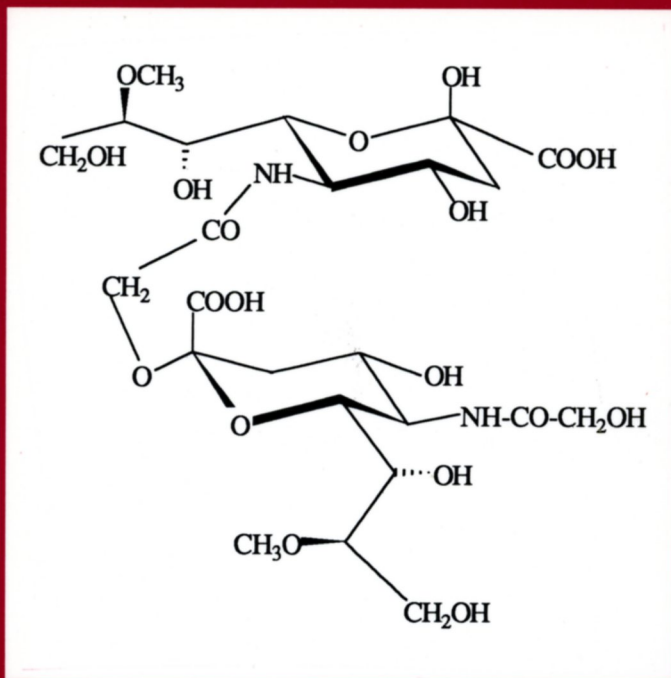


Serge David

Chimie moléculaire et supramoléculaire des sucres

Introduction chimique aux glycosciences



S A V O I R S A C T U E L S

InterÉditions / CNRS Éditions

Extrait de la publication

Chimie moléculaire
et supramoléculaire
des sucres



Serge David

Université Paris-Sud, Orsay

Chimie moléculaire et supramoléculaire des sucres

Introduction chimique aux glycosciences

S A V O I R S A C T U E L S

InterÉditions / CNRS Éditions

L'illustration de la couverture est la formule d'un acide sialosyl sialique, disaccharide atypique, présent dans l'étoile de mer *Asterias rubens* (d'après A. Bergwerff, S. Hulleman, J. Kamerling, J. Vliegenthart, L. Shaw, G. Reuter et R. Schauer, *Polysialic Acid, from Microbes to Man*, ouvrage collectif publié sous la direction de J. Roth, U. Rutishauser et F.A. Troy II, Birkhäuser Verlag, Bâle, 1993, page 201).

© **1995, InterÉditions**, 7, rue de l'Estrapade, 75005 Paris
et
CNRS Editions, 20/22, rue Saint-Amand, 75015 Paris.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur. S'adresser au : Centre français d'exploitation du droit de copie, 3, rue de Hautefeuille, 75006 Paris. Tél. (1) 43.26.95.35.

ISBN 2 7296 0528 2
ISBN 2 271 05254 8

Table des matières

Introduction	1
1 Configuration des monosaccharides	4
1.1 Le glucose	4
1.2 Autres configurations des sucres	7
1.3 Tautomérie	10
1.3.1 Généralités	10
1.3.2 Chromatographie en phase vapeur	11
1.3.3 Chromatographie liquide sous haute pression (HPLC)	11
1.3.4 Dichroïsme circulaire	12
1.3.5 Résonance magnétique nucléaire	13
1.3.6 Résultats et discussion	14
1.4 Cinétique de la mutarotation	15
1.5 Considérations générales sur ces mesures	18
Références	19
2 Conformation des monosaccharides et de leurs dérivés	20
2.1 Symboles de conformation : pyranoses	20
2.2 Conformations à l'état solide	21
2.3 Conformation en solution : résonance magnétique nucléaire du proton	22
2.4 Généralités sur les facteurs de conformation des monosaccharides	26
2.5 Effet de coplanarité	27
2.6 Effet anomérique	30
2.6.1 Données expérimentales	30
2.6.2 Origine de l'effet anomérique	32
2.7 Conformation des pentopyranoses	37
2.8 Conformation des hexopyranoses et de leurs dérivés	39
2.9 Furanoses	41
2.10 Polyols non cycliques	43
Références	44
3 Alkyl et aryl glycosides. Glycosylamines	45
3.1 Définitions relatives aux glycosides (O-glycosides)	45
3.2 Synthèse des alkyl glycosides par la méthode de Fischer	46
3.2.1 Aspect expérimental	46
3.2.2 Rôle préparatif et limites d'utilité	47

3.3	Autres méthodes de préparation des glycosides	49
3.3.1	Activation du carbone anomérique	49
3.3.2	Aryl glycosides	50
3.4	Anhydropyranoses et anhydrofuranoses à caractère acétalique	51
3.5	Propriétés chimiques des glycosides	54
3.5.1	Hydrolyse en milieu acide	54
3.5.2	Hydrolyse et transfert enzymatiques	58
3.5.3	Stabilité des glycosides dans les conditions neutres ou alcalines. Rôle protecteur	61
3.6	Glycosylamines et nucléosides	62
3.6.1	Généralités	62
3.6.2	Glycosylamine	63
3.6.3	Nucléosides	66
	Références	69
4	Nomenclature	71
4.1	Introduction	71
4.2	Nomenclature des aldoses	71
4.2.1	Noms courants des sucres et symboles de configuration	71
4.2.2	Sucres désoxygénés	73
4.2.3	Sucres substitués par NRR', F, Cl, Br, I, N ₃ , alkyl-S et phényl-S	74
4.2.4	Dérivés substitués sur l'oxygène	74
4.2.5	Formes acycliques	75
4.2.6	Formes cycliques	75
4.2.7	Alditols	76
4.2.8	Acides aldoniques	77
4.2.9	Acides uroniques	77
4.2.10	Acétals cycliques	77
4.2.11	Acétals et thioacétals	78
4.2.12	Anhydrides intramoléculaires	78
4.3	Cétooses	79
5	Réactions des hydroxyles	80
5.1	Dérivés fonctionnels	80
5.1.1	Importance des réactions de protection	80
5.1.2	Éthers	80
5.1.3	Dérivés silylés	82
5.1.4	Esters d'acides organiques et carbonates	82
5.1.5	Éthérisation et acylation sélectives. Dérivés organostanniques	83
5.1.6	Phosphates	85
5.1.7	Hydrogénosulfates	86
5.2	Acétals	86
5.3	Oxydations en carbonyle	89

5.3.1	Hydroxyles isolés	89
5.3.2	Oxydation des diols en hydroxycétones	90
5.3.3	Utilité synthétique des sucres carbonylés	91
5.3.4	Oxydations catalytiques sur platine	92
5.4	Periodates alcalins et tétraacétate de plomb	92
5.5	Désoxygénation	94
	Références	95
6	Réactions du carbonyle et de l'hémiacétal	97
6.1	Introduction	97
6.2	Oxydation par les halogènes	97
6.3	Réactifs nucléophiles	98
6.3.1	Borohydrure de sodium	98
6.3.2	Thiols	98
6.3.3	Cyanures alcalins	100
6.3.4	Réactifs du type de Wittig et organométalliques	101
6.4	Réactions impliquant la déprotonation en α du carbonyle. Les sucres comme aldols	103
6.5	Fonctionnalisation radicalaire au centre anomérique	106
	Références	107
7	Changements de configuration. Sucres non saturés et ramifiés	108
7.1	Déplacement des hydroxyles alcooliques	108
7.2	Époxides	112
7.3	Les ions acyloxoniums cycliques	114
7.4	Déplacements nucléophiles avec participation	117
7.5	Sucres non saturés	117
7.5.1	Glycals	117
7.5.2	Réaction de Ferrier	119
7.6	Sucres ramifiés	120
7.6.1	Généralités	120
7.6.2	Famille $> C(OH)-R$	121
7.6.3	Famille $> CH-R$	122
7.6.4	Condensation aldolique	125
	Références	125
8	Les sucres en synthèse chirale	127
8.1	Induction asymétrique	127
8.1.1	Allylation et aldolisation énantiosélective	127
8.1.2	Cycloaddition	129
8.1.3	Réaction de Ugi	132
8.2	Les sucres comme précurseurs de séquences dans les synthèses de produits naturels	133
8.2.1	Considérations générales	133
8.2.2	Synthèse à partir des sucres	135
	Références	140

9 Les oligosaccharides : Configuration et analyse	141
9.1 Introduction, nomenclature	141
9.2 Effet exoanomérique	143
9.3 Détermination des séquences par les méthodes chimiques	147
9.3.1 Hydrolyse acide	147
9.3.2 Hydrolyse enzymatique	147
9.3.3 Analyse par méthylation	148
9.4 Détermination des séquences par les méthodes spectroscopiques	149
9.4.1 Spectrométrie de masse f.a.b	149
9.4.2 Technique d'injection dite « électrovaporisation »	151
9.4.3 Résonance magnétique nucléaire du proton	152
9.5 Efficacité potentielle des oligosaccharides pour le stockage et le transport de l'information	156
Références	156
10 Transformations chimiques et synthèse des oligosaccharides	157
10.1 Réactions des oligosaccharides	157
10.2 Couplage osidique non enzymatique : principes généraux	159
10.3 Pratique du couplage osidique	161
10.3.1 Réactions avec participation	161
10.3.2 Réactions SN ₂	162
10.3.3 Réactions faisant intervenir des intermédiaires cationiques	163
10.3.4 La création de la liaison équatoriale-axiale-1,2	165
10.3.5 Glycosidation cis-1,2 sans participation avec les sulfoxides	165
10.3.6 Effet de la configuration de l'accepteur	166
10.3.7 Thiooligosaccharides	169
10.4 Méthodes enzymatiques	169
10.4.1 Réaction de la galactosyltransférase	169
10.4.2 Généralisation	173
10.4.3 Glycosidases	174
10.5 Fluorohydrolyse	176
Références	176
11 Associations avec anions, cations et molécules inorganiques	177
11.1 Association avec des cations métalliques	177
11.1.1 Introduction	177
11.1.2 Structures à l'état solide	177
11.1.3 Complexes en solution	179
11.2 Notions sur la structure de l'eau liquide	182
11.2.1 Introduction	182
11.2.2 Structure de l'eau	182
11.3 Cyclodextrines	184
11.4 Amylose	187
11.5 Complexes iodés	188
11.5.1 Introduction	188

11.5.2 Complexes de l' α -cyclodextrine	188
11.5.3 Le complexe (paranitrophényl α -maltohexaoside) ₂ . Ba (I ₃) ₂ .27 H ₂ O	189
11.5.4 Complexe iodé de l'amylose	190
11.6 Interaction des sucres avec l'eau liquide	191
11.6.1 Importance du problème	191
11.6.2 Le modèle d'hydratation stéréospécifique des hexopyranoses	191
11.6.3 Principe des mesures	193
Références	197
12 Acides sialiques et oligosaccharides sialylés	198
12.1 État naturel	198
12.2 Préparations des acides sialiques	201
12.3 Couplage chimique	203
12.4 Couplage enzymatique	205
12.5 acides polysialiques	209
12.5.1 Introduction	209
12.5.2 Acides polysialiques microbiens	209
12.5.3 La molécule d'adhésion des cellules nerveuses, N-CAM	210
Références	212
13 Glycoconjugués	213
13.1 Glycolipides	213
13.1.1 Définitions, isolement	213
13.1.2 Glycolipides animaux	214
13.1.3 Gangliosides	214
13.1.4 Glycolipides végétaux	215
13.2 Glycoprotéines	216
13.2.1 Généralités	216
13.2.2 Protéines glycosides	216
13.2.3 Protéines glycosaminides	218
13.2.4 Problèmes conformationnels	220
13.3 Glycosaminoglycanes et protéoglycanes	222
13.3.1 Données générales	222
13.3.2 Chaînes périodiques ou quasipériodiques	223
Références	224
14 Structure de quelques complexes sucre-protéine cristallisés	225
14.1 Généralités. Le complexe ABP-L-arabinose	225
14.1.1 Protéines et sucres	225
14.1.2 Le complexe protéine ABP-L-arabinose	226
14.2 Complexe du maltose et de la protéine de transport de la maltodextrine	228
14.2.1 Description de la protéine complexante	228
14.2.2 Complexation des maltodextrines	229
14.2.3 Mode de complexation du maltose	230

14.3 Le complexe d'une lectine et d'un octasaccharide biantennaire	232
Références	235
15 Antigènes et anticorps. Lectines	236
15.1 Avertissement	236
15.2 Antigènes et anticorps	236
15.3 La réaction immunochimique in vitro	239
15.3.1 Haptènes	240
15.3.2 Physicochimie de la réaction immunochimique	241
15.4 Les lectines : définitions, extraction	245
15.4.1 Structure	246
15.4.2 Spécificité	248
15.4.3 Description abrégée de quelques lectines	249
15.4.4 Propriétés biologiques des lectines	251
15.4.5 Comparaison des anticorps anti-sucres et des lectines	251
Références	252
16 Les antigènes de groupes sanguins : substances A, B, H et connexes	253
16.1 Les antigènes A, B et H	253
16.1.1 Généralités. Polymorphisme	253
16.1.2 Types de jonction. Le système Lewis	254
16.2 Le système Ii et les effets de ramification	257
16.3 Synthèse des déterminants oligosaccharidiques	258
16.3.1 Déterminants ABH	258
16.3.2 Déterminants Ii	260
Références	263
17 Réactions de reconnaissance d'oligosaccharides importantes dans le monde vivant	264
17.1 Introduction	264
17.2 Le signal de nodulation des rhizobia	264
17.3 Le pentasaccharide actif de l'héparine	265
17.3.1 Isolement de l'héparine	265
17.3.2 Biosynthèse de l'héparine	266
17.3.3 Dégradation de l'héparine	267
17.3.4 Le pentasaccharide actif	268
17.4 Marqueurs tumoraux	271
17.4.1 Méthode de recherche	271
17.4.2 Antigènes tumoraux	272
17.5 Antigènes de différenciation	273
17.6 Les sélectines	275
17.6.1 Réaction inflammatoire et sélectines	275
17.6.2 Sélectines E	276
17.6.3 Sélectine L	278
17.6.4 Synthèse des ligands oligosaccharidiques des sélectines	278
Références	279

18 Y a-t-il une interaction de reconnaissance entre les oligosaccharides et l'ADN ?	280
18.1 Données du problème	280
18.2 Les synthèses du pseudo-oligosaccharide de la calichéamicine	283
18.2.1 Voie DCBAE	283
18.2.2 Voie EABCD	287
18.2.3 Méthodes alternatives	288
18.3 Reconnaissance du pseudo-tétrasaccharide par l'ADN	290
18.3.1 Rupture de un ou de deux brins	290
18.3.2 Efficacité comparée	290
18.3.3 Spécificité du site d'attaque	290
18.3.4 Conclusion	291
Références	291
Index	293

Introduction

A personne je ne souhaite autant une chute ou une attente forcée au pont-levis de Knippelbro etc... comme à ces enragés gens d'affaire pleins d'une infinité d'entreprises, alors que nous autres, quand le pont se lève, trouvons là une bonne occasion de choir dans nos pensées.

[...] Certes il est dur d'habiter un pays sans jamais de soleil sur l'horizon, mais il n'est guère drôle non plus d'habiter un endroit où le soleil vous tombe si verticalement sur le crâne qu'il ne nous permet, ni à nos entourages, de projeter quelque ombre.

Søren Kierkegaard

Journal (Extraits), 14 juillet 1837 (traduit du danois par Knud Ferlov et Jean-Jacques Gateau), Gallimard, 1942

Le découpage des connaissances adopté dans cet ouvrage n'est pas conforme à la tradition des livres de chimie organique. Manuels et traités décrivent essentiellement les techniques contemporaines de construction de liaison covalente, avec quelques développements sur les questions de conformation et, parfois, une brève allusion aux problèmes du monde vivant. Certes la chimie organique synthétique des sucres a fait des progrès considérables au cours des dernières décennies. La mise au point de nouvelles techniques et l'introduction de nouveaux concepts ont permis d'étendre à cette famille la plupart des grandes réactions. Des efforts intenses ont permis d'améliorer notablement le pronostic de la réaction de glycosidation, souvent inefficace avec la méthode ancienne. Aussi l'auteur a-t-il consacré la moitié du présent ouvrage à ces aspects synthétiques. Cependant, avec l'évolution actuelle des idées sur la recherche, limiter un ouvrage sur les sucres à la description des meilleures méthodes de construction de liaisons covalentes carbone-carbone et carbone-oxygène revient à laisser tomber la moitié du sujet. Il se trouve qu'un des axes privilégiés de la chimie organique contemporaine est l'étude d'associations entre molécules qui, tout en étant relativement stables, ne font pas intervenir de liaisons covalentes. Certaines de ces recherches se développent de façon totalement autonome par rapport au monde vivant. Or on rencontre précisément dans la chimie des oligosaccharides (voir le chapitre 9) un nombre important d'associations de ce type, essentiellement avec des récepteurs macromoléculaires présents dans les cellules vivantes, mais aussi avec des édifices minéraux. Certes la complexité des récepteurs organiques naturels rend l'analyse des modes de liaison assez conjecturale dans la majorité des cas, mais l'importance des phénomènes du monde vivant qui en dépendent justifie aux yeux de

l'auteur d'y consacrer la moitié de l'ouvrage, ou presque. Faute de quoi, il aurait passé sous silence un domaine scientifique en expansion rapide.

Enfin, de tout temps, les chimistes des sucres ont été très préoccupés de chimie physique. Que l'on songe à la tentative de mise en ordre de pouvoirs rotatoires, avec les moyens de l'époque, que représentent les règles de Hudson. Si elles sont presque oubliées – nous n'en dirons rien – l'esprit demeure, et la plupart des chimistes des sucres, bien qu'essentiellement penchés sur des problèmes de synthèse, jugent nécessaire un examen attentif de la physicochimie de leurs molécules, avec des moyens modernes, éventuellement les calculs *ab initio* et MM... Le lecteur trouvera, ici et là, et plus particulièrement aux chapitres 1, 2 et 9, une sélection des résultats modernes.

L'auteur espère que le panorama général dessiné dans son livre reflète fidèlement l'ambiance des principaux laboratoires de chimie des sucres et l'atmosphère des congrès et colloques spécialisés dans ce domaine. Nous sommes en présence d'une science qui ne s'est pas construite à partir d'un arsenal technique particulier, mais d'une famille assez homogène. On a proposé le terme de *glycoscience*. Il s'agit d'une démarche scientifique intéressante en elle-même, peut-être un modèle pour d'autres séries, indépendamment de ses prolongements manifestement anthropocentristes. On pourra objecter à l'auteur qu'un traité multi-auteur répondrait mieux à son objectif. Or ce livre n'est pas un traité, mais une tentative pour situer un ensemble de travaux dans une perspective exacte par des exemples caractéristiques. Les références ne constituent pas un palmarès de découvertes, mais l'indication d'une documentation supplémentaire d'accès commode, ou celle d'expériences à valeur pédagogique. Nous ajouterons que la rédaction par un seul auteur permet un traitement homogène. L'ossature de l'ouvrage est la chimie organique, ce qui nous semble justifié puisque, tôt ou tard, toutes ces interactions seront décrites en termes moléculaires. Il peut y avoir des justifications plus pratiques : par exemple, selon une information générale ^[1], une société américaine de biotechnologie particulièrement performante a dû néanmoins se rapprocher d'un grand groupe industriel en mesure de l'aider sur le plan de la chimie organique.

Pour ce qui a trait à la relation des sucres au monde vivant, nous avons mis l'accent sur des molécules à *distribution très large*, souvent universelle, avec une attention particulière aux *mécanismes généraux*. C'est la vision de la biochimie, qui nous a amené à exclure des domaines chatoyants, comme celui des antibiotiques aminoglycosidiques. Mais nous n'avons pas désiré faire un manuel de biochimie des sucres et, par exemple, nous ne parlons pas de l'élaboration, si caractéristique, de certaines unités oligosaccharidiques des glycoconjugués ^[2]. Nous nous sommes intéressé avant tout aux problèmes de l'homme et des animaux supérieurs. Cette restriction nous a amené à ne pas traiter, sauf exception, la structure si complexe et les problèmes d'une grande importance pratique des oligosaccharides microbiens. Les deux références citées concernent deux articles parmi les plus récents de deux écoles européennes actives dans ce domaine ^[3,4]. Nous terminerons ces considérations générales par un avertissement pratique : les dessins sont le plus souvent schématiques et ne doivent pas être utilisés comme une sour-

ce de données quantitatives. Pour celles-ci, le lecteur devra utiliser les nombreux tableaux de chiffres présents dans l'ouvrage.

La biosynthèse des protéines suit le code génétique. Les analogues des protéines dans le domaine des sucres sont les oligosaccharides. La jonction entre les unités monosaccharidiques est catalysée par des enzymes, les glycosyltransférases, évidemment codées. Mais, contrairement à ce qui se passe avec les acides aminés, on n'a jusqu'à présent aucune indication qu'il existe un code qui organise les séquences des monosaccharides dans les oligosaccharides. Simplement (si l'on peut dire !), les glycosyltransférases doivent se manifester au bon moment et au bon endroit. Est-ce que cela entraîne un certain flou dans la synthèse ? L'opinion diffuse a circulé dans les cercles de spécialistes qu'un certain désordre pourrait bien être avantageux pour un organisme, en tempérant l'excès de rigueur du code génétique. A notre connaissance, cette idée n'a pas encore été élaborée. Il reste que nombre de ces enchaînements ont une allure particulièrement rébarbative, et que le lecteur venant du monde coloré de la chimie des substances naturelles aura l'impression d'entrer dans une contrée aride et désordonnée, mais c'est que le sens de ces structures ne se dévoile que lentement, et cela suffit à les rendre passionnantes.

L'auteur remercie le professeur André Lubineau pour sa collaboration à la rédaction du paragraphe 17.6 consacré aux sélectines et à leurs ligands, et aux paragraphes 11.2 et 11.6 qui traitent de la relation intime, si évidente à tout le monde, et pourtant encore mystérieuse, entre le sucre et l'eau. L'aide de M^{me} Claudine Augé, directeur de recherche au CNRS, pour toutes les questions de chimie enzymatique préparative a été vivement appréciée. D'une façon générale, l'immersion de l'auteur au milieu d'un groupe actif lui a grandement facilité la collecte et la vérification de l'information. Enfin l'auteur remercie M^{me} Ten Feizi, du Medical Research Council, à Harrow (Angleterre), pour son aide à la rédaction des paragraphes 17.4 à 17.6 et le docteur Seni-tiroh Hakomori pour son aide à l'élaboration du chapitre 16.

RÉFÉRENCES

- [1] P. J. Raugel, *La Recherche*, 262 (1994) 224-233.
- [2] V. N. Shibaev, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 44 (1986) 277-339.
- [3] L. Kenne, B. Lindberg, M. Matibur Rahman et M. Mosihuzzaman, *Carbohydr. Res.*, 243 (1993) 131-138.
- [4] F. I. Auzanneau, M. Mondange, D. Charon et L. Szabo, *Carbohydr. Res.*, 228 (1992) 37-45.

Configuration des monosaccharides

1.1 LE GLUCOSE

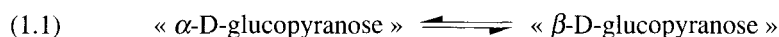
Le glucose est extrêmement soluble dans l'eau : on peut en dissoudre 0,5 kg dans 250 mL d'eau chaude. L'addition d'acide acétique à cette solution entraîne une précipitation lente de cristaux. C'est une des variétés tautomères, désignée en nomenclature officielle par le nom « α -D-glucopyranose » dont la signification exacte apparaîtra dans la suite du chapitre. La configuration de ce solide est connue avec une grande précision grâce à l'association des méthodes de diffraction de rayons X et de neutrons, qui donnent les 23 longueurs de liaison, les 42 angles de valence et les 68 angles dièdres de la molécule solide^[1]. Dans la représentation schématique **1.1** de cette configuration, les carbones 2 et 3 de la chaîne carbonée sont supposés en avant de la molécule, les carbones 1 et 4 sont dans le plan du papier. Les autres carbones et l'oxygène cyclique sont en arrière.

On reconnaît un cycle oxane (tétrahydropyrane) sur lequel sont greffés trois fonctions alcool secondaire en orientation équatoriale, une chaîne latérale portant une fonction alcool primaire et enfin un hydroxyle hémiacétalique porté par le carbone 1. Cet hémiacétal est intramoléculaire, provenant de l'addition de l'oxygène porté par C(5) sur une fonction aldéhyde.

A partir d'un échantillon quelconque de glucose, on peut préparer un isomère du composé **1.1** par le protocole suivant : recristallisation dans l'acide acétique, dissolution des cristaux dans l'eau glacée (100 mL pour 100 g), filtration et addition d'éthanol (0,5 L) à la solution filtrée, ce qui amène une précipitation rapide. Le solide obtenu a la configuration **1.2** à l'état solide^[2].

La seule différence avec la molécule **1.1** est dans l'orientation de l'hydroxyle hémiacétalique. La molécule **1.2** est tout équatoriale. Il y a donc une grande simplicité sous-jacente dans la configuration du D-glucose malgré son aspect rébarbatif pour le débutant. Cette observation peut être utile comme point de départ pour la mémorisation des structures de sucres. On appelle la molécule **1.2** « β -D-glucopyranose ».

Les isomères **1.1** et **1.2** sont en équilibre tautomérique en solution aqueuse, selon l'équation (1.1).



Ainsi le pouvoir rotatoire d'une solution aqueuse de l'isomère α -D, qui correspond à $[\alpha]_D^{20} + 112^\circ$ immédiatement après la dissolution décroît-il en quelques heures jusqu'à la valeur $52,7^\circ$. Réciproquement le pouvoir rotatoire de l'isomère β -D croît de $18,7^\circ$, valeur à la dissolution jusqu'à la même valeur d'équilibre. Une règle de mélange permet de calculer $[\alpha]/[\beta] = 38/62$. Le composé tout équatorial domine, mais nous verrons au paragraphe 2.6 qu'il faut s'abstenir d'y voir la confirmation des règles de l'analyse de conformation classique. Ce sont ces expériences qui ont permis la première observation de l'équilibre tautomérique (1.1) qui, pour cette raison, a gardé le nom de mutarotation.

Le spectre de RMN du proton dans l'eau lourde évolue de façon parallèle. Le proton H-1 porté par C(1), déblindé par deux oxygènes géminés, donne un signal à champs faible, séparé du groupe des autres protons, facile à repérer. Immédiatement après la dissolution, on observe sur le spectre de l' α -D-glucopyranose un doublet ^3J4Hz , dû à un couplage équatorial-axial. Immédiatement après la dissolution, on observe sur le spectre du β -D-glucopyranose dans les mêmes conditions un doublet large ^3J8Hz , dû à un couplage *trans* diaxial. On observe à l'équilibre la superposition de ces signaux (Fig. 1.1).

En fait, cette solution aqueuse contient d'autres tautomères, mais en concentration beaucoup trop faible pour se manifester en RMN de routine. Nous négligerons provisoirement leur existence. Il doit être clair que les tautomères **1.1** et **1.2** sont deux êtres chimiques distincts dont la différence ne se manifeste pas seulement dans les propriétés physiques, mais aussi dans la réactivité chimique et

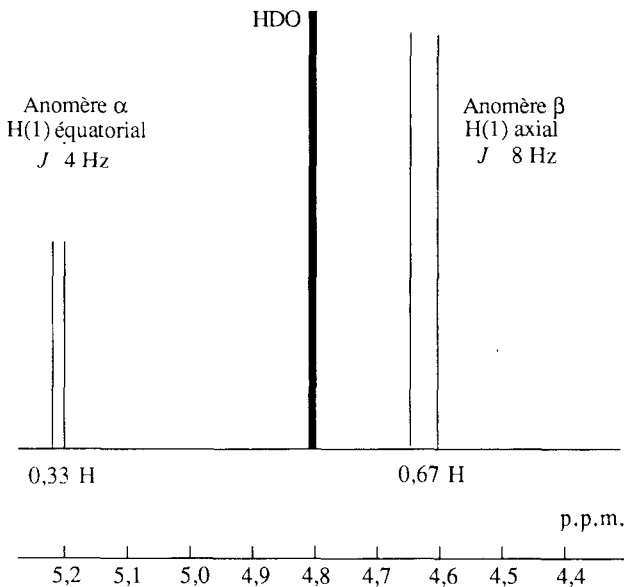
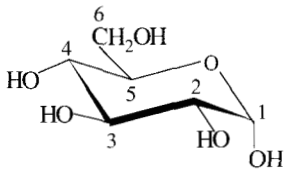
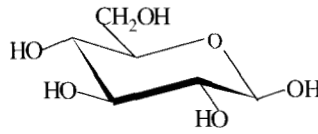


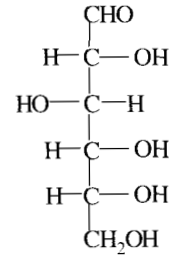
Figure 1.1 Signal RMN des protons anomériques H-1 des α - et β -D-glucopyranoses.



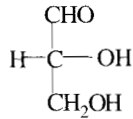
1.1



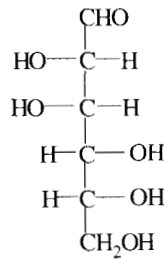
1.2



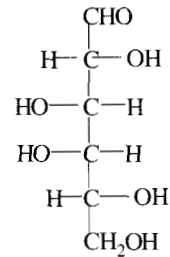
1.3



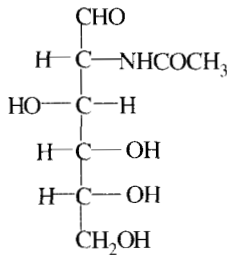
1.4



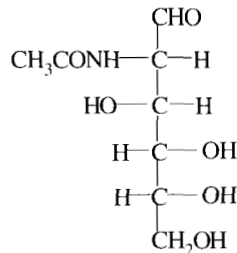
1.5



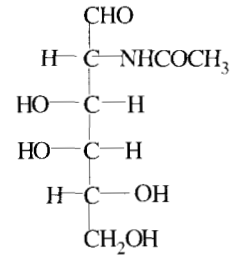
1.6



1.7



1.8



1.9

enzymatique. Cependant on voit que le carbone C(1) se distingue des autres par sa configuration instable. C'est pourquoi on lui a donné le nom particulier de *carbone anomérique*. On a traditionnellement représenté le glucose par le parent aldéhydique **1.3**, où il n'y a plus que des configurations stables. *Mais ce tautomère n'est présent, en toute circonstance, qu'à une concentration infime.*

L'aldéhyde **1.3** est dessiné avec la convention de Fischer. Les hydroxyles situés au-dessous du plan moyen de l'oxane sont à droite, l'hydroxyle situé au-dessus est

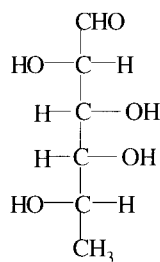
à gauche. Il y a une difficulté de passage pour le carbone 5 lié à la chaîne latérale. Le lecteur devra se souvenir que, dans la convention Fischer, les valences verticales s'éloignent et les valences horizontales se rapprochent de l'observateur. Il vérifiera alors que l'on peut appliquer les atomes lourds du D-glycéraldéhyde **1.4** sur la portion correspondant aux carbones 4, 5 et 6 des oxanes **1.1** et **1.2**.

1.2 AUTRES CONFIGURATIONS DE SUCRES

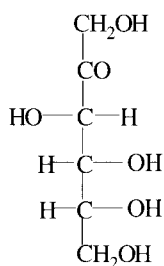
Il y a quatre carbones asymétriques dans la configuration **1.3**, il y a donc $2^4 = 16$ isomères, qui ont chacun leur nom. Le lecteur trouvera un tableau de ces sucres au chapitre 4, consacré à la nomenclature. On retrouve la majorité de ces configurations sous forme dérivée dans les cellules vivantes. Pour nous en tenir aux constituants généraux universellement répandus, nous citerons le D-mannose **1.5**, et le D-galactose **1.6**, épimères respectivement en 2 et 4 du D-glucose. Nous rencontrerons aussi fréquemment trois sucres où l'hydroxyle en C-2 a été remplacé par un groupement acétamido, désignés dans la pratique par les noms *N*-acétylglucosamine **1.7**, *N*-acétylmannosamine **1.8**, et *N*-acétylgalactosamine **1.9**. On observe aussi des molécules partiellement désoxygénées, comme le fucose **1.10**. Tous ces sucres à fonction aldéhyde latente ont reçu le nom général d'*aldoses*. Mais le carbonyle latent peut aussi être cétonique. On a alors les *cétoses*, tel le fructose **1.11**. Tous les sucres comportant une chaîne de six carbones non ramifiée ont reçu le nom général d'hexoses.

Il existe aussi des sucres à cinq carbones, les *pentoses*, dont deux représentants, le D-ribose **1.12**, et le désoxyribose (en nomenclature correcte, 2-déoxy-D-érythro-pentose) **1.13**, dépassent infiniment les autres en importance. Un sucre à neuf carbones, l'acide sialique **1.14**, rassemble sur la même chaîne un carboxyle, un carbonyle cétonique, cinq hydroxyles alcooliques et une fonction amide. On numérote les chaînes de sucres dans le sens qui attribue le chiffre le plus bas au carbone du carbonyle. Toutes ces molécules font partie du groupe des *monosaccharides*.

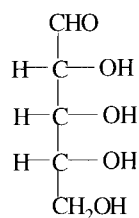
A l'exception du fucose, tous ces sucres présentent sur le carbone pénultième la même configuration que le carbone central du D-glycéraldéhyde. Ceci s'ex-



1.10



1.11



1.12

- α -L-Idopyranosiduronique (acide), conformation des résidus dans les glycosaminoglycanes, 40
- α -D-Idopyranosyle, chlorure tétra-*O*-acétyl, RQN de ^{35}Cl , 34
- D-Idose, tétraacétate, synthèse, 116
- Imidazole
N-benzoyl, 83
 thiocarbonyl (*bis*), dans la préparation des thionocarbonates, 139
- Imidazolylsulfonates, 108
- Immunoglobulines, 236-238
- Immunoglobulines IgG₁, décasaccharide et conformation, 221-222
- Indole-glycérol, 3'-phosphate, 66
- Inositol (*cis*), électrophorèse, 179
- K**
- KDN, 200-201
- Kératane sulfate, 224
- L**
- Lactobionique (acide), 157
- Lactosaminide, 2,2,2-trichloréthyl, dérivé partiellement protégé dans la synthèse du trisaccharide Le^a, 259
- Lactose
 allylation régiosélective, 158-159
 dégradation, 157
 oxydation, 157
 tri-*O*-isopropylidène, diméthyl acétal, 159
- Lactotransférine humaine, dodécasaccharide-asparagine, 232-233
- Lathyrus Ochrus*, lectine, structure aux rayons X, 232
- Lemieux-Karplus (courbe de), relative au couplage $^3J_{\text{C-H}}$, 145
- Lévilinique (acide), par traitement acide du désoxyribose, 47
- L2/HNK-1, 211
- Longueurs de liaisons
 dans le glucose, 30
 en relation avec l'effet anomérique, 30
- D-Lyxal, 6-déoxy-3-*O*-méthoxybenzyl, 286
- M**
- Maltose, structure à l'état solide, 231
- Mannitol, 1,2 ; 5,6-di-*O*-isopropylidène, 94
- β -D-Mannofuranose, complexe calcique, 178
 2,3 ; 5,6-di-*O*-isopropylidène, ramification, 125
 oxime, 131
 2-*C*-hydroxyméthyl-2,3 ; 5-6-di-*O*-isopropylidène, 125
- β -D-Mannofuranoside, méthyl, 48
- α -D-Mannopyranose, 2,3-anhydro-4,6-*O*-benzylidène, 112
- β -D-Mannopyranose, 1,6 ; 2,3-*bis*-anhydro, 112
- α -D-Mannopyranoside
 méthyl 2,3-anhydro, isomérisation, 114
 méthyl, 2,3-anhydro-4,6-*O*-benzylidène, 112
 méthyl, 2,3 ; 4,6-di-*O*-benzylidène, 89
- α -L-Mannopyranoside
 aryl, 285
 benzyl, 284
 4-*O*-*ter*-butyldiméthylsilyl-6-déoxy-3-*O*-méthyl, 284
 6-déoxy-2,3-*O*-isopropylidène, glycosylation, 167
- β -D-Mannopyranoside, préparation, 50
 benzyl, 2-azido-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidène-2-déoxy, dans la préparation des dérivés de la *N*-acétylmannosamine, 111
 2-*O*-benzoyl-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidène, par inversion sur C(2), 165
 méthyl, 3-*O*-allyl-2,4,6-tri-*O*-benzoyl, 109
- α -D-Mannopyranosyle
 bromure, 6-*O*-acétyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl, 165
 bromure, 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-bromo-2-déoxy, 119
 chlorure, tétra-*O*-acétyl, RQN de ^{35}Cl , 34
 phosphate, 174
- α -L-Mannopyranosyle
 trichloracétimide, 4-*O*-*ter*-butyldiméthylsilyl-6-déoxy-3-*O*-méthyl, 284
- β -D-Mannopyranosyle
 chlorure, tétraacétyl, RQN de ^{35}Cl , 34
- Mannosamine, *N*-acétyl, représentation Fischer, 6
- D-Mannose, 6
 composition du mélange obtenu par méthanolyse acide, 47

composition tautomérique dans l'eau, 15
 dichroïsme circulaire, 13
 Mésoxalate d'éthyle, cycloaddition, 130
 Méthoxyéthane, conformation, 28
 Méthoxymercuration (des glycols), 118
 Méthyl chlorométhyl éther
 conformation à l'état gazeux, 30
 constantes physiques, 30
 orbitales moléculaires, 32
 Mutarotase, 19

N

Néoglycolipides, préparation par chromatographie, 276
 α -D-Neu5Acp-(2-3)- β -D-Galp-(1-3)-GlcNAc, synthèse enzymatique, 208
 α -D-Neu5Acp--(2-6)- β -D-Galp-(1-4)- β -D-GlcNAcp-(1-2)- α -D-Manp-(1-OMe), synthèse enzymatique, 208
 α -D-Neu 5Acp-(2-3)- β -D-Galp (1-4)-Glc, synthèse d'un dérivé protégé par coupure, 204-205
 α -D-Neu 5,9 Ac₂p -(1-6)- β -D-Galp- (1-4)-GlcNAc, synthèse enzymatique, 208
 Neuraminidases, 200
 Nicotinamide adénine diphosphate, 174
 Nitrate cérique ammoniacal, 81
 Nucléotides-sucres, généralités, 173

O

Overhauser (effet), 185
 Oxane
 2-chloro, conformation, effet anomérique, 31
 orbitales moléculaires, 36
 2-chloro-4-méthyl, équilibre *cis-trans*, 31
cis-2,5-diméthyl, conformation, 29
 2-hydroxyméthyl, énergie libre conformationnelle, 29
 méthyl, énergies libres conformationnelles, 29
 Oxyde de dibutylétain, 84

P

α -D-*ribo*-Pentodialdo-1,4-furanoside, méthyl 2,3-*O*-isopropylidène, 91
 α -D-*érythro*-Pentofuranose, 5-*O*-benzoyl-3-déoxy-1,2-*O*-isopropylidène-3-*C*-méthylène, 121

α -D-*érythro*-Pentopyranoside, méthyl 2-déoxy, vitesse d'hydrolyse à 100°C, 56
 Peptide-N⁴-(*N*-acétyl- β -glucosaminy) asparagine amidase F, dans l'étude de la thyroglobuline porcine, 153
 Pfitzner et Moffat (réaction d'oxydation), 89
 Phosphénolpyruvique (acide), 86, 170
 Polymorphisme (des antigènes de groupe sanguin) 254
 Polysialiques (acides)
 dans *Escherichia Coli KI*, 210
 dans les étoiles de mer, 209
 dans *Neisseria meningitidis*, 209
 immunochimie, 209-210
 Promoteurs de glycosidation, 160, 161, 162
 Pseudorotation, 42
 Pyruvate kinase, 86, 170

R

Réacteur membranaire, 175
 Réactions croisées, 243
 L-Rhamnal, di-*O*-acétyl, 284
 α -L-Rhamnopyranosyl, chlorure, tri-*O*-acétyl, RQN de ³⁵Cl, 34
 D-Ribofuranosyle, chlorure, tri-*O*-acétyl, 68
 D-Ribonic (acide), 1-4-lactone, 139
 β -D-Ribopyranose, tétra-*O*-acétyl, RMN du proton et conformation, 37
 β -D-Ribopyranoside, méthyl, vitesse d'hydrolyse à 100°C, 56
 β -D-Ribopyranosylamine, préparation, 68
 2,3-*O*-isopropylidène, 68
 β -D-Ribopyranosyle, chlorure, tri-*O*-acétyl, RQN de ³⁵Cl, 34
 D-Ribose, 6
 composition du mélange obtenu par méthanolyse acide, 47
 composition tautomérique en solution aqueuse, 15
 dichroïsme circulaire, 13
 5-phosphate, 65
 Ribosylimidazole, 69

S

Saccharose, 53
 Sélectines (ligands des)
 sialylé, 3'-sialyl-Lewis^a, 278
 sialylé, 3'-sialyl-Lewis^x, 278