyseur acide. C'est une protonation de l'hydroxyle anomérique du glucide par un acide fort et attaque nucléophile de l'oxonium formé par l'alcool.

Le contrôle de la stéréosélectivité sur la position anomérique est basé sur la différence d'énergie des deux anomères. La formation de l'anomère α est favorisée par l'effet anomérique (interactions entre l'oxygène du cycle et l'oxygène porté par le carbone anomérique). Elle est cependant défavorisée par les arguments stériques (interactions diaxiales 1,3). Un mélange des deux anomères est généralement obtenu, mais l'effet anomère étant prépondérant il se forme l'anomère α avec un rendement supérieur à β .

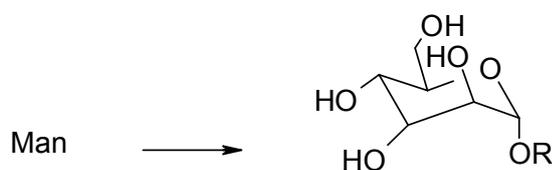
Exemple :



G.N. Bollenback, *Meth. Carbohydr. Chem.* 1963, 2, 36.

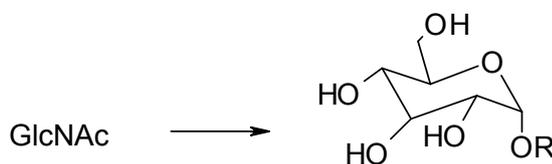


R=allyl. H.A.El-Shenawy. *Carbohydr. Res.* 1984, 131, 227.



R=Me. C.S. Hudson. *Org. Synth.* 1932, 1, 371.

R= Bn, P.A J. Gorin, A.S. Perlin. *Can. J. Chem.* 1961, 39, 2474.



R=allyl. H.A.El-Shenawy. *Carbohydr. Res.* 1984, 131, 227.

R=Bn. R.Kuhn et all. *Justus Liebig Ann. Chem.* 1958, 611, 236.

Cette méthodologie n'était initialement utilisée que pour des alcools simples (méthyle, benzyle, allyle), puis elle a été appliquée à des alcools possédant des chaînes plus longues. Par la suite, la méthode a été améliorée par l'utilisation d'acides comme l'acide sulfonique et l'acide sulfurique.

4. Activation par groupement partant (milieu acide)

Méthode de KOENIGS-KNORR

La première utilisation d'un sucre halogéné, chloré ou bromé ou encore fluoré, a été effectuée par Koenigs et Knorr en 1901. Elle repose sur l'activation du glycosyle halogéné par des acides de Lewis ou des sels de métaux lourds (argent ou mercure) puis sur l'attaque nucléophile de l'alcool. Les temps de réaction peuvent être diminués avec une activation «micro-ondes»

Dans cette synthèse le contrôle de la régiosélectivité à la position anomérique est généralement atteint quand le donneur de glycosyle possède des groupements hydroxyles sélectivement protégés et un groupement activant en position anomérique.

Trois étapes sont nécessaires :

1. Protection fonctionnelle des hydroxyles qui induit une spécificité de la substitution nucléophile sur le carbone anomérique.
2. Une étape d'activation qui génère un donneur de glycosyle stériquement convenable.
3. transfert du glycosyl donneur à l'accepteur en présence d'un métal lourd.

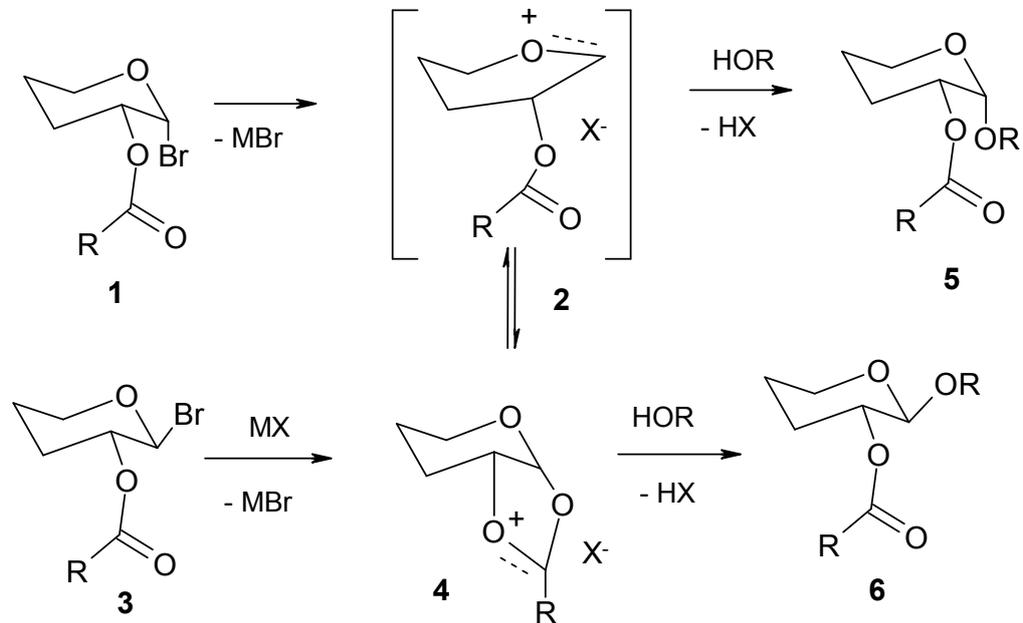
L'étape d'activation est atteinte en transformant le sucre de départ en halogénure de glycosyle.

Les dérivés chlorés sont généralement plus stables que les bromés qui sont plus réactifs. Les iodures sont très instables et les dérivés fluorés sont peu réactifs.

Participation d'un groupement protecteur à la stéréosélectivité.

La stéréosélectivité est généralement atteinte quand un groupement protecteur voisin participe à la formation du glycoside.

Exemple : Participation d'un substituant 2-O-acétyl.



Ion acétoxonium

L' α -halogénure **1** évolue en présence de l'accepteur vers une paire d'ions intime **2** qui évolue spontanément vers un intermédiaire acétoxonium **4**. L'anomère β **3** conduit directement à **4** qui est exclusivement attaqué par la face β donnant exclusivement le β -glycoside **6**.

L'attaque par la face α donnant l' α -glycoside **5** est difficile étant donné la formation intramoléculaire de **4**.