

Bibliographie

- A. M. Adamy and R. H. Kathan, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1969, 37, 171.
 D. J. Anstee and M. J. A. Tanner, *Eur. J. Biochem.*, 1974, 45, 31.
 D. J. Anstee and M. J. A. Tanner, *Vox Sang.*, 1975, 29, 378.
 M. A. Chester, The role of Fucosyltransferases in the biosynthesis of blood group substances. (Thèse de Ph. D. University of London, 1971.)
 H. T. Cory, A. D. Yates, A. S. R. Donald, W. M. Watkins and W. T. H. Morgan, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1974, 61, 1289.
 W. Dahr, G. Uhlenbruck and G. W. G. Bird, *Vox Sang.*, 1974, 27, 29.
 M. Fellous, A. Gerbal, C. Tessier, J. Frezal, J. Dausset and Ch. Salmon, *Vox Sang.*, 1974, 26, 518.
 A. Gardas and K. Koscielak, *F.E.B.S. Letters*, 1974, 42, 101.
 H. H. Gunson and V. Latham, *Vox Sang.*, 1972, 22, 344.
 S. I. Hakomori and A. Kobata, Blood Group A antigens in : the antigens (1974, M. Sela, Éditeur, Academic Press), p. 79-140.
 J. Koscielak, A. Gardas, H. Gorniak, T. Pacuszka and A. Piasek, 1972, Amer. Ass. Blood Banks (Schmidt Éditeur), p. 149.
 J. Koscielak, A. Piasek, H. Gorniak, A. Gardas and A. Gregor, *Eur. J. Biochem.*, 1973, 37, 214.
 E. Lisowska and M. Duk, *Vox Sang.*, 1975, 28, 392.
 K. O. Lloyd and E. A. Kabat, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1968, 61, 1470.
 D. M. Marcus and L. E. Cass, *Science*, 1969, 164, 553.
 M. Naiki, J. Fong, R. Ledeen and D. M. Marcus, *Biochemistry*, 1975, 14, 4831.

- M. Naiki and D. M. Marcus, *Biochemistry*, 1975, 14, 4837.
 G. I. Pardoe, G. Uhlenbruck and U. Reifenberg, *Med. Lab. Technology*, 1971, 28, 255.
 G. I. Pardoe and G. Uhlenbruck, *Med. Laboratory Technology*, 1972, 29, 351.
 M. I. Potapov, *Probl. Haematol. Moscou*, 1970, 15, 45.
 L. Rovis, B. Anderson, E. A. Kabat, F. Gruezu and J. Lia, *Biochem.*, 1973a, 12, 5340.
 L. Rovis, E. A. Kabat, M. E. A. Pereira and T. Feizi, *Biochem.*, 1973b, 12, 5355.
 G. F. Springer and P. R. Desai, *Biochem. Biophys. Comm.*, 1974, 61, 470.
 D. B. Thomas and R. J. Winzler, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1969, 35, 811.
 K. Watanabe, R. A. Laine and S. I. Hakomori, *Biochemistry*, 1975, 14, 2725.
 W. M. Watkins, Blood group specific substances in : Glycoproteins, their composition structure and function (1966, A. Gottschalk, éditeur B.B.A. Library), Elsevier Publishing Company, Vol. 5, p. 562.

Note de la Rédaction

Ce texte comporte de larges extraits de l'article « Aspects biochimiques des antigènes de groupes sanguins », paru dans la *Revue Française de Transfusion et Immunohématologie* (1976, 19, 193-206). Nous remercions la librairie Arnette, éditeur de cette publication, de nous avoir permis la reproduction des tableaux.

Synthèse des substances de groupes sanguins*

par Pierre Sinay

(Laboratoire de biochimie structurale, U.E.R. de Sciences Fondamentales et Appliquées, 45045 Orléans Cedex)

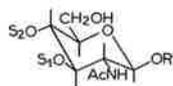


La synthèse pratique d'oligosaccharides complexes demeure un des plus grands problèmes de la chimie des sucres. On peut s'en étonner alors que les méthodes d'obtention de polypeptides et de polynucléotides sont comparativement beaucoup plus élaborées. Sans doute la cause d'un tel état de fait est-elle double : complexité du problème, inhérente notamment à la polyfonctionnalité des molécules employées et développement historique de la biochimie, qui a mis en vedette les protéines et

les acides nucléiques avant les hétérooligosaccharides. Parmi les structures glucidiques complexes d'origines bactérienne, végétale ou animale dont la structure est maintenant bien établie, les substances de groupes sanguins humains des systèmes classiques ABO et Lewis (voir article précédent) sont parmi les plus fascinantes. De par la variété des liaisons mises en jeu et l'intérêt que peuvent présenter certains déterminants antigéniques synthétiques au niveau de la pratique transfusionnelle, ces substances constituent des modèles idéaux pour le chimiste organicien. Ce bref article n'a pas pour but d'analyser en détail les quelques synthèses réalisées à ce jour (1-7), mais de montrer au lecteur non spécialiste que l'emploi judicieux de quelques techniques bien particulières à la chimie des sucres permet d'obtenir ponctuellement des résultats assez spectaculaires.

Quelques réalisations

Le système Lewis (8) met en jeu des dérivés bisubstitués de la *N*-acétyl-D-glucosamine, du type :



* Conférence présentée au Séminaire de Chimie organique de la S.C.F. du jeudi 16 décembre 1976, à Paris.

La synthèse chimique des différents déterminants antigéniques de ce système (Le^a, Le^b, Le^c et Le^d) commence donc par l'obtention d'un dérivé convenablement protégé de la *N*-acétyl-D-glucosamine permettant la réalisation d'un branchement. Le composé 1 que nous avons finalement retenu (6) (Figure 1)

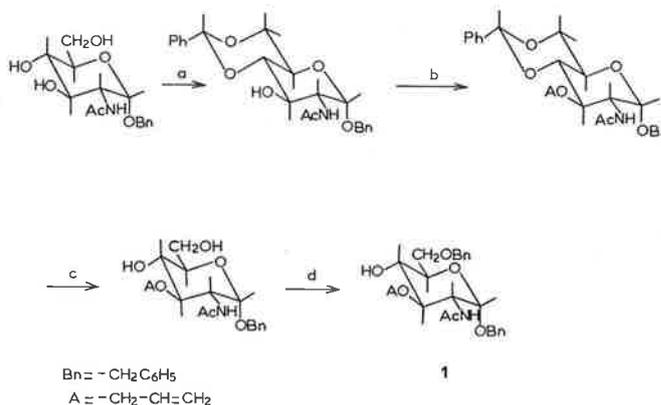


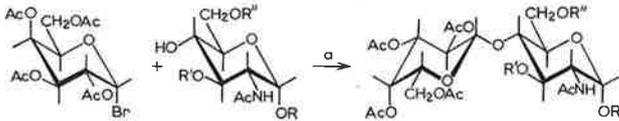
Figure 1.

Synthèse d'un précurseur 1 des motifs antigéniques du système Lewis. Réactifs : a, PhCHO, ZnCl₂; b, ABr, BaO, Ba(OH)₂·8 H₂O, DMF; c, CH₃COOH : H₂O; d, BnBr, BaO, Ba(OH)₂·8 H₂O, DMF.

présente de nombreux avantages. Il est très cristallin et facile à obtenir en quatre étapes à partir de l'acétamido-2-désoxy-2- α -D-glucopyranoside de benzyle; les substituants temporaires (Bn) ou semi-temporaires (A) employés sont stables et non réactifs dans les conditions habituelles des glycosylations; ils peuvent être éliminés séquentiellement dans des conditions douces (d'abord désallylation par le catalyseur de Wilkinson ou le palladium sur charbon (9), puis débenzylation par hydrogénation catalytique). De plus, ce dérivé est versatile et peut conduire aux quatre déterminants du système Lewis. Un dernier avantage, plus caché, mais qui sera apprécié par les connaisseurs de la synthèse osidique, est que l'hydroxyle en C-4 — véritable épouvantail des spécialistes par suite de sa prétendue très faible nucléophilie — est ici normalement réactif vis-à-vis de divers sucres activés.

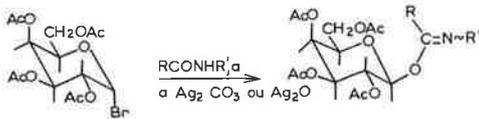
A cet égard, les quatre réactions représentées ci-dessous indiquent clairement l'importance de la nature des groupements protecteurs temporaires de l'aglycone sur le rendement d'une réaction type Koenigs-

Knorr (10) et mettant en jeu la position quatre d'un hexopyranose :



R = R' = R'' = Ac, a Ag₂CO₃ R = 4 %
 R = Bn, R' = R'' = Ac, a HgBr₂, tamis moléculaires 4 Å R très faible
 R = R' = R'' = Bn, a HgBr₂, tamis moléculaires 4 Å R = 87 %
 R = R'' = Bn, R' = A, a HgBr₂, tamis moléculaires 4 Å R = 77 %
 R = Bn, R' = A, R'' = Ac, a HgBr₂, tamis moléculaires 4 Å R = 78 %

Il semble que la protection de l'hydroxyle en C-3 par un groupement acétate exerce une influence néfaste sur la réactivité de l'hydroxyle en C-4. Par ailleurs, les conditions classiques de la réaction de Koenigs-Knorr — carbonate d'argent ou oxyde d'argent — sont à éviter lorsque l'aglycone est un acétamido sucre, le groupement amide donnant (12) une réaction du type :



Le catalyseur électrophile qui nous a donné les meilleurs résultats est le bromure mercurique, les tamis moléculaires 4 Å servant à piéger le gaz bromhydrique formé au cours de la réaction. La synthèse (6) du trisaccharide de groupe sanguin Le^c est représentée sur la figure 2.

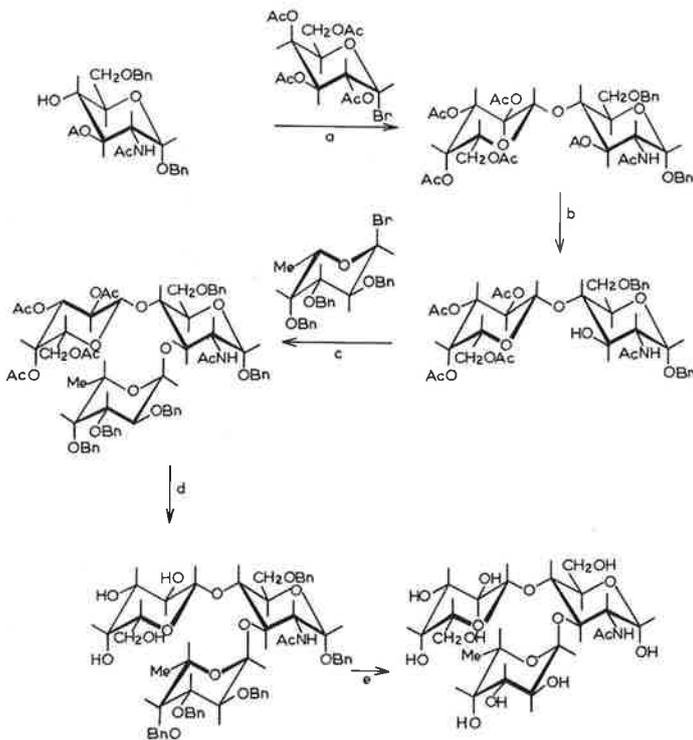


Figure 2.

Synthèse du trisaccharide Le^c. Réactifs : a, HgBr₂, tamis moléculaires 4 Å; b, Rd(PPh₃)₃Cl, EtOH, C₆H₆, H₂O; c, Et₄NBr, tamis moléculaires 4 Å; d, MeONa; e, H₂, Pd/C.

Le rendement global en trisaccharide libre à partir du précurseur glucosamine est de 43 %, les deux glycosylations étant stéréospécifiques. Il faut souligner dans ce cas la remarquable efficacité de la méthode d' α -glycosylation récemment développée par Lemieux sous le nom de « réaction de glycosylation catalysée par les ions halogénures (13) ». Parfaitement adoptée à l' α -L-fucosylation — par suite de la bonne réactivité des bromures de 6-désoxy-hexopyranosyles — cette méthode donne malheureusement des résultats très médiocres en d'autres circonstances (14).

Le même dérivé 1 a également conduit (6) au tétrasaccharide Le^d, ainsi qu'au déterminant antigénique H (type II) (figure 3). Un dérivé clé de la stratégie est l'orthoester benzyle 2. Lors d'une réaction de glycosylation, il conduit sélectivement à un galactoside 1,2-*trans* dont l'hydroxyle en C-2 est spécifiquement libéré, permettant une glycosylation ultérieure (ici une α -L-fucosylation) par la technique à l'ion commun (13).

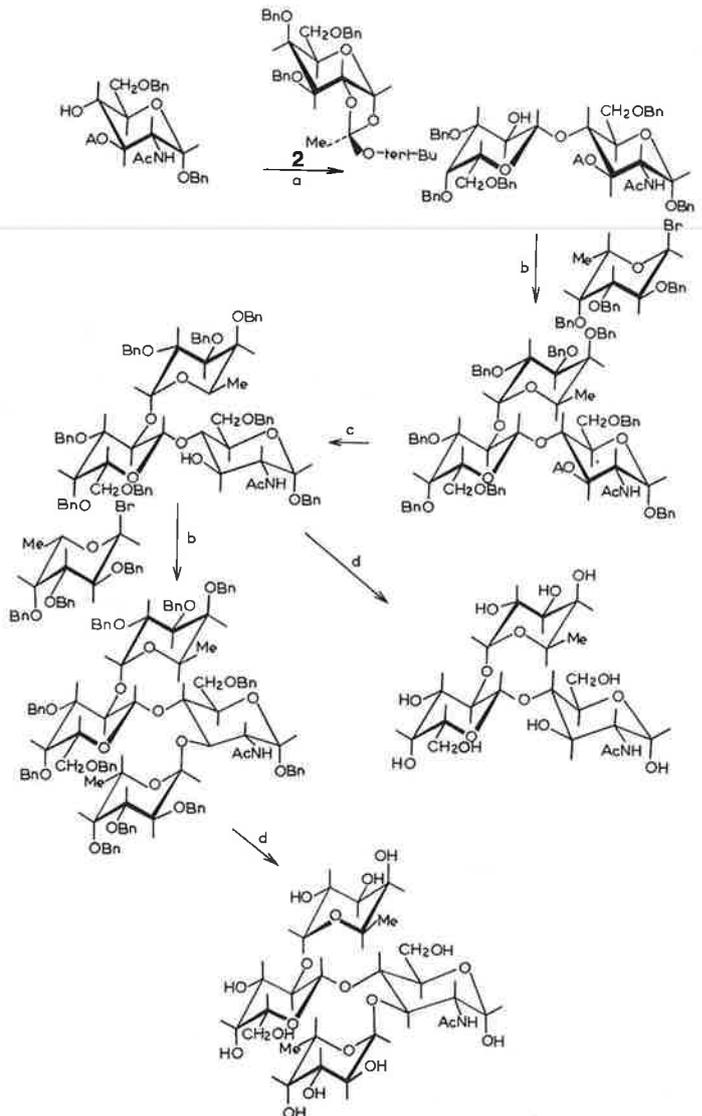


Figure 3.

Synthèse du déterminant antigénique H (type II) et du tétrasaccharide Le^d. Réactifs : a, perchlorate de 2,6-diméthylpyridinium (15), MeONa; b, Et₄NBr, tamis moléculaires 4 Å; c, Rd(PPh₃)₃Cl, EtOH, C₆H₆, H₂O; d, H₂, Pd/C.

Conclusion et bibliographie

Les quelques exemples précédents montrent que, grâce à une sélection rigoureuse de conditions de réaction, allée à une habile pratique expérimentale, il est possible de synthétiser avec un rendement très satisfaisant un certain nombre d'oligosaccharides aussi complexes que ceux qui interviennent dans les substances de groupes sanguins humains, tout en se limitant à l'activation classique des monosaccharides par un bromure ou un orthoester. Il n'en demeure pas moins que le développement de techniques nouvelles est hautement souhaitable et l'article suivant en sera une bonne illustration. Mais ceci ne doit pas faire oublier que la mauvaise réputation d'une réaction ne résulte parfois que d'une mise au point imparfaite et il faut apprécier le legs de Koenigs-Knorr à sa juste valeur.

On assiste actuellement à un développement rapide des recherches dirigées vers la synthèse des substances de groupe sanguin et il est

certain que l'immunologie et l'enzymologie y gagneront beaucoup (3, 16). Terminons par une petite note de chauvinisme en indiquant que presque toutes les synthèses d'oligosaccharides (tri et tétrasaccharides) de groupes sanguins publiées à ce jour ont été réalisées, sur la pailasse, par des chercheurs français.

Bibliographie

- (1) R. U. Lemieux et H. Driguez, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 4063.
- (2) R. U. Lemieux et H. Driguez, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 4069.
- (3) R. U. Lemieux, D. R. Bundle et D. A. Baker, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 4076.
- (4) S. David et A. Veyrières, *Carbohydr. Res.*, 1975, **40**, 23.
- (5) J.-C. Jacquinet et P. Sinaÿ, *Tetrahedron*, 1976, **32**, 1693.

- (6) J.-C. Jacquinet et P. Sinaÿ, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 720.
- (7) J.-C. Jacquinet et P. Sinaÿ, résultats non publiés.
- (8) W. M. Watkins, dans *Glycoproteins*, édité par A. Gottschalk, Elsevier Publishing Company, 1972, partie B, 830.
- (9) R. Boss et R. Scheffold, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, 1976, **15**, 558.
- (10) W. Koenigs et E. Knorr, *Ber.*, 1901, **34**, 957.
- (11) T. Okuyama, *Tohoku J. Exp. Med.*, 1958, **68**, 313.
- (12) J.-R. Pougny et P. Sinaÿ, *Tetrahedron Letters*, 1976, **45**, 4073.
- (13) R. U. Lemieux, K. B. Hendricks, R. V. Stick et K. James, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 4056.
- (14) J.-C. Jacquinet, J.-R. Pougny et P. Sinaÿ, résultats non publiés.
- (15) N. K. Kochetkov, A. F. Bochkov, T. E. Sokolovskaya et A. J. Smyotkova, *Carbohydr. Res.*, 1971, **16**, 17.
- (16) J.-P. Cartron, C. Mulet, J. Badet, J.-C. Jacquinet et P. Sinaÿ, *F.E.B.S. Letters*, 1976, **67**, 143.

Règles de nomenclature pour la chimie organique

Section D: Composés organiques contenant des éléments qui ne sont pas exclusivement le carbone, l'hydrogène, l'oxygène, l'azote, les halogènes, le soufre, le sélénium et le tellure.

Section E: Stéréochimie.

Adaptation française des règles élaborées par la Commission de nomenclature en chimie organique de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée.

Membres de la S.C.F. 50 F

Non membres de la S.C.F. 80 F

Une commande, pour être agréée, devra être accompagnée du règlement correspondant, sous forme de chèque bancaire ou de chèque postal (280.28 Paris), à l'ordre de la Société Chimique de France. Pour faciliter la tâche de la Trésorerie, éviter, si possible, la demande d'une facture.

Un livre édité par la Société Chimique de France