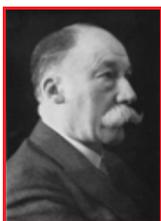


Sucres et chimie

Gérard Descotes



Cet article s'inscrit dans la série publiée suite à la conférence du club Histoire de la chimie qui s'est tenue à Lyon le 19 juin 2003, consacrée à Victor Grignard et au *Traité de Chimie organique* (voir *L'Act. Chim.*, **2004**, 275, p. 35).

Résumé

Le tome VIII de l'ouvrage de chimie organique de Victor Grignard est consacré aux hydrates de carbone ou sucres. A partir des connaissances de l'époque sur la chimie de ces composés, l'article tente de montrer l'évolution des données scientifiques après la Seconde Guerre mondiale sur ce sujet. Ainsi, la structure et plus précisément les conformations de ces composés sont indiquées, de même que les transformations chimiques justifiées par des mécanismes réactionnels ainsi que leurs applications industrielles telles que la sucrochimie.

Mot-clés

Sucres, structure, conformations, réactions, applications.

Abstract

Carbohydrates and chemistry

The chapter VIII of the Victor Grignard collection is devoted to carbohydrates. Starting from the knowledge on these compounds, the scientific evolution after the Second War concerns the structure of carbohydrates (conformations and conformational analysis), their chemical transformations (applying mechanisms of reactions) and their applications in industry with some typical examples (sacrochemistry).

Keywords

Carbohydrates, reactions, structure, conformations, applications.

Le tome VIII du *Traité de Chimie organique* publié sous la direction de Victor Grignard traite, entre autres composés, de l'étude des oses et holosides, des hétérosides, ainsi que de l'amidon et de la cellulose, sans négliger les industries des matières amylacées et des sucres en général.

Le constat et l'évolution des aspects structuraux, réactionnels et des applications des sucres seront successivement résumés en insistant sur les apports scientifiques postérieurs aux descriptions de cet ouvrage publié en 1938.

Aspects structuraux

La structure des oses et holosides est décrite par V. Hasenfratz et M. Frejacques en utilisant la classification habituelle des **aldoses** et **cétoses**. Ainsi, les formules de ces

dérivés sont données sous formes linéaires selon la filiation dérivée de l'aldéhyde D- ou L-glycériques pour les aldoses (*figure 1a*).

Pour les cétooses, la filiation résulte de l'insertion de nouveaux carbones porteurs de groupes hydroxyles sur le D- ou L-erythrose (*figure 1b*).

L'insuffisance de telles formules est aussitôt soulignée en tenant compte des interactions entre les groupes carbonyles des aldoses ou cétooses avec les groupes hydroxyles de la chaîne des sucres. Ainsi, les deux formes cycliques du D-glucose sont décrites avec les structures des α - et β -D-glucopyranoses.

La technique du « lasso » est alors utilisée pour représenter l'hétérocyclisation conduisant à ces deux composés que sont l' α -D et le β -D-glucopyranose (*figure 2*).

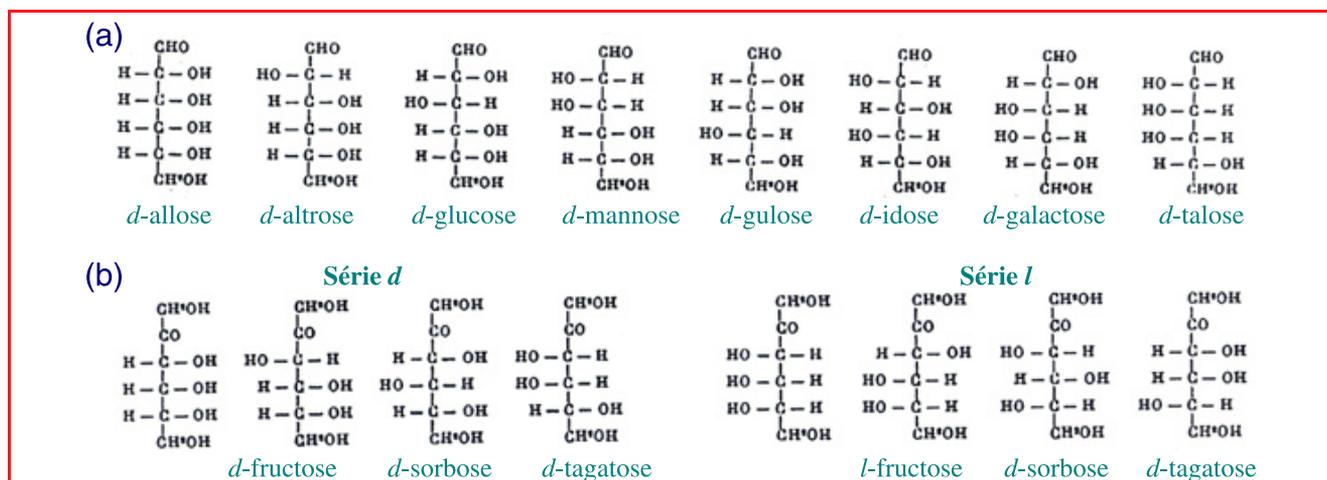


Figure 1 - (a) aldoses de la série d ; (b) : cétooses.

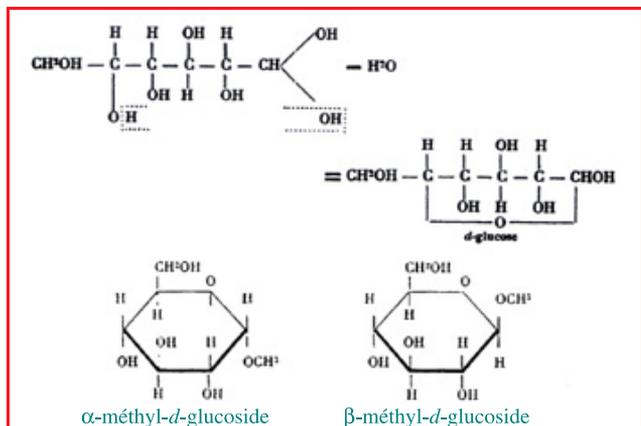


Figure 2 - L'hétérocyclisation conduisant à l'α-D et au β-D-glucopyranose.

Les structures furanosiques sont également représentées sans précisions particulières. Bien entendu, les notions de **conformations** de ces composés ne sont pas abordées et la représentation chaise classique habituelle de tels sucres n'est pas encore connue. La nomenclature de ces conformations telles qu'elles sont représentées apparaîtra plus tard avec la dénomination ${}^4C_1 \rightleftharpoons {}^1C_4$ ou $C1 \rightleftharpoons 1C$ (figure 3).

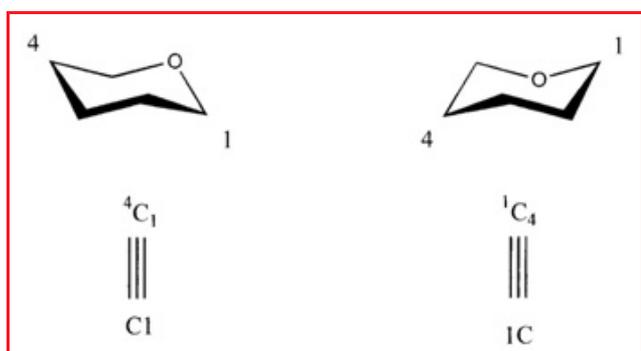


Figure 3 - Conformations et nomenclature.

Liés à ces conformations, les **effets conformationnels** tels qu'ils sont envisagés aujourd'hui (effet anomère, exo-anomère) et aussi parfois contestés (effet anti-anomère) ne sont également pas décrits car inconnus (figure 4), avec :

- la préférence axiale des substituants électronégatifs : **effet anomère** ;
- l'orientation antiparallèle de la liaison exocyclique OR par rapport à la liaison C1-C2 : **effet exo-anomère** ;
- la préférence équatoriale de substituants électropositifs avec un changement de la conformation chaise pour une conformation bateau ou twist : effet **anti-anomère**.

Ces effets structuraux qui justifient souvent la réactivité des sucres constituent des apports fondamentaux de la glycochimie après la Seconde Guerre mondiale.

Réactions décrites dans le *Traité* de Victor Grignard

La grande majorité des réactions des sucres est décrite dans le *Traité* de V. Grignard selon des classifications résumées ci-dessous :

- i - Réduction et oxydation

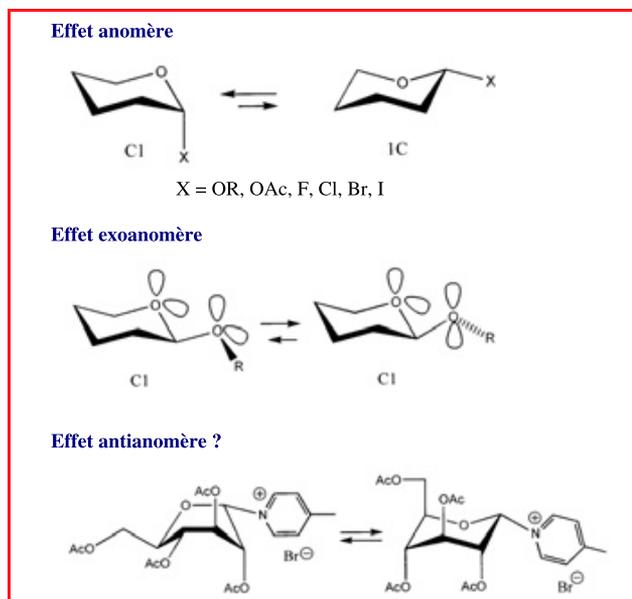


Figure 4 - Effets conformationnels.

- ii - Influence de la chaleur
- iii - Action des acides et des bases
- iv - Synthèse des mercaptals
- v - Préparation des éthers
- vi - Réactions d'acétalisation

Si l'on admet que les grandes réactions des sucres sont ainsi résumées, le *Traité* ne rend pas compte de la réactivité comparée des groupes pseudo-acétaliques dits « anomères », des groupes OR acétaliques et des groupes OH alcooliques.

En simplifiant les données mécanistiques établies par le développement des mécanismes réactionnels appliqués aux sucres, la figure 5 permet d'établir une hiérarchie habituellement observée de la réactivité des groupements précités.

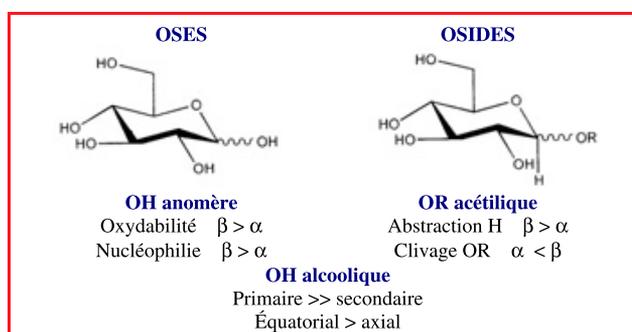


Figure 5 - Réactivité comparée.

L'approche des **intermédiaires réactionnels** permet d'établir ainsi une réactivité « anomérique » que l'on peut différencier selon le type de carbone électrophile (cationique, radicalaire), nucléophile ou carbénique (figure 6).

Ainsi, les réactions décrites dans le *Traité* de V. Grignard sont aujourd'hui éclaircies et différenciées selon le type d'anomère α ou β utilisé. L'oxydation des aldoses par le brome montre des vitesses de réaction lentes pour l'α- et plus rapides pour le β-D-glucose, alors que le traitement des osides α- ou β- correspondants effectué avec l'ozone montre l'inertie des groupes acétaliques axiaux (α) comparée à celle des groupes équatoriaux (β) (figure 7). Ces observa-

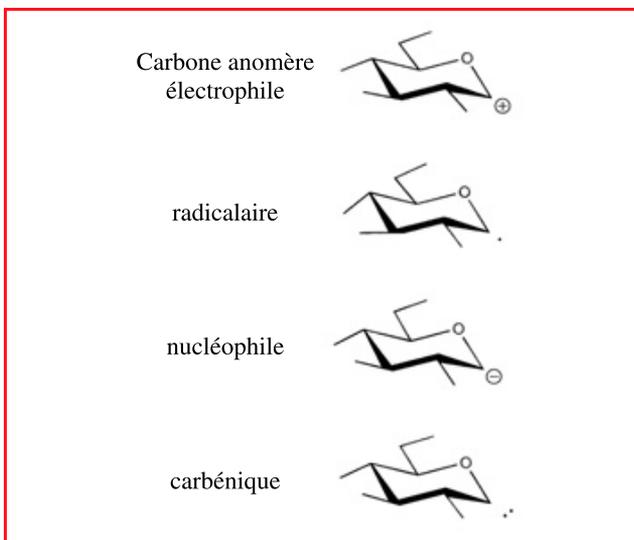


Figure 6 - Réactivité anomérique.

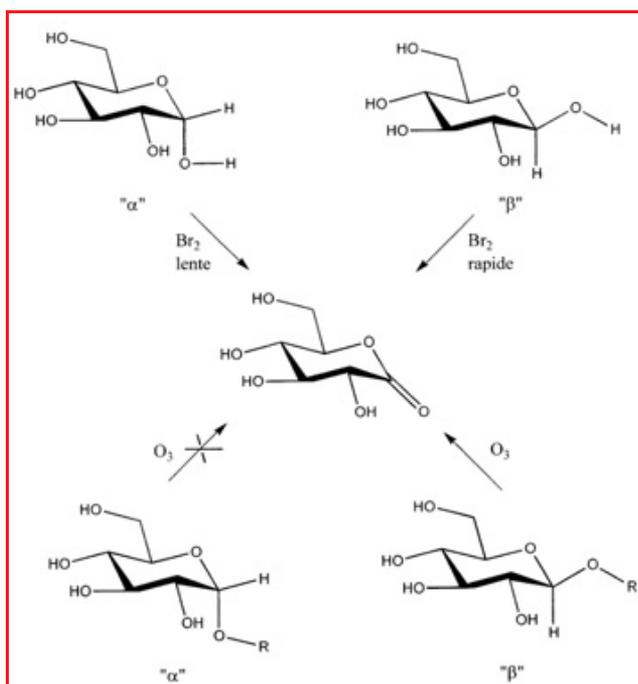


Figure 7 - Oxydabilité des oses et osides anomères.

tions montrent ainsi l'importance des positions conformationnelles des substituants anomères.

La réaction d'**acétalisation** des sucres avec les alcools décrite dans le *Traité* constitue le type même de transformation dont le contrôle régio- et stéréochimique est toujours de grande actualité du fait de la complexité des processus.

Aujourd'hui, les processus de **glycosylation** sont mieux connus, mieux contrôlés, mais toujours difficiles à prévoir. Il faut en effet tenir compte de l'activation du carbone anomère pour le « **donneur** » de groupe glycosyle et du choix de l'OH le plus nucléophile du sucre « **accepteur** » nécessitant une éventuelle préalable protection des autres groupements.

Si la **régiosélectivité** de la réaction est ainsi sensible- ment contrôlée, la **stéréosélectivité** demeure un problème toujours délicat pour la synthèse osidique. La détermination des pourcentages d'osides anomères α et β , l'effet des

groupes protecteurs voisins et en particulier en C-2 et l'influence des conditions expérimentales (catalyseur, solvants, concentration, température...) sont des critères difficiles à cerner pour obtenir des résultats de grande qualité (figure 8).

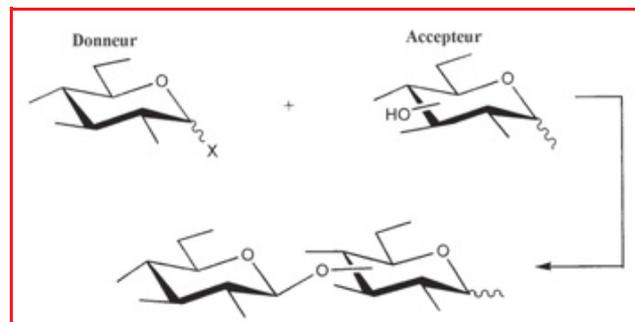


Figure 8 - Substitutions nucléophiles (O, S, N, C).
Réaction de glycosylation : synthèse osidique chimique et enzymatique.

Quelques exemples de glycosylations sont résumés dans la figure 9 qui permettent d'estimer des taux raisonnables de dérivés osidiques α ou β résultant d'attaques plus ou moins bien stéréocontrôlées des groupements anomères activés (halogénures, anhydro, imidates, sels de sulfonium...).

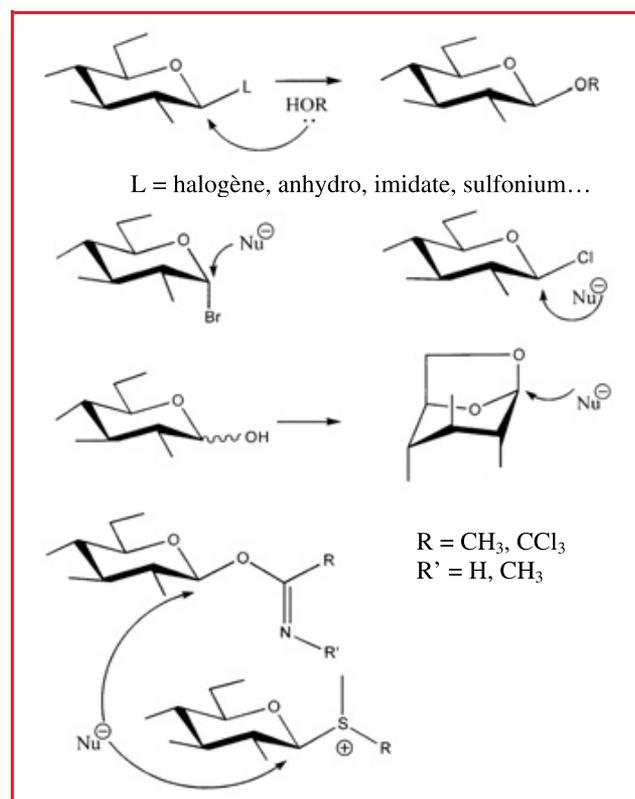


Figure 9 - Méthodes de glycosylations.

Ces réactions à caractère ionique doivent tenir compte de l'éventuelle « **participation** » des groupes protecteurs voisins en C-2 (R = acétate) ou de leur non-participation (R = benzyle = Bn) (figure 10).

Plus récemment, cette réactivité de glycosylation a été développée grâce à l'exploitation du changement de polarité

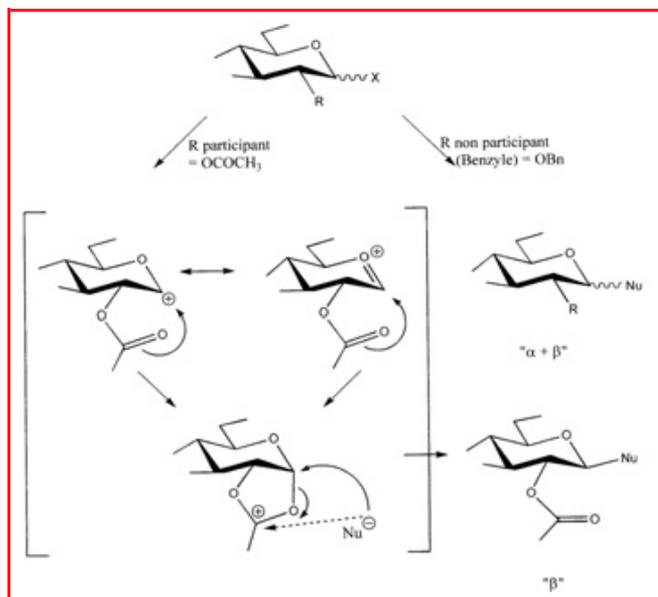


Figure 10 - Influence des substituants en C-2.

(« umpolung ») du carbone anomère. En effet, avec des substituants en position anomère facilitant l'obtention de carbanions ($Z = \text{SO}_2\text{R}$, NO_2 , $^+\text{PPh}_3$), la fixation d'électrophiles carbonés a pu être menée à bien pour aboutir entre autres à des « **C-glycosides** » grâce à la création d'une nouvelle liaison C-C (figure 11).

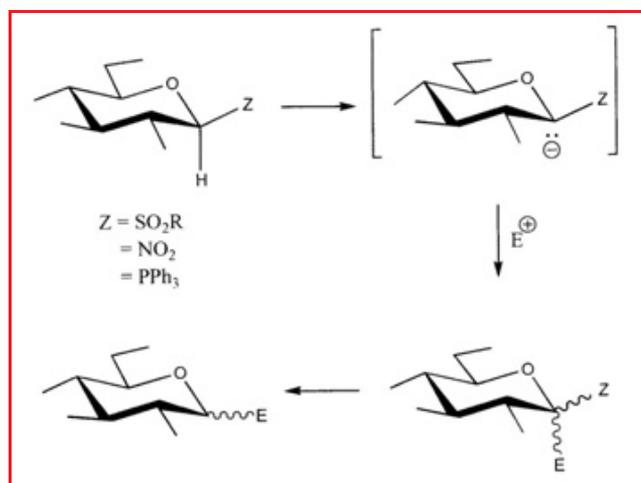


Figure 11.

De telles réactions peuvent être également envisagées avec des additions à caractère **radicalaire** sur les sucres insaturés de type « glycols ». La figure 12 donne un exemple d'une telle **addition** stéréocontrôlée montrant la formation privilégiée de l'anomère « α ». En généralisant, de telles observations ont été faites lors de **substitutions** radicalaires avec la création de nouvelles liaisons C-H, C-X, C-O, C-C au niveau du carbone anomère selon une disposition préférentiellement axiale (figure 13).

Enfin, l'exploitation de carbènes intermédiaires a été aussi ultérieurement décrite pour la fixation de systèmes spirocycliques sur ce même carbone anomère (figure 14).

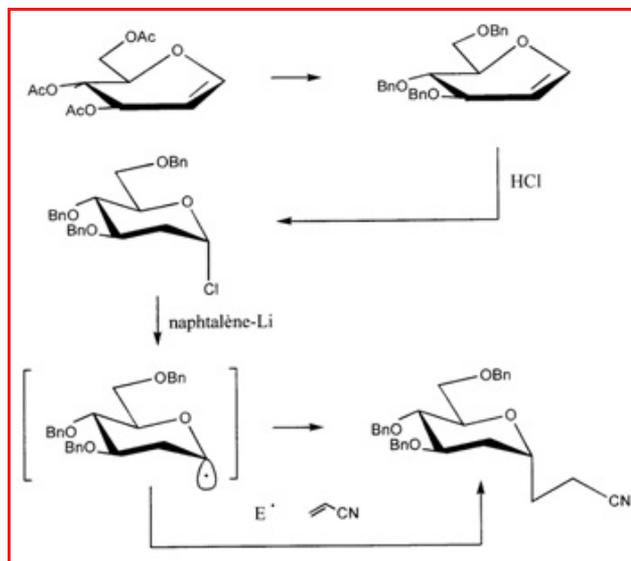


Figure 12 - Additions radicalaires de glycols.

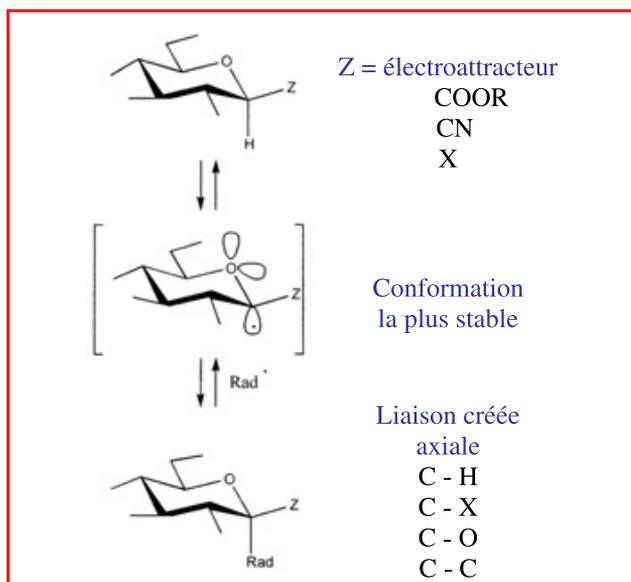


Figure 13 - Substitutions radicalaires.

Applications

Tous ces développements ont pu être exploités pour des synthèses d'un grand nombre de produits naturels à partir des sucres qui sont un des constituants majeurs du « pool chiral » qu'offre la Nature (tableau I). Dans les années 80, le caractère peu onéreux des sucres et leur abondance ont permis une énorme extension de leur utilisation en synthèse organique totale (tableau I), malgré les inconvénients d'utilisation de tels composés liés à leur thermoinstabilité, leur hydrosolubilité ou leur réactivité souvent complexe à prévoir.

Ainsi, la déoxygenation des sucres a pu être établie et développée (réaction de Barton) pour la synthèse de phéromones, de ligands chiraux, alors que l'assemblage des motifs chiraux par « effet template » a permis de réaliser la synthèse de toute une gamme de produits naturels divers (tableau II). Le motif « sucre » est ainsi retrouvé en traits épais

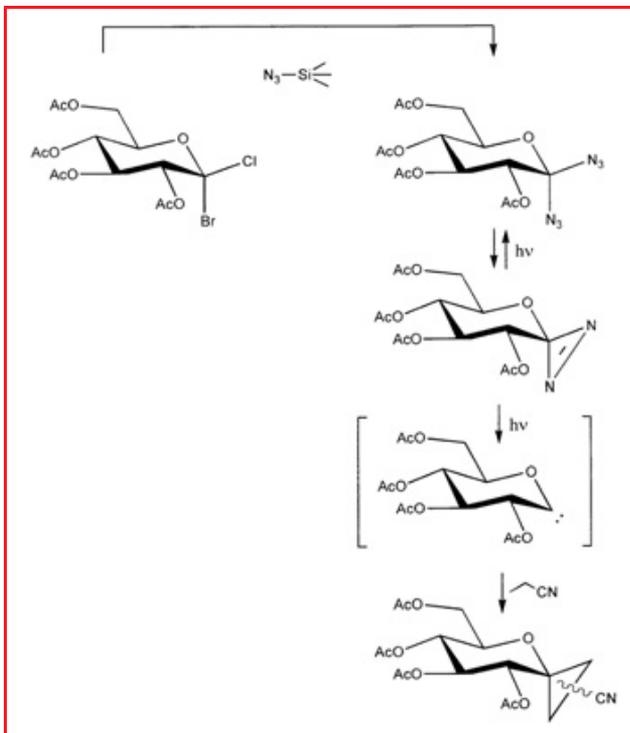


Figure 14 - Synthèses et applications de carbènes anomériques.

Tableau I.	
Synthèses chirales à partir de produits naturels « Pool chiral » Abondant et renouvelable	
Produits azotés	Produits non azotés
Alcaloïdes Aminoacides	Terpènes Lipides Sucres
Emploi des sucres	
Avantages	Inconvénients
Structures variées Cycliques Ouvertes 5 à 6 C Fonctions variées Oxygénées Azotées Soufrées Chiralité 5 C* sur 6 C Pureté 99 %	Thermostabilité (?) Hydrosolubilité (?) Régiosélectivité limitée (groupes protecteurs)

Tableau II - Stratégies de synthèses.	
Destruction de centres chiraux (déoxygénation)	
- Synthèses de phéromones - Synthèses de ligands chiraux	
Assemblage de centres chiraux (template)	
- Synthèses de carbocycles (prostaglandines) - Synthèses d'hétérocycles (O, N) - Synthèses de polyéthers (macrolides et antibiotiques)	

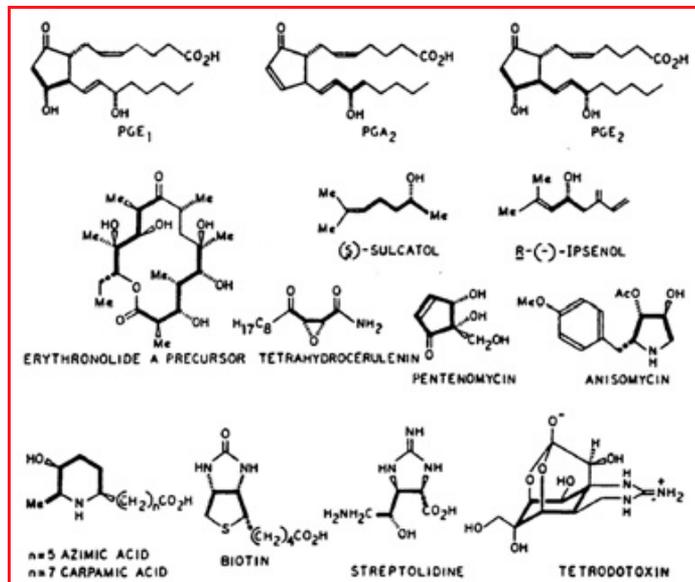


Figure 15 - Exemple de structures décrites dans la littérature où l'on retrouve le motif « sucre » en traits épais (Produits naturels synthésés à partir de carbohydrates, 1979).

dans quelques exemples de structures décrites dans la littérature (figure 15).

L'aspect industriel n'a pas échappé au développement de la chimie des sucres au-delà des travaux initiaux décrits dans le *Traité* de V. Grignard. Ainsi, la représentation (incorrecte) du saccharose (figure 16a) extraite du paragraphe relatif à ce disaccharide doit être rectifiée à l'aide des connaissances acquises à la fin du XX^e siècle (figure 16b).

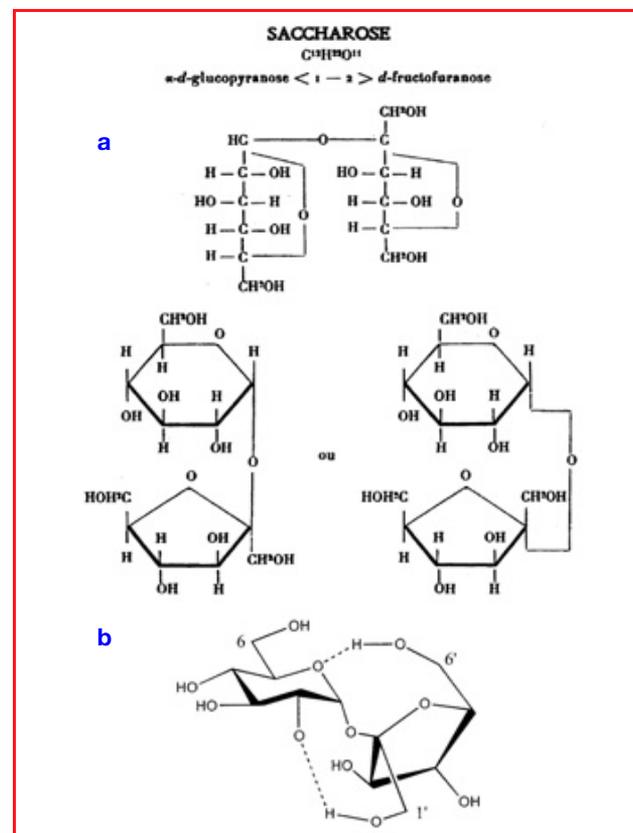


Figure 16 - Représentation du saccharide (a) extraite du *Traité* ; (b) rectifiée à l'aide des connaissances acquises à la fin du XX^e siècle.

Avantages	Inconvénients
Produit naturel pur Renouvelable Cristallisé Disponibilité	Solubilité Sensibilité aux acides Sensibilité à la température Mélanges régioisomères
Résultats	
Sucroesters Sucro « boosters » Sucro monomères Super édulcorants	Détergents Activateurs Polymères Sucralose

Pendant une vingtaine d'années, la « sucrochimie » s'est développée en France en exploitant les qualités du sucre (*tableau III*) (bon marché, pureté, biodégradabilité, etc.) à des fins non alimentaires. Ainsi, la synthèse de toute une gamme de produits a été mise au point, mais non exploitée à grande échelle, sauf pour les sucroesters dont le caractère amphiphile est exploité selon la longueur des chaînes grasses et le degré de substitution du saccharose (*figure 17*).

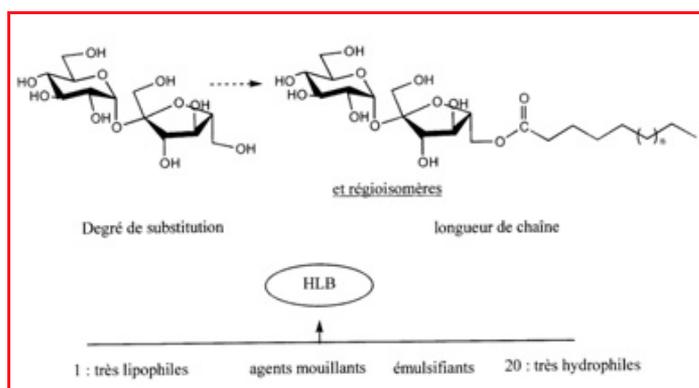


Figure 17 - Les sucroesters.

Ainsi, en résumé, l'utilisation des sucres a permis le développement de la synthèse organique associée à une analyse structurale largement amplifiée dans la seconde moitié du XX^e siècle. En outre, les synthèses enzymatiques et chimioenzymatiques de sucres naturels complexes ont pris le relais des processus organiques classiques. Un extrait paru en 1997 dans *Agra Valor* semble prédire pour le XXI^e siècle « un phénomène inéluctable » favorable à l'agrichimie après le règne absolu de la pétrochimie (voir *encadré*). Cette conclusion optimiste, mais encore irréaliste, permet d'envisager une évolution favorable à la glycochimie qui était, du temps de Victor Grignard, un rêve impensable et que démontre ainsi la révolution scientifique de ces dernières décennies résumée dans le plus récent ouvrage de Serge David, *Chimie moléculaire et supramoléculaire des sucres. Introduction chimique aux glycosciences* (Collection Savoirs Actuels, EDP Sciences/CNRS Éditions, 1995), ouvrage qui a

Encadré

Le XXI^e, siècle de l'agrichimie [1]

Prévoir l'avenir à long terme des cultures non alimentaires dans le monde relève quelque peu de la « boule de cristal ». Néanmoins, le président de l'Inra, Guy Paillotin s'est prêté à ce jeu. Il a estimé, lors du colloque, qu'il devrait y « avoir de la place » pour ces cultures, malgré la hausse de la demande alimentaire mondiale, liée à la croissance démographique. À terme, les cultures industrielles seront « probablement » faites dans des régions à agriculture « extensive », tandis que les cultures alimentaires seraient le fait de régions « intensives ».

Dans le secteur de l'énergie, il devrait « apparaître un gap » entre l'offre et la demande à partir des années 2030-2040, compte tenu de la raréfaction des ressources pétrolières et de la hausse des besoins, a indiqué pour sa part Georges Dupont-Roc, responsable des énergies renouvelables chez Shell. Le pétrole devenant rare, la biomasse destinée à la production d'énergie serait plus compétitive et pourrait couvrir, compte tenu des besoins, 400 millions d'hectares (y compris les forêts) en 2040, a-t-il expliqué.

Pour la chimie, « Le XX^e siècle a été celui du pétrole, le XXI^e sera celui de l'agrichimie », a assuré pour sa part le vice-président de Rhône Poulenc agrochimie, Jean-Pierre Decor. « Un phénomène inéluctable est en marche » : la chimie fine, donnant lieu à des produits à haute valeur ajoutée, réalisée aujourd'hui à partir de produits d'origine minérale, sera de plus en plus basée sur les matières premières agricoles.

Abondant dans ce sens, Michel Baron, directeur de la prospective chez Limagrain, a expliqué que le vrai « challenge » pour les prochaines années dans le secteur du non-alimentaire était de parvenir à produire, directement dans les plantes, des molécules toujours plus « élaborées ». Et cela, « seules les biotechnologies le permettront. »

[1] *Agra Valor*, mercredi 30 avril 1997, n° 38.

consacré la longue carrière d'un maître de la glycochimie en France.

La réactualisation du *Traité* de V. Grignard passe donc par l'intégration de tout l'acquis, brièvement et incomplètement signalé, des connaissances récentes faisant appel à la structure complexe des sucres, à leurs conformations, mais aussi à leur réactivité permettant de mieux contrôler leurs transformations chimiques ou biochimiques. L'énorme avancée des « glycosciences » durant le dernier demi-siècle démontre la vitalité de ce secteur qui a su se développer également en France comme partout ailleurs dans le monde.



Gérard Descotes

est professeur retraité de l'Université Lyon 1*.

* Laboratoire de chimie organique II, Université Claude Bernard Lyon I, Bât. 308 – CPE, 43 bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex.
Courriel : descotes@univ-lyon1.fr

Retrouvez la SFC et L'Actualité Chimique sur la toile

<http://www.sfc.fr>