

Structure Cristalline de la *N*-Acétyl- β -D-mannosamine

PAR ALAIN NEUMAN, HELENE GILLIER-PANDRAUD ET FRANÇOIS LONGCHAMBON

U.E.R. de Médecine et de Biologie Humaine (Université Paris XIII), 74 rue Marcel Cachin, 93000 Bobigny, France

(Reçu le 8 avril 1975, accepté le 22 avril 1975)

Crystals of *N*-acetyl- β -D-mannosamine are orthorhombic with $a=7.562$ (2), $b=7.733$ (3), $c=18.608$ (3) Å and space group $P2_12_12_1$. The structure has been determined by direct methods and refined by least-squares calculation to a final R value of 0.07. The bond lengths and angles of the mannosyl residue are compared with those of other mannose derivatives. The hydrogen-bonding scheme is consistent with that of many oligosaccharides.

Introduction

Comme suite à notre étude structurale de la *N*-acétyl- α -D-galactosamine (NAGal) (Neuman, Gillier-Pandraud & Longchambon, 1973; Neuman, Gillier-Pandraud, Longchambon & Rabinovich, 1975), nous avons entrepris celle de la *N*-acétyl-D-mannosamine (NAMan), commercialement disponible sous forme d'anomère β . Contrairement à la *N*-acétyl- α -D-glucosamine (NAGlu) (Johnson, 1966) et NAGal, NAMan n'est pas un constituant de substances naturelles. Toutefois, le résidu mannosyl participe à l'édification de glycoprotéines, de polysaccharides complexes de parois de cellules microbiennes, et il est admis que la mannosamine intervient dans la biosynthèse des acides sialiques. A l'heure actuelle, on ne dispose d'informations cristallographiques précises que sur un nombre restreint de dérivés du mannose: méthyl- α -D-mannopyranoside (Gatehouse & Poppleton, 1970), α -rhamnose monohydraté (Killean, Lawrence & Sharma, 1971), 2-déoxy-2-fluoro- β -D-mannopyranose (Choong, Craig, Stephenson & Stevens, 1975). Nous avons donc pensé apporter une contribution à la connaissance de la stéréochimie de ces composés.

Tableau 1. Coordonnées réduites des atomes de carbone et d'oxygène

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
C(1)	0,1357 (3)	0,1651 (3)	0,16132 (15)
C(2)	0,0193 (3)	0,0494 (3)	0,11363 (13)
C(3)	0,0108 (3)	-0,1293 (3)	0,14958 (14)
C(4)	0,1945 (3)	-0,2035 (3)	0,16248 (14)
C(5)	0,3102 (4)	-0,0703 (3)	0,20184 (16)
C(6)	0,5027 (4)	-0,1242 (4)	0,20713 (17)
C(7)	-0,0078 (4)	0,0827 (3)	-0,01697 (15)
C(8)	0,0887 (5)	0,0946 (4)	-0,08739 (16)
N	0,0884 (3)	0,0466 (3)	0,04043 (11)
O(1)	0,1505 (3)	0,3330 (2)	0,13563 (10)
O(3)	-0,0864 (2)	-0,2500 (2)	0,10798 (10)
O(4)	0,1854 (3)	-0,3504 (2)	0,20849 (10)
O(5)	0,3088 (3)	0,0921 (2)	0,16378 (9)
O(6)	0,5754 (3)	-0,1764 (3)	0,13988 (12)
O(7)	-0,1710 (3)	0,1049 (3)	-0,01343 (10)
OE	0,4790 (3)	-0,0423 (3)	0,01046 (12)

Détermination de la structure

Les cristaux ont été obtenus par diffusion lente de vapeurs d'éther dans une solution alcool méthylique - eau de NAMan. L'eau participe à l'édification des cristaux dans la proportion d'une molécule par molécule de NAMan. Les données cristallographiques sont les suivantes: $a=7,562$ (2), $b=7,733$ (3), $c=18,608$ (3) Å, $V=1088,14$ Å³, $D_x=1,484$ g cm⁻³, groupe spatial $P2_12_12_1$, $Z=4$.

Les intensités diffractées (1608) ont été enregistrées au moyen d'un diffractomètre automatique pour la radiation Mo $K\alpha$. La structure, mise en évidence par utilisation du programme *MULTAN* (Germain & Woolfson, 1968; Germain, Main & Woolfson, 1970, 1971) a été affinée suivant la procédure X-RAY 72 (Stewart, Kruger, Ammon, Dickinson & Hall, 1972) jusqu'à une valeur des facteurs R et R pondéré respectivement égale à 0,07 et 0,03.*

La Fig. 1 montre la stéréochimie de la molécule de NAMan suivant le programme *ORTEP* (Johnson, 1965) et précise le numérotage des atomes. Les Tableaux 1, 2 et 3 fournissent les coordonnées et les paramètres d'agitation thermique des atomes. Les distances interatomiques, les angles de valence et les angles dièdres sont respectivement groupés dans les Tableaux 4, 5, 6.

Discussion de la structure

Nous considérerons successivement deux parties dans la molécule: le résidu mannosyl puis le groupe acétamide.

Dans cette première partie, les liaisons entre atomes de carbone ne s'écartent pas significativement de leur valeur moyenne (1,525 Å) conforme à celle que proposent Berman, Chu & Jeffrey (1967), et Fries, Rao &

* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 31087: 17 pp., 1 microfiche). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Sundaralingam (1971) pour de nombreux oligosaccharides. Parmi les liaisons C–O, nous distinguerons d'une part C(3)–O(3), C(4)–O(4) et C(6)–O(6) extracycliques, dont la longueur moyenne (1,423 Å) s'accorde avec celle d'autres saccharides, et, d'autre part, C(5)–O(5), C(1)–O(5), cycliques, et C(1)–O(1), ano-

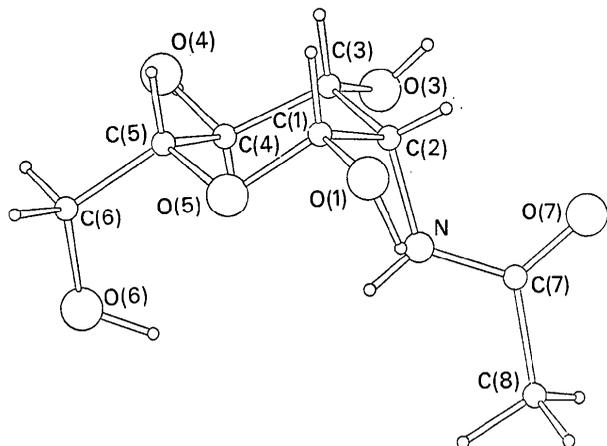


Fig. 1. *N*-Acétyl- β -D-mannosamine: numérotage des atomes.

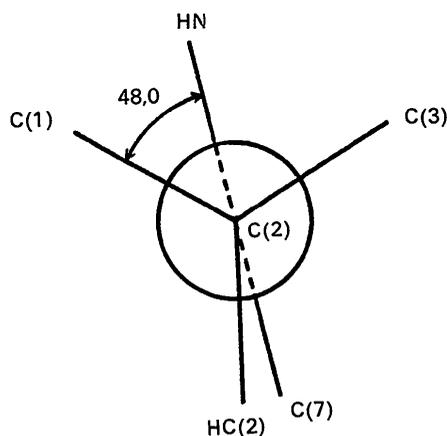


Fig. 2. Représentation de Newman relative à la liaison C(2)–N.

Tableau 3. Coordonnées réduites des atomes d'hydrogène

	x	y	z
HC(1)	0,067 (5)	0,179 (4)	0,213 (2)
HC(2)	–0,096 (5)	0,100 (4)	0,114 (2)
HC(3)	–0,043 (5)	–0,114 (4)	0,198 (2)
HC(4)	0,251 (4)	–0,228 (4)	0,117 (2)
HC(5)	0,255 (4)	–0,049 (4)	0,249 (2)
HC(6)	0,568 (4)	–0,032 (4)	0,232 (2)
H'C(6)	0,506 (4)	–0,224 (4)	0,242 (3)
HC(8)	0,070 (5)	0,201 (5)	–0,106 (2)
H'C(8)	0,033 (4)	0,007 (5)	–0,120 (2)
H''C(8)	0,209 (5)	0,081 (4)	–0,078 (2)
HN	0,212 (5)	0,030 (5)	0,037 (2)
HO(1)	0,227 (4)	0,334 (5)	0,097 (2)
HO(3)	–0,200 (4)	–0,234 (4)	0,118 (2)
HO(4)	0,180 (5)	–0,436 (4)	0,186 (2)
HO(6)	0,525 (5)	–0,134 (5)	0,106 (2)
HOE	0,587 (5)	–0,003 (5)	0,006 (2)
H'OE	0,467 (5)	–0,104 (5)	–0,025 (2)

Tableau 4. Distances interatomiques et moyennes

C(1)–C(2)	1,537 (4) Å	C(4)–O(4)	1,424 (3) Å
C(2)–C(3)	1,537 (3)	C(5)–C(6)	1,517 (4)
C(3)–C(4)	1,522 (4)	C(6)–O(6)	1,425 (4)
C(4)–C(5)	1,537 (4)	C(2)–N	1,459 (3)
C(5)–O(5)	1,442 (3)	N–C(7)	1,322 (4)
O(5)–C(1)	1,427 (3)	C(7)–O(7)	1,248 (4)
C(1)–O(1)	1,388 (3)	C(7)–C(8)	1,503 (4)
C(3)–O(3)	1,418 (3)		

Moyennes des liaisons

C–C	1,525 Å
C–O	1,423
C(1)–O(5), C(5)–O(5), C(1)–O(1) et C(7)–O(7) exclues	
C–H	0,98
O–H	0,85

Tableau 5. Angles de valence

C(5)O(5)C(1)	111,6°	C(3)C(4)C(5)	110,0°
O(5)C(1)C(2)	108,3	C(3)C(4)O(4)	110,6
O(5)C(1)O(1)	107,9	C(5)C(4)O(4)	106,0
C(2)C(1)O(1)	113,1	C(4)C(5)O(5)	110,2
C(1)C(2)C(3)	107,2	C(4)C(5)C(6)	113,1
C(1)C(2)N	110,0	O(5)C(5)C(6)	106,2
C(3)C(2)N	114,1	C(5)C(6)O(6)	113,0
C(2)C(3)C(4)	111,7	C(2)N C(7)	123,6
C(2)C(3)O(3)	112,1	N C(7)C(8)	116,7
C(4)C(3)O(3)	108,1	N C(7)O(7)	122,1
		O(7)C(7)C(8)	121,2

Tableau 2. Paramètres d'agitation thermique anisotrope des atomes de carbone et d'oxygène

$$T = \exp [-2\pi^2(U_{11}a^*h^2 + U_{22}b^*k^2 + U_{33}c^*l^2 + 2U_{12}a^*b^*hk + 2U_{13}a^*c^*hl + 2U_{23}b^*c^*kl)].$$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C(1)	338 (16)	176 (13)	331 (14)	18 (12)	7 (13)	–32 (13)
C(2)	199 (13)	245 (15)	249 (14)	38 (12)	19 (12)	25 (12)
C(3)	208 (13)	236 (14)	280 (15)	–34 (11)	2 (12)	–34 (12)
C(4)	224 (13)	214 (14)	235 (14)	–10 (12)	–7 (13)	24 (11)
C(5)	287 (14)	219 (14)	290 (14)	–6 (14)	–50 (14)	26 (12)
C(6)	284 (17)	346 (17)	475 (19)	31 (14)	–122 (17)	–47 (15)
C(7)	413 (19)	194 (14)	274 (15)	29 (14)	–103 (16)	3 (12)
C(8)	485 (18)	417 (20)	306 (17)	45 (19)	20 (18)	33 (14)
N	259 (12)	287 (12)	252 (12)	42 (13)	31 (12)	6 (9)
O(1)	499 (13)	204 (9)	371 (11)	0 (10)	75 (10)	6 (9)
O(3)	197 (8)	327 (10)	446 (11)	–58 (10)	3 (10)	–112 (9)
O(4)	409 (11)	224 (10)	349 (11)	10 (11)	–26 (10)	60 (9)
O(5)	234 (9)	215 (9)	317 (10)	–13 (8)	3 (9)	6 (8)
O(6)	233 (11)	705 (16)	636 (16)	132 (12)	20 (12)	16 (14)
O(7)	307 (12)	593 (13)	359 (12)	72 (11)	–79 (10)	93 (10)
OE	453 (13)	690 (17)	404 (17)	–57 (13)	101 (13)	–109 (12)

Tableau 6. Angles dièdres de conformation

L'angle dièdre $A_2A_1B_1B_2$ est positif si dans la représentation de Newman relative à la liaison A_1B_1 , la liaison A_1A_2 éclipe la liaison B_1B_2 après rotation dans le sens des aiguilles d'une montre.

(a) Intracycliques

O(5)-C(1)-C(2)-C(3)	62,1°
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-55,4
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	51,3
C(3)-C(4)-C(5)-O(5)	-53,0
C(4)-C(5)-O(5)-C(1)	62,8
C(5)-O(5)-C(1)-C(2)	-67,7

(b) Extracycliques

O(1)-C(1)-C(2)-N	57,0
O(5)-C(1)-C(2)-N	-62,5
N-C(2)-C(3)-O(3)	-54,8
N-C(2)-C(3)-C(4)	66,7
O(3)-C(3)-C(4)-O(4)	-68,1
C(2)-C(3)-C(4)-O(4)	168,1
O(4)-C(4)-C(5)-C(6)	68,8
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-171,7
C(6)-C(5)-O(5)-C(1)	-174,4
O(5)-C(5)-C(6)-O(6)	-70,8
C(4)-C(5)-C(6)-O(6)	50,2
C(1)-C(2)-N-(C(7) O(7) C(8))	-48,0
C(3)-C(2)-N-(C(7) O(7) C(8))	72,7

mérique. Le raccourcissement très significatif de cette dernière est un fait commun à tous les saccharides. Deux possibilités se présentent pour les liaisons C(5)-O(5) et C(1)-O(5): soit elles sont égales (NAGal, NAGlu, 2-fluoro- β -D-mannopyranose, entre autres), soit C(5)-O(5) est supérieure à C(1)-O(5). C'est le cas de NAMan, du méthyl- α -D-mannopyranoside et de l' α -rhamnose monohydraté.

Les valeurs des angles valencielles intracycliques font apparaître des déformations du cycle de NAMan. L'angle de sommet O(5) est nettement plus petit dans le cas de NAMan (111,6°) et du 2-fluoromannopyranose (112,0°) que pour le méthyl- α -D-mannopyranoside (114,3°) et l' α -rhamnose (115,0°). Dans la molécule de NAMan, la présence en position axiale sur le carbone C(2) d'un substituant volumineux semble occasionner une diminution sensible de l'angle intracyclique de sommet C(2) (107,2°) qui n'existe pas pour les trois autres dérivés du mannose (110,7°, 110,5° et 112,1°).

Dans toutes les molécules d'oligosaccharides que

nous avons comparés à NAGal (Neuman *et al.*, 1975) ainsi que dans celles de dérivés du mannose, les deux angles valencielles extracycliques de sommet C(5) diffèrent systématiquement de 5 à 9°, cet écart ayant pour effet d'éloigner l'une de l'autre les liaisons C(5)-C(6) et C(4)-O(4). Pour NAMan et le 2-fluoromannopyranoside où la liaison C(1)-O(1) est équatoriale, on observe que O(5) C(1) O(1) est inférieur à C(2) C(1) O(1) (pour NAMan 107,9 et 113,1°). Ceci concorde avec les résultats obtenus pour les anomères

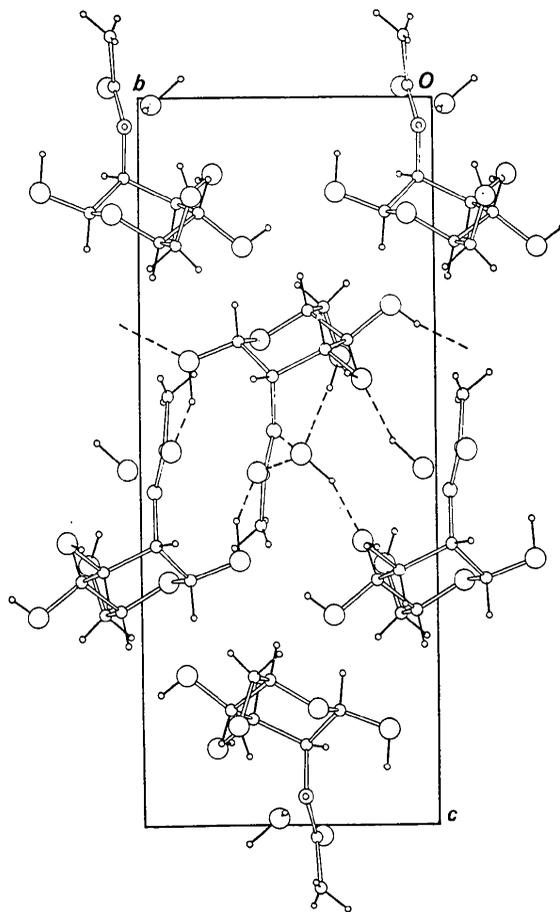
Fig. 3. *N*-Acétyl- β -D-mannosamine: structure vue parallèlement à l'axe *a*.

Tableau 7. Liaisons hydrogène auxquelles participe la molécule dont les coordonnées atomiques sont données dans les Tableaux 1 et 3

O(1)-HO(1)···O(7)	($\frac{1}{2}+x$, $\frac{1}{2}-y$, $-z$)	2,687 (3) Å	1,79 (4) Å
O(1)···HO(4)-O(4)	(x , $1+y$, z)	2,811 (3)	2,04 (4)
O(3)-HO(3)···O(6)	($x-1$, y , z)	2,686 (3)	1,80 (3)
O(3)···H'OE-OE	($x-\frac{1}{2}$, $-y-\frac{1}{2}$, $-z$)	2,772 (3)	1,95 (4)
O(4)-HO(4)···O(1)	(x , $y-1$, z)		
O(6)-HO(6)···OE	(x , y , z)	2,722 (3)	1,95 (4)
O(6)···HO(3)-O(3)	($x+1$, y , z)		
O(7)···HOE-OE	($x-1$, y , z)	2,915 (3)	2,04 (4)
O(7)···HO(1)-O(1)	($x-\frac{1}{2}$, $\frac{1}{2}-y$, $-z$)		
N-H···OE	(x , y , z)	3,083 (3)	2,16 (4)
OE-HOE···O(7)	($x+1$, y , z)		
OE-H'OE···O(3)	($x+\frac{1}{2}$, $-y-\frac{1}{2}$, $-z$)		
OE···HO(6)-O(6)	(x , y , z)		
OE···HN-N	(x , y , z)		

saccharidiques β alors que pour les anomères α la succession des valeurs numériques est inverse; tel est en particulier le cas des deux dérivés de l' α -D-mannose auxquels nous comparons NAMan.

Le cycle de NAMan adopte la conformation la plus courante 4C_1 . Les angles dièdres intracycliques fluctuent entre les valeurs limites de $51,3^\circ$ et $67,7^\circ$ (moyenne: $58,7^\circ$), comportement parallèle à celui du 2-fluoromannopyrannoside (moyenne: $58,7$; valeurs limites $49,5^\circ$ et $67,2^\circ$). De telles variations ne sont pas observées avec le méthylmannopyrannoside et l' α -rhamnose dont les cycles sont plus aplatis que celui de NAMan. Les moyennes d'angles dièdres intracycliques sont respectivement de $55,8^\circ$ et $57,4^\circ$ pour ces deux premiers composés.

La conformation autour de la liaison C(5)–C(6) est analogue pour les trois osamines, NAMan, NAGal et NAGlu. La liaison C(6)–O(6) est en position *gauche-gauche* par rapport aux deux liaisons C(4)–C(5) et C(5)–O(5). Cette conformation est également adoptée par le méthyl- α -D-mannopyrannoside et, plus généralement, par 37,6% des oligosaccharides. La conformation dans laquelle C(6)–O(6) est en position *trans* par rapport à C(4)–C(5) et *gauche* par rapport à C(5)–O(5) correspond à 59,5% des cas parmi lesquels se classe le 2-fluoromannopyrannose. La troisième conformation possible (position *gauche* par rapport à C(4)–C(5), *trans* par rapport à C(5)–O(5) se rencontre rarement (2,7% des cas).

Le groupe acétamide peut être considéré comme plan, ceci résultant de la délocalisation d'électrons sur les atomes N, C(7) et O(7) attestée par le très fort raccourcissement de la liaison N–C(7). Une constatation analogue a été faite pour d'autres dérivés *N*-acétylés [NAGal, NAGlu, acide *N*-acétylneuraminique (Flippen, 1973; O'Connell, 1973), acide *N*-acétylmuramique (Knox & Murthy, 1974)] et pour les liaisons peptidiques des oligopeptides (Marsh & Donohue, 1967). Toutefois, dans le cas de NAMan, les écarts au plan moyen calculés par moindres carrés à partir des atomes C(2), N, C(7), O(7) et C(8), sont, pour certains de ces atomes, supérieurs à 3σ (écart type sur leur position): C(2) 0,046, N 0,060, C(7) 0,012, O(7) 0,008, C(8) 0,035 Å.

Le groupement acétamide a une inclinaison de $81,1^\circ$ sur le plan moyen de part et d'autre duquel se répartissent les six atomes du cycle pyrannique. Par ailleurs, la Fig. 2 qui donne la représentation de Newman relative à la liaison C(2)–N, fait apparaître la position du groupe acétamide de telle sorte que l'atome d'hydrogène porté par l'azote se trouve en position *gauche-gauche* par rapport aux liaisons C(2)–C(1) et C(2)–C(3). La liaison C(2)–N, étant axiale, l'atome d'hydrogène du groupe NH se trouve masqué par le cycle. Ceci se répercute sur ses possibilités de participer au réseau des liaisons hydrogène qui vont être maintenant envisagées.

Le Tableau 7 mentionne les liaisons hydrogène auxquelles participe la molécule dont le Tableau 1

donne la liste des coordonnées atomiques. Chaque groupe hydroxyle s'engage dans deux liaisons à l'exception de O(4)–HO(4). Le réseau des liaisons hydrogène est donc aussi serré que dans les cristaux de NAGal et de rhamnose, contrairement à ce qui a lieu pour NAGlu où un seul groupe hydroxyle est doublement lié. La situation du méthylmannopyrannoside est intermédiaire. L'oxygène du groupe acétamide accepte deux liaisons hydrogène dans NAMan et NAGal, une seule dans NAGlu. Dans la molécule de NAMan, nous avons remarqué plus haut que le groupe NH est masqué par le cycle. De ce fait, il ne participe qu'à une liaison hydrogène très longue avec l'oxygène d'une molécule d'eau, complétant l'environnement quasi tétraédrique de ce dernier.

La Fig. 3 représente la structure de NAMan vue parallèlement à l'axe *a*. Seuls sont mentionnés les ponts hydrogène entre la molécule centrale et ses voisines. Il se constitue dans le cristal des feuillets moléculaires parallèles au plan *ab* et entre lesquels n'existent que des interactions de van der Waals. Les molécules d'eau sont incluses à l'intérieur des feuillets et complètent la cohésion entre molécules.

Nous tenons à remercier le Dr Dov Rabinovich ainsi que toute l'équipe de Cristallographie de l'Institut Weizman dont l'aide nous a été précieuse dans la réalisation de ce travail.

Références

- BERMAN, H. M., CHU, S. S. C. & JEFFREY, G. A. (1967). *Science*, **157**, 1576–1577.
- CHOONG, W., CRAIG, D. C., STEPHENSON, N. C. & STEVENS, J. D. (1975). *Cryst. Struct. Commun.* **4**, 111–115.
- FLIPPEN, J. L. (1973). *Acta Cryst.* **B29**, 1881–1886.
- FRIES, D. C., RAO, S. T. & SUNDARALINGAM, M. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 994–1005.
- GATEHOUSE, B. M. & POPPLETON, B. J. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 1761–1765.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274–285.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368–376.
- GERMAIN, G. & WOOLFSON, M. M. (1968). *Acta Cryst.* **B24**, 91–96.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-3794, revised.
- JOHNSON, L. N. (1966). *Acta Cryst.* **21**, 885–891.
- KILLEAN, R. C. G., LAWRENCE, J. L. & SHARMA, V. C. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 1707–1710.
- KNOX, J. R. & MURTHY, N. S. (1974). *Acta Cryst.* **B30**, 365–371.
- MARSH, R. E. & DONOHUE, J. (1967). *Advanc. Protein Chem.* **22**, 235–255.
- NEUMAN, A., GILLIER-PANDRAUD, H. & LONGCHAMBON, F. (1973). *C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, **277**, 455–457.
- NEUMAN, A., GILLIER-PANDRAUD, H., LONGCHAMBON, F. & RABINOVICH, D. (1975). *Acta Cryst.* **B31**, 474–477.
- O'CONNELL, A. M. (1973). *Acta Cryst.* **B29**, 2320–2328.
- STEWART, J. M., KRUGER, G. J., AMMON, H. L., DICKINSON, C. & HALL, S. R. (1972). X-RAY program system, Technical report TR-192, Computer Science Center, Univ. of Maryland, College Park, Maryland.