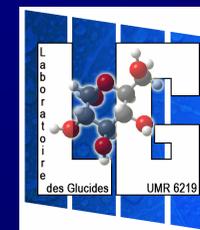




LABORATOIRE DES GLUCIDES UMR 6219



Faculté des Sciences
33 rue Saint-Leu, 80039 Amiens Cedex,
France



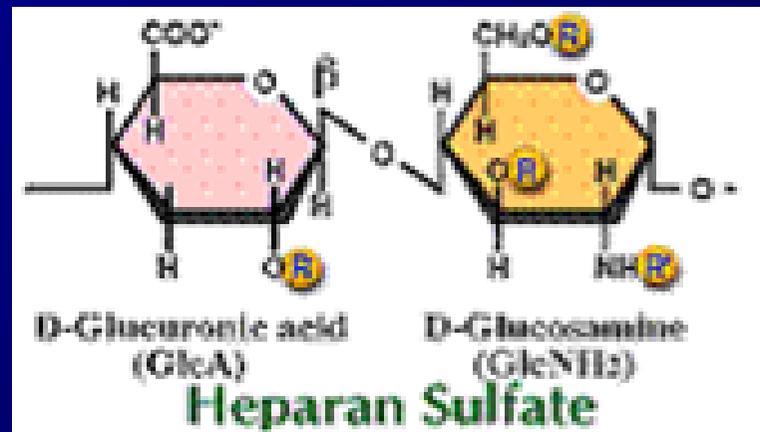
Modification de l'acide glucuronique et de sa lactone 6,1 sous irradiation micro-ondes

Stéphanie Rat, José Kovensky, Anne Wadouachi

Glucidoc
07/02/2008

L'intérêt biologique de l'acide glucuronique

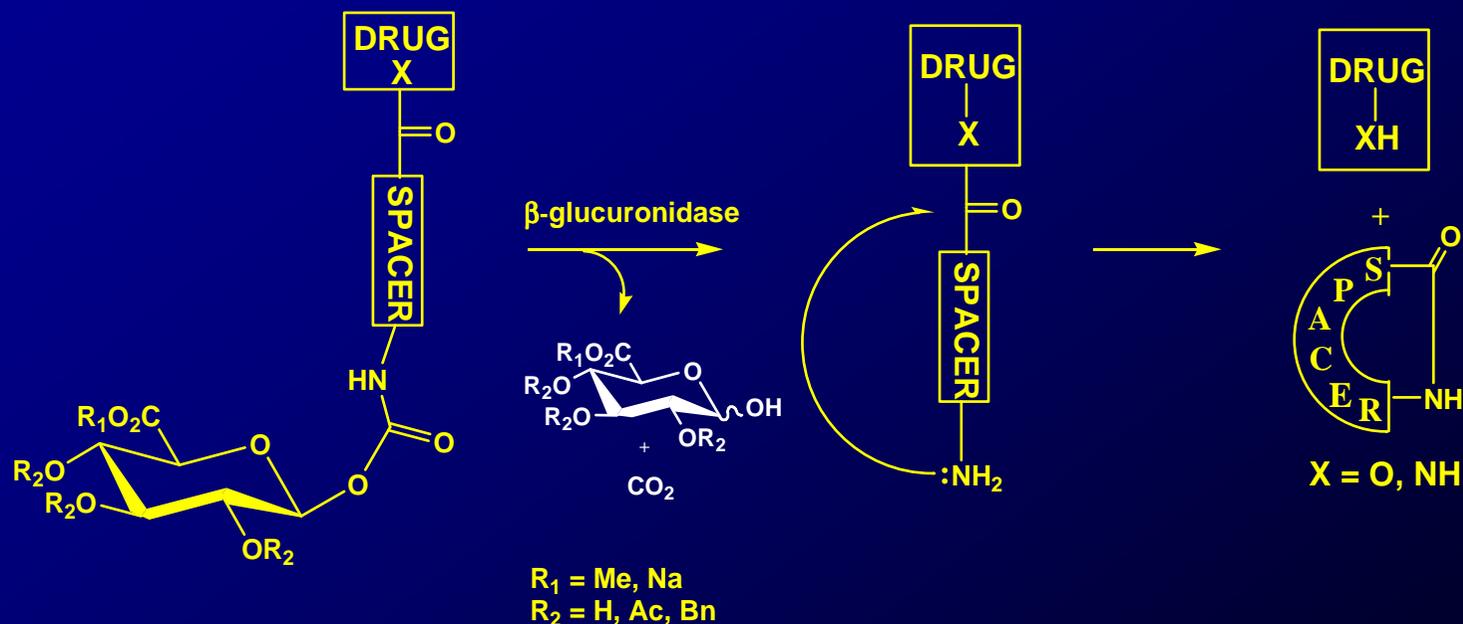
- L'acide glucuronique est un monosaccharide présent dans de nombreux oligo et polysaccharides possédant des propriétés biologiques importantes.



→ HS régule de nombreux processus biologiques tels que le développement cellulaire, coagulation du sang, tumeurs métastatiques...

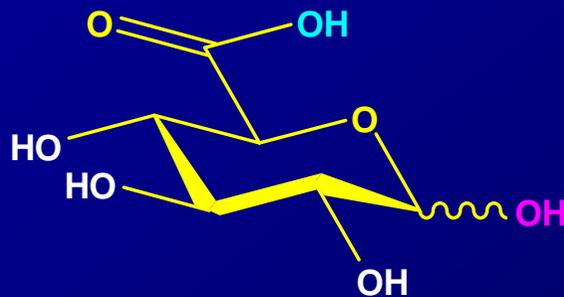
L'intérêt biologique de l'acide glucuronique

- Récemment la synthèse de composés uroniques a été effectuée dans le cadre d'une étude, ADEPT, Antibody Directed Enzym Prodrug Therapy.



• Scheeren, H. W. and al. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1701-1704; Graaf, M. and al. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *68*, 273-2281.

L'acide glucuronique - Modifications chimiques



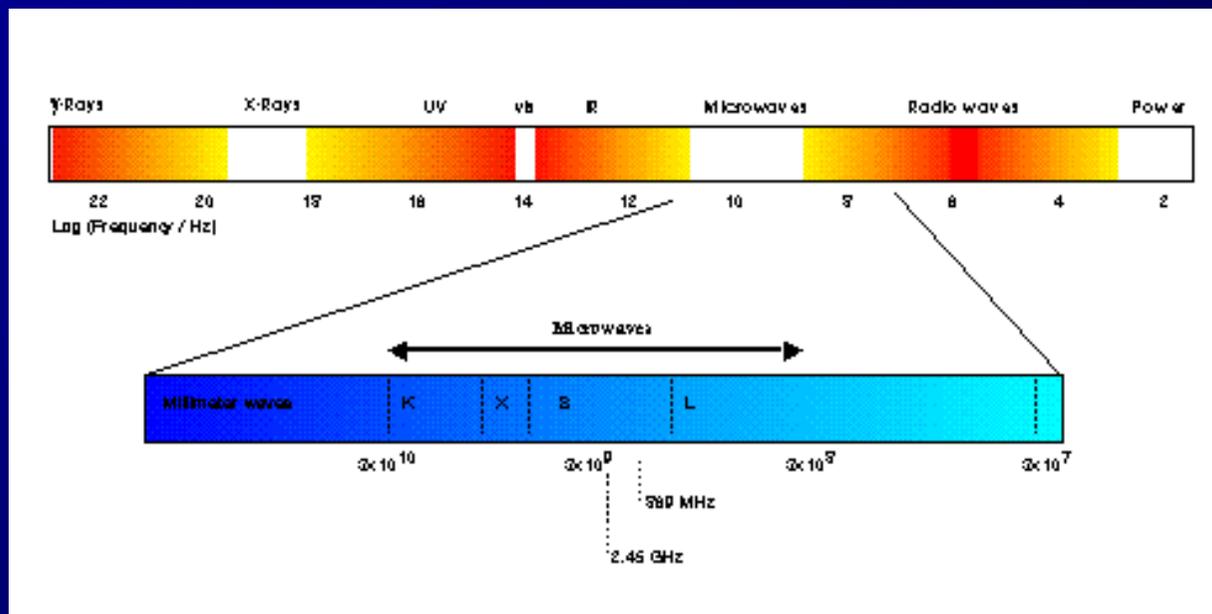
L' acide glucuronique

Accès rapides à différents dérivés uroniques.

→ Toutes ces modifications seront effectuées sous irradiation micro-ondes dans des conditions sans solvant.

Micro-ondes - Introduction

- Les micro-ondes ont été introduits en synthèse organique dans les années 80.
- Longueur d'onde:



- Les micro-ondes permettent de travailler en phase liquide (avec ou sans solvant) ou en phase solide.

Micro-ondes - Principe

- Le chauffage par micro-ondes se fait par interaction entre l'onde électromagnétique et les différents composés.



- 1990: - Essor considérable de la chimie assistée par micro-ondes.
- Début de la « chimie verte ».

Micro-ondes - Chimie verte

- **Chimie verte = Développer des produits et processus qui permettent de réduire ou d'éliminer l'utilisation de produits dangereux.**
- **Les micro-ondes correspondent à ce concept : techniques sans solvant, réductions des temps de réactions, gain d'énergie...**

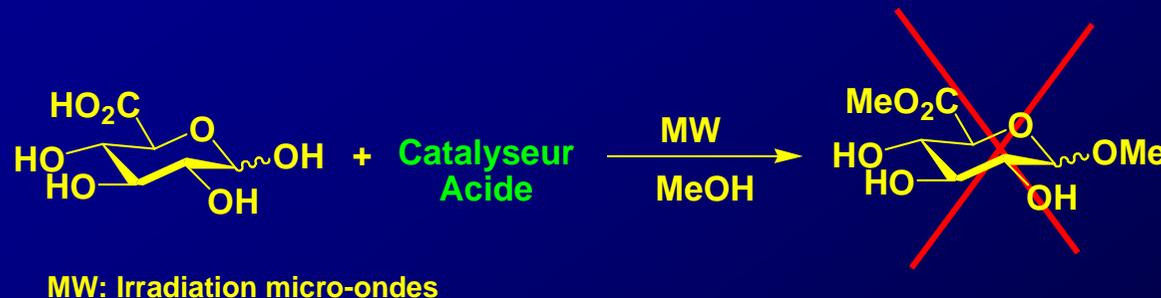


**Procédés efficaces et propres,
avec de notables améliorations par
rapport aux méthodes classiques.**



Glycosylation-Estérification « one-pot » à partir de l'acide glucuronique

□ A partir de l'acide glucuronique :

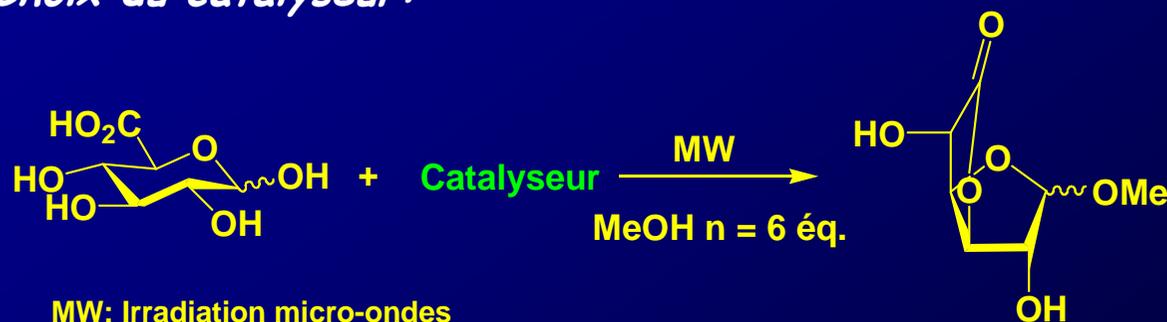


MW: Irradiation micro-ondes

Glycosylation-Estérification « one-pot » à partir de l'acide glucuronique

□ A partir de l'acide glucuronique :

➤ *Choix du catalyseur:*

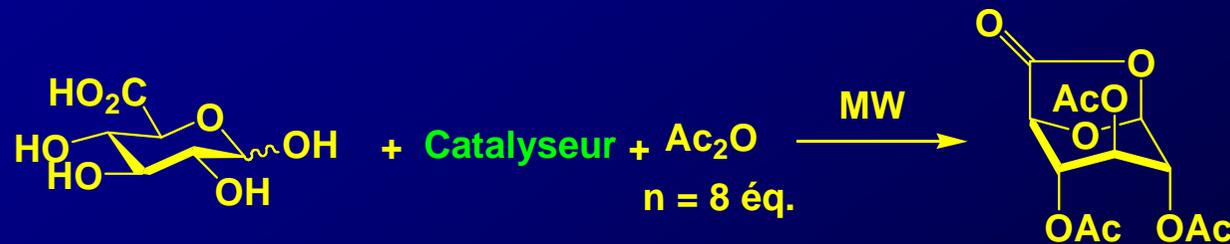


Catalyseur	Conditions MW	Rendement (α/β)
SOCl_2 2 éq.	P 60W, T 70°C, 10min	48% (55/45)
H_2SO_4 0,1 éq.	P 10W, T 60°C, 10min	56% (45/55)
ZnCl_2 1 éq.	P 80W, T 85°C, 10min	39% (45/55)
APTS 0,3 éq.	P 20W, T 70°C, 10min	72% (40/60)

Acétylation de l'acide glucuronique

□ Réaction d'acétylation:

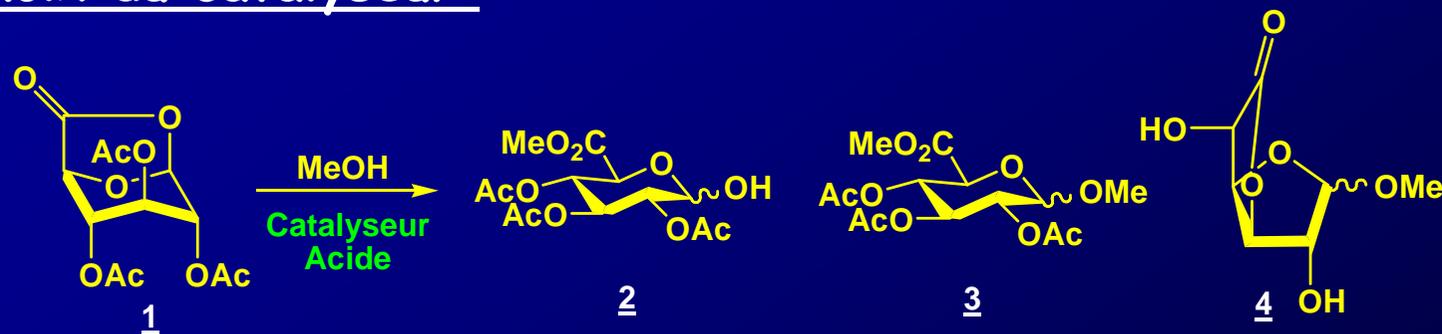
➤ *Choix du catalyseur :*



Catalyseur	Conditions MW	Rendement
ZnCl_2 1 éq.	P 115W, T 85°C, 13min	34%
InCl_3 0,1 éq.	P 300W, T 115°C, 10min	85%
I_2 0,3 éq.	P 300W, T 115°C, 10min	92%

Glycosylation-Estérification « one-pot » à partir de la lactone 6,1

□ Choix du catalyseur:

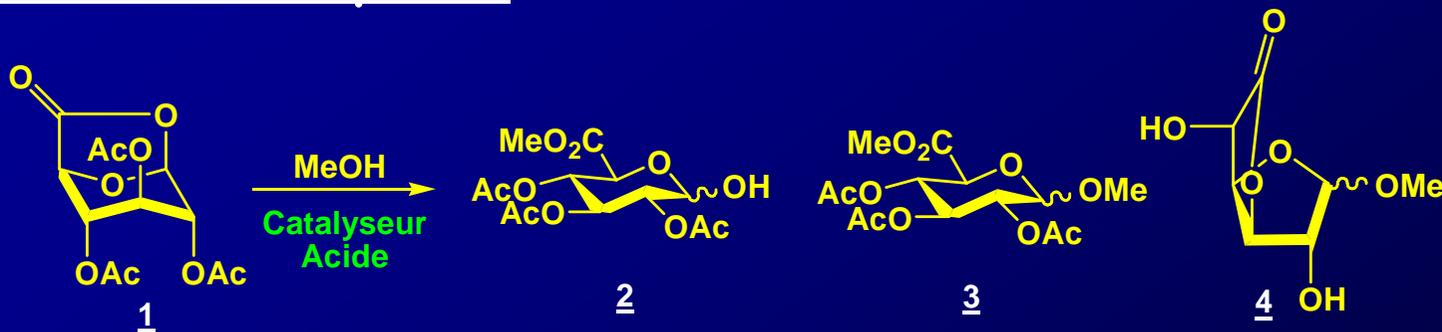


Yb(CF₃SO₃): Mélange
K10: Pas de réaction

Catalyseur	<u>2</u>	<u>3</u> (α/β)	<u>4</u> (α/β)
ZnCl ₂ 1 éq. 95°C, 10min			38% (60/40)
BF ₃ .Et ₂ O 1éq. 70°C, 10min		59% (60/40)	41% (20/80)
KSF 85°C, 10min	37%		

Glycosylation-Estérification « one pot » à partir de la lactone 6,1

□ Choix du catalyseur:

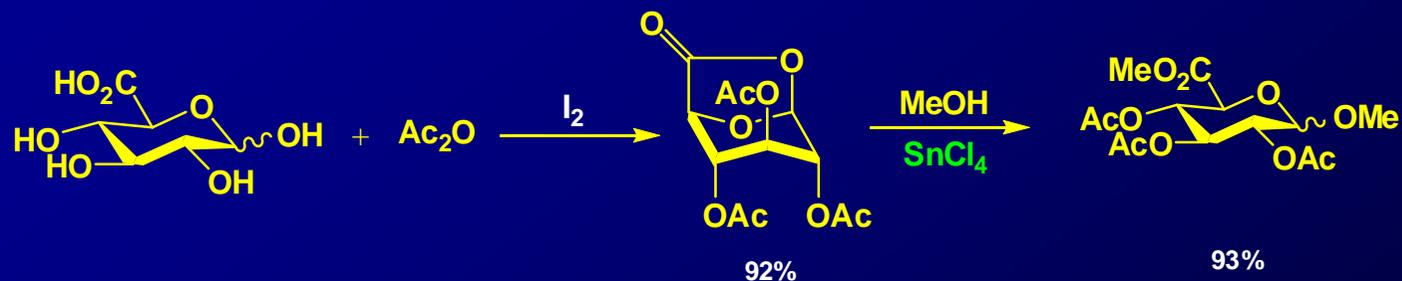


Catalyseur	<u>2</u>	<u>3</u> (α/β)	<u>4</u> (α/β)
APTS 0,3 éq 85°C, 5min			93% (30/70)
FeCl ₃ 1 éq. 60°C, 2min	98%		
SnCl ₄ 1 éq. 70°C, 2min		93% (80/20)	

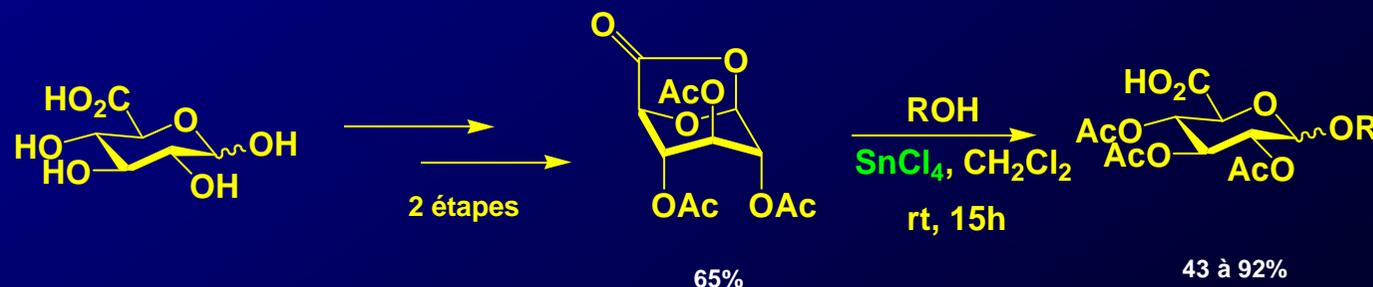
Comparaison: conditions classiques / micro-ondes

- Avec SnCl_4 :

- Conditions micro-ondes :



- Conditions classiques :

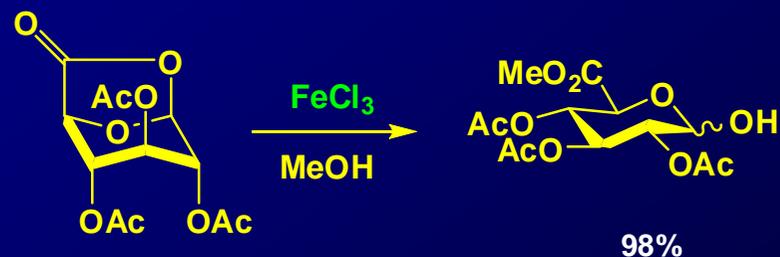


• (a) Murphy P. V. and al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 2518-2521. (b) Murphy P. V. and al. *Org. Lett.* 2004, 6, 3963-3964.

Comparaison: conditions classiques / micro-ondes

▪ Avec FeCl_3 :

○ Conditions micro-ondes :

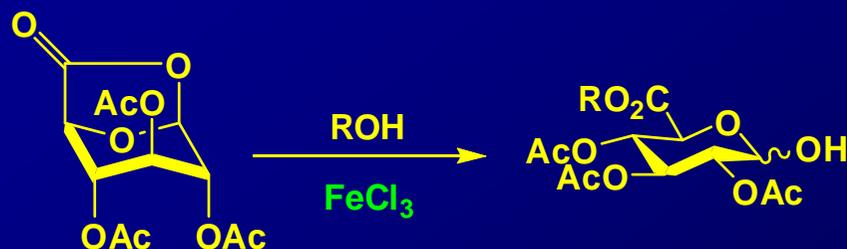


○ Conditions classiques :



Estérification « one-pot » à partir de la lactone 6,1

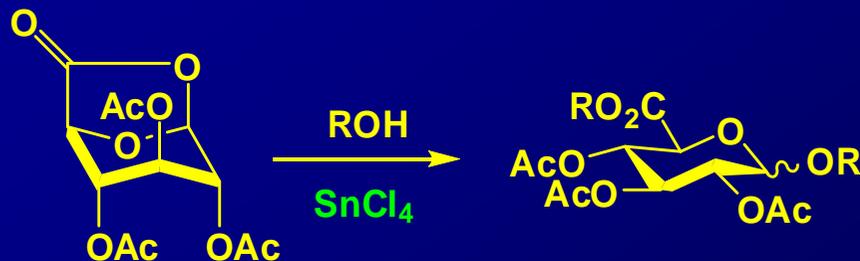
➤ Avec FeCl₃



ROH (6 éq.)	Conditions MW	Rendement (α/β)
Butanol	P 60W, 65°C, 3min	81%
Octanol	P 60W, 70°C, 3min	79%
Dodécanol	P 60W, 60°C, 3min	68%

Glycosylation-Estérification « one-pot » à partir de la lactone 6,1

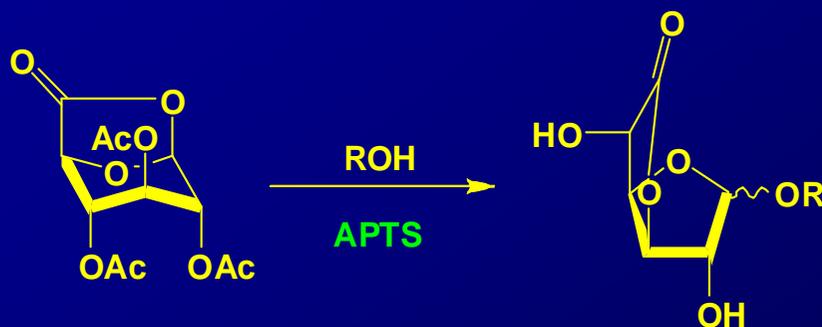
➤ Avec SnCl₄



ROH (6 éq.)	MW Conditions	Rendement (α/β)
Butanol	P 60W, 70°C, 2min	91% (85/15)
Octanol	P 30W, 60°C, 2min	88% (90/10)
Dodécanol	P 30W, 60°C, 2min	85% (95/5)

Glycosylation « one-pot » à partir de la lactone 6,1

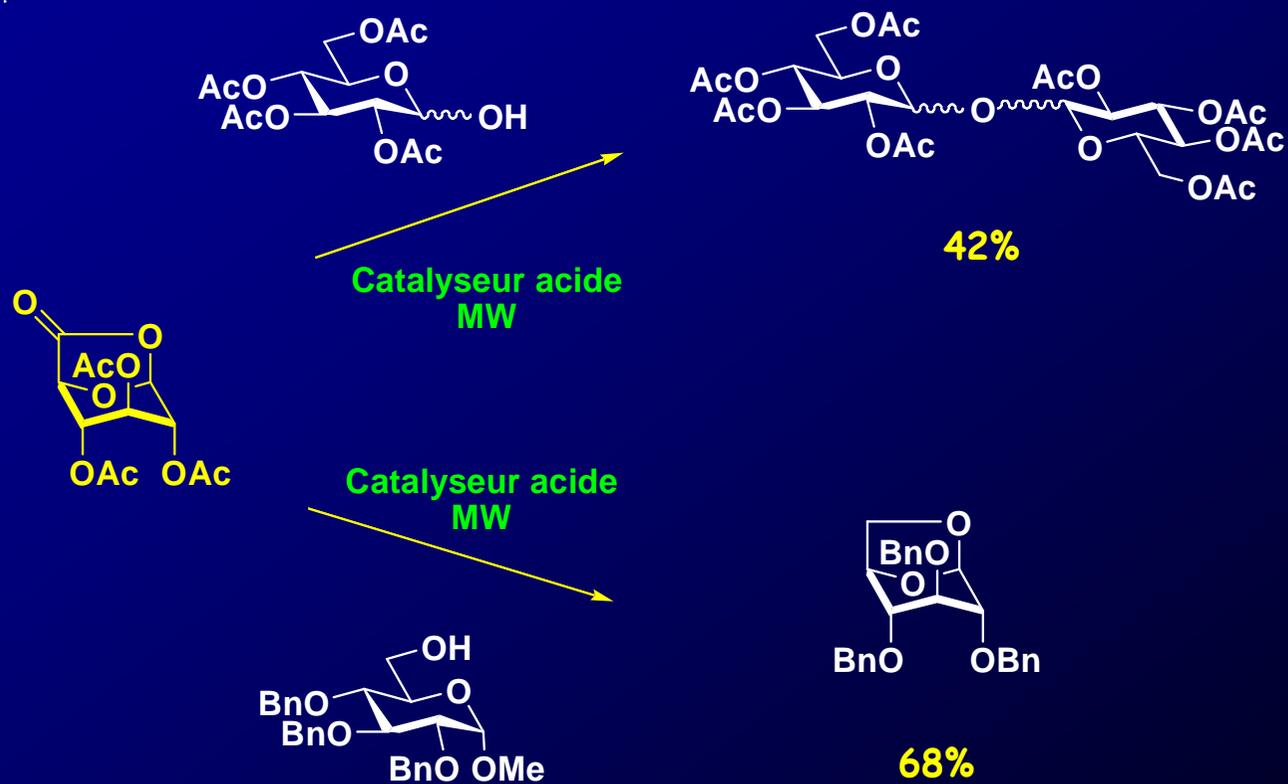
➤ Avec APTS



ROH (6 éq.)	Conditions MW	Rendement (α/β)
Butanol	P 105W, 95°C, 10min	81% (20/80)
Octanol	P 200W, 110°C, 10min	61% (15/85)
Dodécanol	P 200W, 110°C, 10min	45% (5/95)

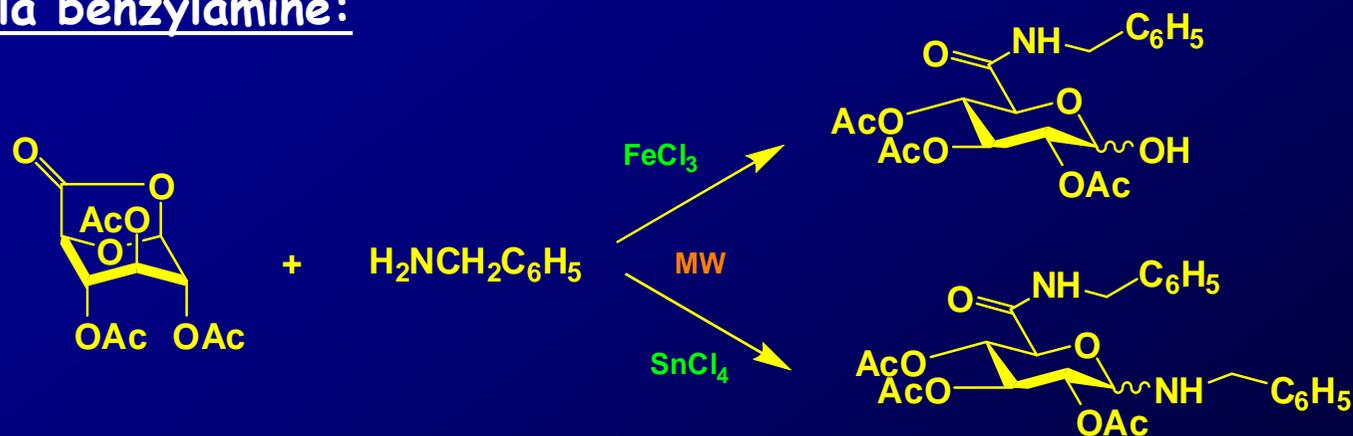
Modifications avec d'autres accepteurs

➤ Avec d'autres sucres:

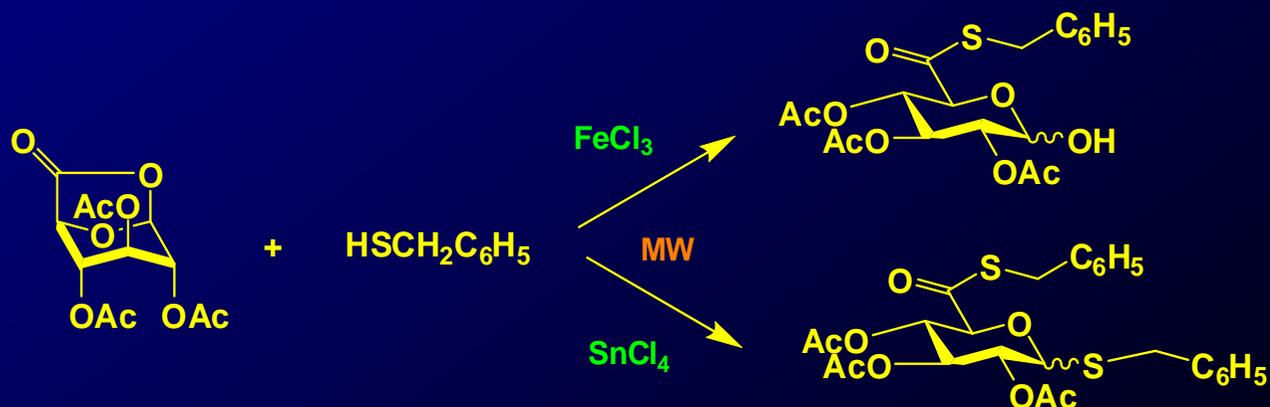


Modifications avec d'autres accepteurs

➤ Avec la benzylamine:



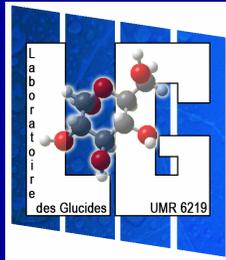
➤ Avec le benzylthiol:



Conclusion

- **Modification régiosélective efficace à partir de la lactone 1, 6 et accès rapide à trois types de composés**
- Introduction de chaînes en C4, C8 et C12 dans des conditions sans solvant et des temps de réactions courts (2 à 10min) et avec de bons rendements.
- **Les réactions présentent des régiosélectivités différentes de celles obtenues dans des conditions classiques: cas de FeCl₃ et SnCl₄.**
 - Dans le cas de FeCl₃, la sélectivité obtenue en faveur du produit seulement estérifié conduit à un intermédiaire de synthèse intéressant.
 - SnCl₄ conduit aux produits estérifiés et glycosylés.

Remerciements



- **Laboratoire des glucides, UPJV Amiens**

Pr. José Kovensky et Dr. Anne Wadouachi

Marion Wallyn, Frédéric Aubry

- **Support financier : Conseil Régional de Picardie (Programme Alternatives Végétales)**

