

Les thiosucres

Réactivités et applications

Résumé Les S-hétérosides sont d'importants glycomimétiques des O-hétérosides. En raison de leur importance, l'élaboration de méthodes pour leur construction a attiré une attention considérable. Cet article a pour objectif de mettre en évidence les réactions catalysées par les métaux de transition pour la formation d'hétérosides complexes.

Mots-clés 1-Thiosucres, S-hétérosides, palladium, couplage de Buchwald-Hartwig-Migita, thioglycoconjugués.

Abstract **Thiosugars: reactivity and applications**

Thioglycosides are valuable glycomimetic derivatives that have attracted much attention as mimetics of O-glycosides. Owing to their importance, building up methods for their construction has drawn considerable attention. This article attempts to highlight metal-catalyzed reactions for the creation of aromatic complexes thioglycosides.

Keywords 1-Thiosugars, thioglycosides, palladium, Buchwald-Hartwig-Migita cross-coupling, thioglycoconjugates.

Les sucres appartiennent à l'une des classes de molécules indispensables dans le règne du vivant. Ils sont ubiquitaires et interviennent dans de nombreux processus biologiques. Présents à la surface des cellules sous forme de glycoprotéines ou de glycolipides, ces glycoconjugués – au même titre que les hétérosides – sont des composés aux rôles divers tels que la reconnaissance moléculaire ou la communication cellulaire. Existant sous forme de polysaccharides (tels que l'amidon, la cellulose...), les sucres sont également une des sources énergétiques essentielles [1].

Thioglycosides : structure et intérêts

Les hétérosides ou glycosides (anglicisme) sont des composés constitués de deux parties : une partie osidique (ose, glycone) et une partie non osidique (aglycone, génine) différente d'une protéine ou d'un lipide. Ils sont classés en plusieurs catégories, en fonction de la nature de l'atome engagé dans la liaison osidique. Parmi eux, les thiosucres sont des analogues de sucres naturels pour lesquels l'oxygène anomérique est remplacé par un soufre. Au niveau structural, la liaison C–S est plus longue que la liaison C–O (1,78 Å contre 1,41 Å). De plus, les angles formés par les deux carbones adjacents à l'hétéroatome sont différents en série O- ou S-glycoside (C–S–C est de 98° contre 117° pour C–O–C) (figure 1).

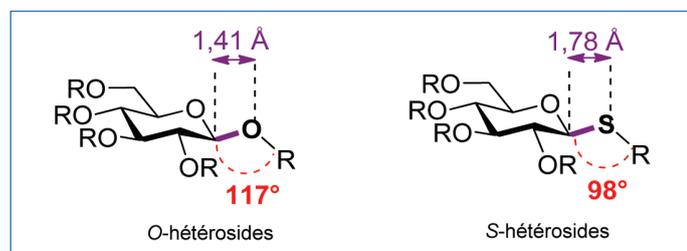


Figure 1 - O-hétéroside vs S-hétérosides.

Les S-hétérosides sont des molécules dont l'intérêt a été peu étudié en comparaison aux O-hétérosides. Il y a néanmoins un engouement grandissant autour de ces produits, notamment autour de leurs propriétés biologiques variées [2]. Les S-hétérosides constituent une alternative à leurs pendants

oxygénés du fait de leur plus grande stabilité à l'hydrolyse enzymatique, tout en conservant une géométrie relativement similaire.

Ces molécules représentent donc des cibles importantes pour la chimie thérapeutique et il est intéressant de mettre au point de nouvelles voies de synthèse permettant d'accéder facilement à des thiohétérosides originaux (figure 2).

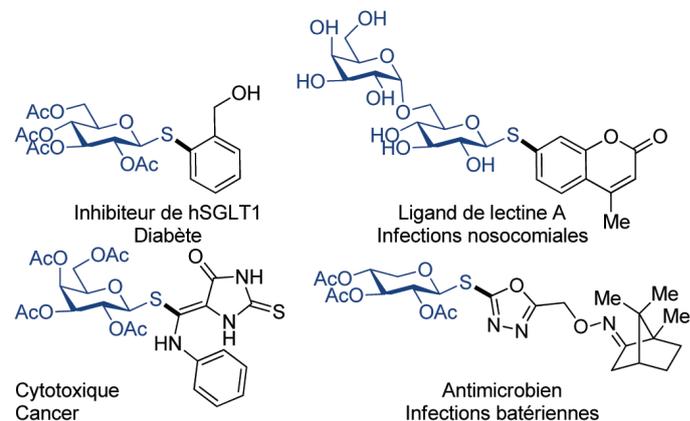


Figure 2 - Exemples de S-hétérosides bioactifs.

État de l'art

Les S-hétérosides sont classiquement synthétisés à partir d'un sucre électrophile [2] réagissant avec un thiol nucléophile (Nu) (figure 3A). Bien qu'efficace, cette méthode est limitée par la disponibilité des thiophénols aromatiques ou hétéroaromatiques. La nouvelle stratégie que nous avons proposé d'étudier serait d'utiliser le sucre non pas comme électrophile, mais comme nucléophile, en le faisant réagir avec des aglycones halogénés (électrophiles) à l'aide d'une catalyse

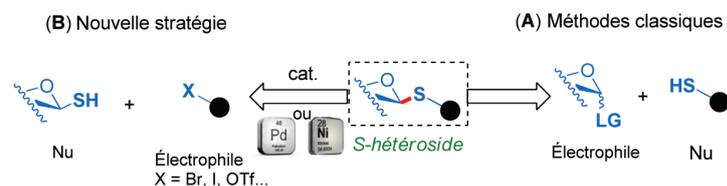


Figure 3 - Méthodes classiques (A) et notre nouvelle stratégie (B) de synthèse de S-hétérosides.

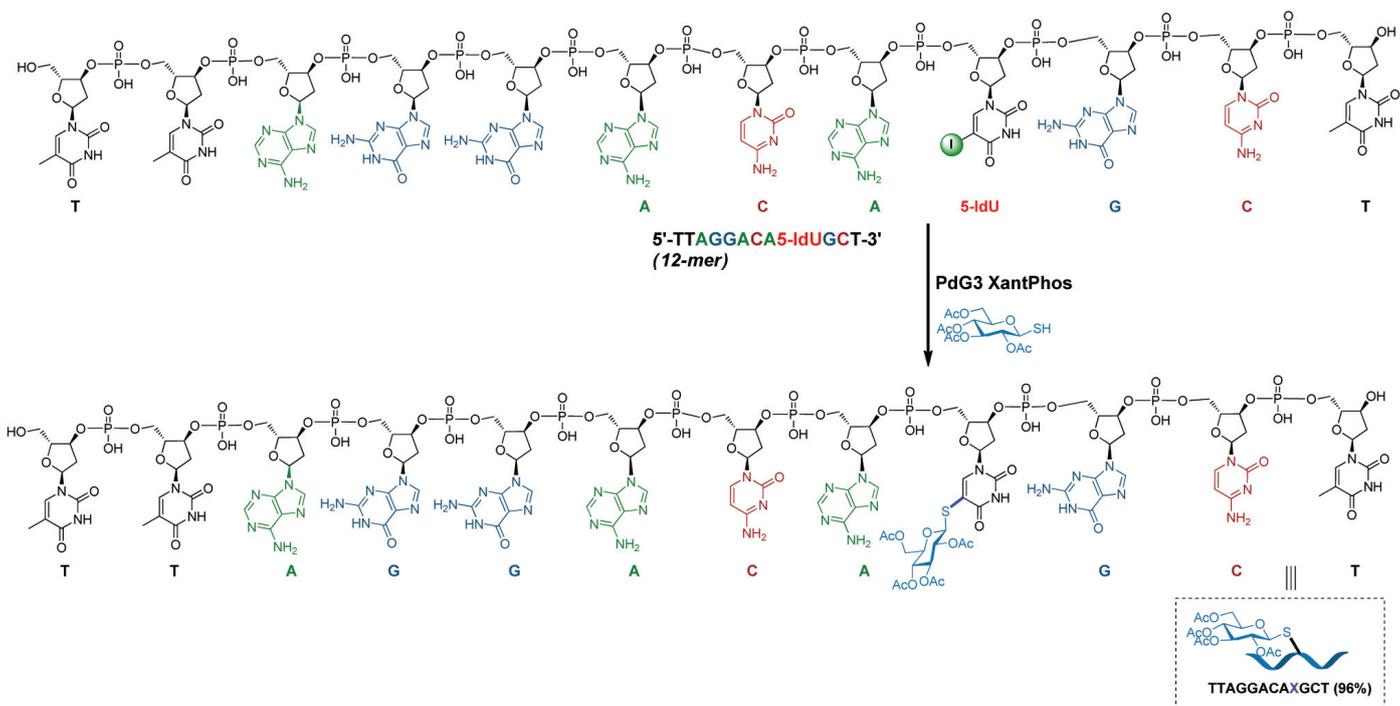


Figure 4 - Thioglycoconjugaison des oligonucléotides.

par des métaux de transition (figure 3B). Cette stratégie de couplage se fait en présence d'un catalyseur (nickel [3] ou palladium [4]) et d'une base. D'autres méthodes en présence d'un catalyseur au cuivre ont été également développées. L'une des avancées majeures, relative à notre laboratoire, a été réalisée en 2015 et concerne l'utilisation de 1-thiosucres déprotégés dans des couplages avec des aglycones halogénés (figure 3) [4]. La réaction se fait à température ambiante, utilisant une quantité catalytique de palladium. Le couplage est à économie d'atome puisqu'il a permis d'éviter les étapes de protection/déprotection des fonctions hydroxyle.

Applications à la thioglycoconjugaison de biomolécules

Parmi les applications, notre équipe a récemment mené une collaboration avec le Département de Chimie Moléculaire (Grenoble), qui a permis de thioglycoconjuguer des oligonucléotides [5]. La méthode mise au point consiste à faire réagir des thiosucres avec des oligonucléotides possédant une uridine iodée en présence de notre catalyseur au palladium. Une grande variété d'oligonucléotides a ainsi pu être fonctionnalisée avec différents thiosucres d'une manière très efficace, avec une parfaite tolérance aux cinq nucléobases canoniques (A, G, C, T, U) (figure 4).

Les glycopeptides et les glycoprotéines sont des glycoconjugués composés d'une partie sucre habituellement liée à la partie peptidique par une fonction hydroxyle d'une sérine, une thréonine ou une tyrosine des protéines (O-glycanes), ou une fonction amide d'une asparagine (N-glycanes). Ils sont largement présents dans tous les organismes vivants (animaux, plantes, champignons, bactéries) et constituent l'architecture moléculaire de diverses biomolécules telles que les enzymes, hormones, cytokines et anticorps. Ces glycanes jouent un rôle essentiel dans les phénomènes de reconnaissance moléculaire et cellulaire impliqués dans l'infection, l'inflammation, les métastases et les réponses immunitaires. La liaison du sucre au peptide/à la protéine est cependant

sensible aux hydrolyses enzymatiques. La recherche de mimes stables des glycanes naturels est en plein essor pour le développement de médicaments ou pour concevoir des outils afin d'explorer le monde du vivant. Dans ce contexte, les thioglycoconjugués, analogues des O-glycanes naturels, sont d'excellents mimétiques stables dans les milieux biologiques. Les travaux menés par notre équipe à BioCIS, en collaboration avec le Centre de Biophysique Moléculaire (Orléans), ont permis de proposer une méthode originale, aisée et efficace pour la synthèse d'une nouvelle génération de mimes de peptides et protéines naturels glycosylés sur une tyrosine, et dont le motif sucre est remplacé par un thiosucre [6].

La méthode mise au point consiste à faire réagir des thiosucres avec des acides aminés possédant un noyau aromatique iodé comme point d'ancrage, en présence d'un catalyseur au palladium (figure 5).

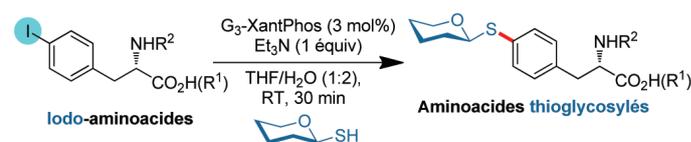


Figure 5 - Thioglycoconjugaison d'acides aminés. RT : température ambiante.

Les thioglycoaminoacides synthétisés peuvent être utilisés en tant que « briques moléculaires » pour construire des peptides thérapeutiques complexes. Dans ce contexte, il a été synthétisé un analogue thioglycosylé du neuropeptide kisspeptine-10 (KP-10) (figure 6).

La méthode de couplage a été ensuite élargie à de longs peptides d'intérêt. La réaction (très rapide) se fait dans l'eau et à température ambiante. La preuve de concept a été réalisée en synthétisant un long thioglycopeptide de 60 acides aminés dérivé de la protéine MUC1 en une seule étape sans recours aux étapes de protection/déprotection (figure 7). Le couplage a été réalisé avec succès à partir des thiosucres α -thioGalNAc et β -thioGlcNAc considérés comme des partenaires très capricieux en glycochimie.

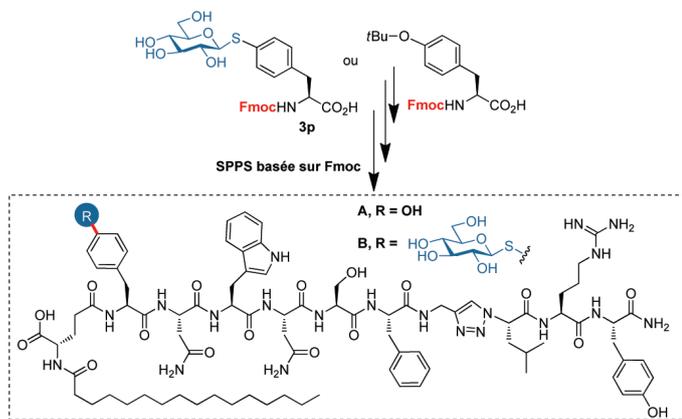


Figure 6 - Synthèse du lipo-triazolepeptide **A**, analogue du neuropeptide KP-10, et de son dérivé thioglucosylé **B**. SPPS (pour « solid phase peptide synthesis ») : synthèse peptidique sur support solide.

Cette méthode ouvre ainsi une voie d'accès à des glycoconjugués inédits mimés de glycoprotéines porteuses de tyrosines *O*-glycosylées dont la découverte récente, et en particulier l'implication dans diverses pathologies, incite à des études approfondies. Ainsi, cette méthode devrait donner un nouvel élan à la synthèse d'outils originaux pour la « chemical biology ».

Développement de nouvelles méthodes

À la vue du travail précédemment réalisé au sein de notre laboratoire, nous nous sommes intéressés au développement d'une méthode économique permettant une thioglycosylation directe. Pour ce faire, l'activation de liaisons $C(sp^2)-H$ de noyaux aromatiques semblait être l'une des méthodes les plus séduisantes. Ainsi, l'avantage de cette stratégie repose sur l'utilisation de substrats ne nécessitant pas d'étapes d'activation préalables comme pour les couplages classiques,

mais sur de simples liaisons hydrogène. Dans ce contexte, l'activation $C-H$ assistée par des groupements *ortho*-directeurs a connu un développement important ces dernières années. Ces fonctions permettent d'obtenir une transformation sélective d'une liaison $C-H$ en une nouvelle liaison « $C-X$ », où X représente un atome d'oxygène, de carbone, d'azote ou de soufre. Il convient de noter que la 8-aminoquinoléine (8-AQ) est l'un des meilleurs motifs à ce jour. En effet, ce groupement bidendate, servant de « pince moléculaire », a largement été utilisé lors de réactions de couplages métallo-catalysés d'activations de liaisons inertes $C(sp^2)-H$ ou $C(sp^3)-H$. Dans ce cadre, nous avons réussi à mettre au point une réaction de $C-H$ activation cupro-catalysée de différents benzamides avec divers thiosucres (figure 8) [7].

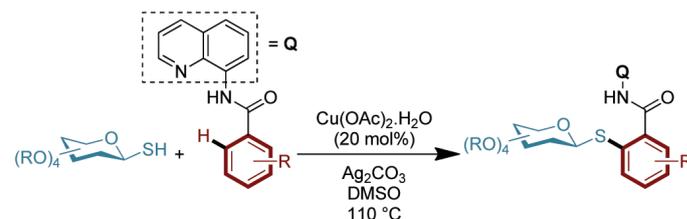


Figure 8 - Stratégie d'activation $C-H$ *ortho*-dirigée pour la formation de liaisons $S-C(sp^2)$.

Cette procédure nous a permis de synthétiser de nouveaux *S*-hétérosides originaux. Par ailleurs, nous avons appliqué cette méthode à la fonctionnalisation de médicaments tels que le bumétanide (Bumex®), un diurétique de l'anse utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque (figure 9).

Nous avons également mis au point très récemment une nouvelle méthode originale de couplage de thiosucre avec des aryles halogénés à température ambiante. La nouvelle méthode mise au point pour la synthèse des thiohétérosides consiste à faire réagir différents thiosucres avec des partenaires halogénés en présence d'un catalyseur au nickel et de la lumière LED (figure 10) [8]. Les thiohétérosides synthétisés

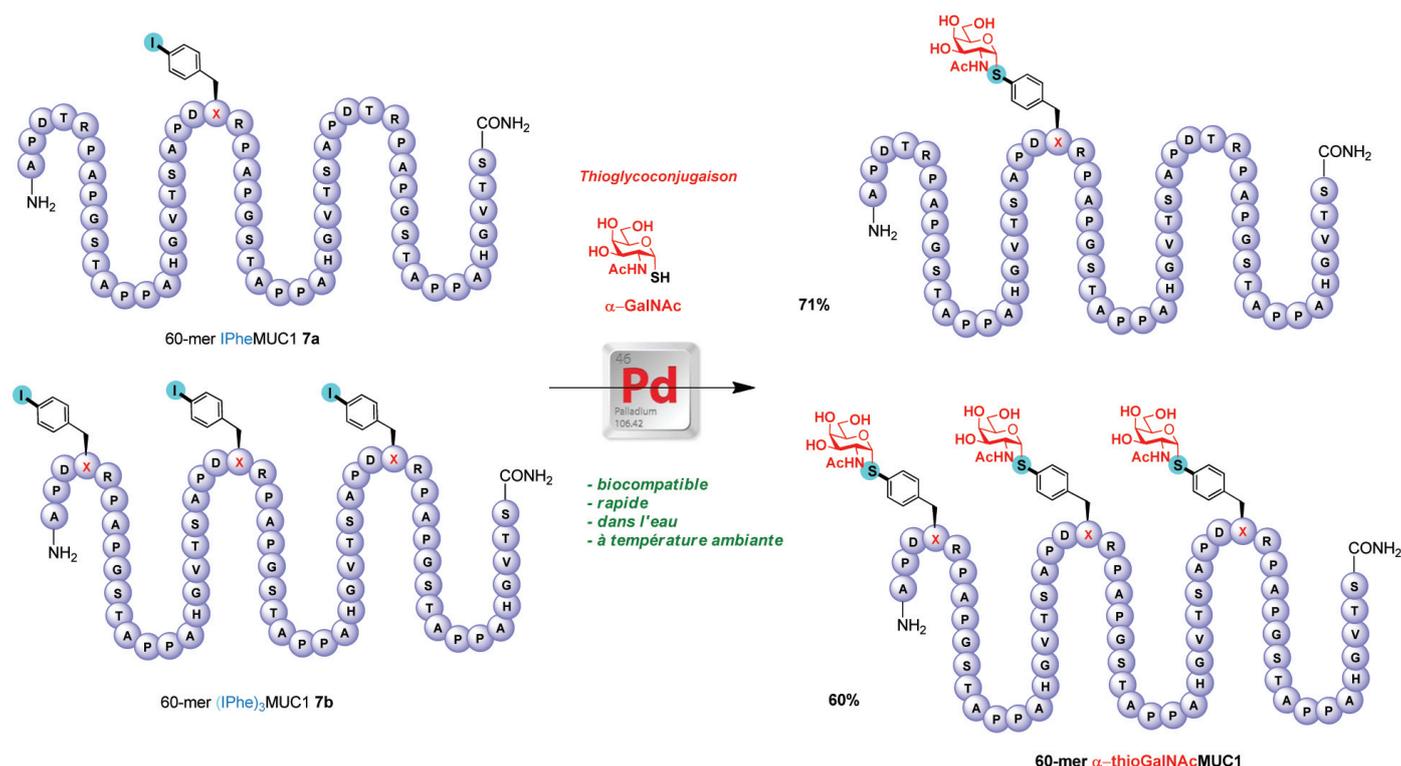


Figure 7 - Thioglycoconjugaison des longs peptides.

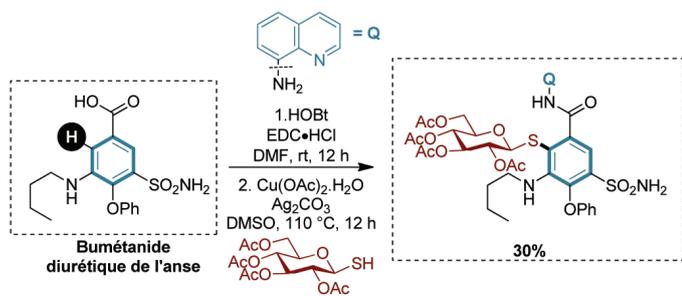


Figure 9 - Post-fonctionnalisation du bumétanide (Bumex®).

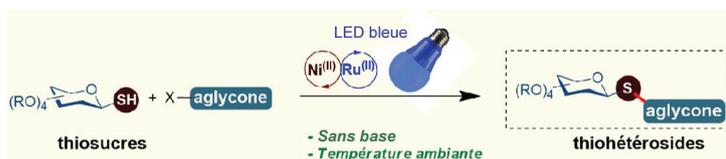


Figure 10 - Couplage de thiosucres par une catalyse duale Ni/Ru photoredox.

- [1] Zhu X., Schmidt R.R., New principles for glycoside-bond formation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 1900.
- [2] Lian G., Zhang X., Yu B., Thioglycosides in carbohydrate research, *Carbohydr. Res.*, **2015**, *403*, p. 13.
- [3] Brachet E., Brion J.D., Alami M., Messaoudi S., Nickel-catalyzed arylation, alkenylation, and alkylation of unprotected thioglycosides at room temperature, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, p. 15276.
- [4] Bruneau A., Roche M., Hamze A., Brion J.-D., Alami M., Messaoudi S., Stereoretentive palladium-catalyzed arylation, alkenylation, and alkynylation of 1-thiosugars and thiols using aminobiphenyl palladacycle precatalyst at room temperature, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, p. 8375.
- [5] Probst N., Lartia R., Théry O., Alami M., Defrancq E., Messaoudi S., Efficient Buchwald-Hartwig-Migita cross-coupling for DNA thioglycoconjugation, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, p. 1795.
- [6] Montoir D., Amoura M., Ababsa Z.E.-A., Vishwanath T.M., Yen-Pon E., Robert V., Beltramo M., Piller V., Alami M., Aucagne A., Messaoudi S., Synthesis of aryl-thioglycopeptides through chemoselective Pd-mediated conjugation, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, p. 8753.
- [7] Chabrier A., Bruneau A., Benmahdjoub S., Benmerad B., Belaid S., Brion J.-D., Alami M., Messaoudi S., Stereoretentive copper-catalyzed directed thioglycosylation of C(sp²)-H bonds of benzamides, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, p. 15006.
- [8] Zhu M., Dagousset G., Alami M., Magnier E., Messaoudi S., Ni/photoredox-dual-catalyzed functionalization of 1-thiosugars, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, p. 5132.

peuvent être utilisés comme « briques moléculaires » pour construire des molécules complexes d'intérêt thérapeutique.

Les méthodes présentées ici ouvrent des perspectives à diverses applications en chimie médicinale, ainsi qu'à la synthèse de thioglycoconjugués en tant qu'outils pour la chimie biologique.

Samir MESSAOUDI,

Directeur de recherche au CNRS, Laboratoire BioCIS (BIOMolécules : Conception, Isolement et Synthèse), Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud, Châtenay-Malabry.

* Courriel : samir.messaoudi@u-psud.fr

Un monde d'innovation
Faites découvrir les métiers et les filières de formation en échangeant avec des professionnels et des enseignants

Rejoignez-nous les 28 et 29 Février 2020

ENTRÉE GRATUITE

Aide à l'orientation et à l'insertion professionnelle :
des démonstrations, des conférences, des tables rondes, des outils destinés aux enseignants, de la relecture de CV...

Toutes les informations sur le **Parcours Avenir**
en chimie et sciences de la nature et de la vie en un seul lieu

Renseignements et inscriptions sur notre site :
www.villagedelachimie.org
Inscrivez-vous dès maintenant et bénéficiez de la prise en charge de votre transport (réservé aux établissements de formation d'Ile-de-France)

Parc Floral de Paris
Route de la Pyramide, 75012 Paris

