

Recherches sur les nucléosides de synthèse. III. Sur un nouveau critère de détermination de la configuration anomère des nucléosides ribosidiques

J.-L. Imbach*, J.-L. Barascut, B. L. Kam, B. Rayner, C. Tamby, et C. Tapiero

Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Laboratoire de Chimie Bio-Organique,
Place E. Bataillon, 34060, Montpellier, Cedex, FRANCE

Reçu le 26 Juin 1973

Monsieur:

La détermination de la configuration anomère des ribosides (1) est un problème assez simple lorsque l'on dispose - ce qui est rarement le cas - des 2 anomères; les méthodes optiques et la RMN permettent alors d'attribuer avec certitude les configurations. Par contre, comme de nombreuses méthodes de synthèse ne conduisent qu'à un seul composé, ou à des isomères de position, on est souvent amené à postuler plus qu'à démontrer la structure exacte du nucléoside; sauf si la constante de couplage anomère est inférieure à 1 Hz ou si on peut former un anhydro-5'-nucléoside, ce qui indique alors sans ambiguïté une configuration β (2).

Au cours d'un récent travail (3) qui nous avait conduit à synthétiser 3 paires de ribonucléosides α et β , nous avons remarqué que les dérivés *O*-isopropylidène-2',3' des nucléosides présentaient un comportement intéressant en RMN.

En effet, pour les anomères β , la différence de déplacement chimique entre les deux signaux méthyles du groupement isopropylidène était de $\Delta\delta = 0,21$ alors que pour les anomères α , cette même différence était variable mais inférieure à 0,10 (3).

Nous avons donc tout d'abord examiné dans le même solvant, une série plus étendue de paires d'anomères, afin de déterminer le domaine de validité de cette constatation. L'examen du Tableau I nous permet de remarquer que pour les anomères β , $0,18 < \Delta\delta < 0,23$ alors que pour les anomères α , $0 < \Delta\delta < 0,10$: il semble donc que nous puissions utiliser ce critère pour déterminer la configuration des nucléosides.

Restait alors à confirmer la validité de cette constatation sur des nucléosides de configuration connue. Or, bien que les dérivés isopropylidènes soient couramment utilisés soit comme groupement protecteur soit pour maintenir la conformation du cycle ribofuranose dans l'espoir de parvenir à une faible valeur pour $J_{1'2'}$ (4), la RMN de ces composés n'est qu'assez peu mentionnée.

Cependant, les résultats de la littérature, ainsi que ceux de notre laboratoire (cf. Tableau II) montrent que la différence $\Delta\delta$ pour les composés β se situe dans la limite $0,18 < \Delta\delta < 0,23$; ce qui semble bien confirmer notre hypothèse de départ (8).

De plus, il semblerait que le solvant utilisé n'ait que peu d'influence sur cette différence de déplacement chimique (cf. les exemples de la références 7).

TABLEAU I



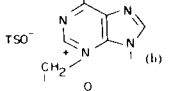




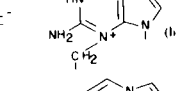


Spectres de RMN dans le diméthylsulfoxyde- d_6
d'*O*-isopropylidène-2',3'-ribofuranose- α et β :
déplacement chimique des groupements méthyle

Aglycone	anomère α		anomère β		Réf.
	δ CH ₃	$\Delta\delta$	δ CH ₃	$\Delta\delta$	
	1,28 1,31	0,03	1,32 1,55	0,23	(a)
	1,25 1,30	0,05	1,35 1,53	0,18	(a)
	1,27	0,0	1,32 1,52	0,20	(a)
	1,27 1,36	0,09	1,33 1,55	0,22	(d)
	1,27 1,34	0,07	1,34 1,55	0,21	(a)
	1,27 1,37	0,10	1,35 1,56	0,21	(d)
	1,24	0,0	1,36 1,57	0,21	(d)
	1,33	0,0	1,37 1,60	0,23	(a)
	1,21	0,0	1,41 1,59	0,18	(a)
	1,20	0,0	1,40 1,60	0,20	(a)
	1,20	0,0	1,42 1,60	0,18	(a)
	1,27 1,37	0,10	1,33 1,53	0,20	(a)

(a) Résultats non publiés. (b) Appareil Varian HA 100. (c) Appareil Varian T 60. (d) Voir référence 3.

TABLEAU II

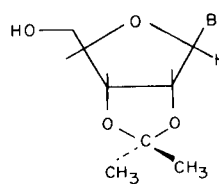
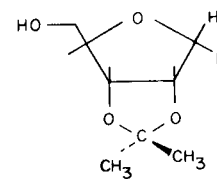
Spectres de RMN dans le diméthylsulfoxyde- d_6
de nucléosides d'*O*-isopropylidène-2',3'- β -D-ribofuranose:
déplacement chimique des groupements méthyle

Aglycone	anomère β		Réf. (a)
	δ CH ₃	$\Delta\delta$	
	1,32 1,54	0,22	5
	1,43 1,66	0,23	2
	1,27 1,50	0,23	2
	1,32 1,52	0,20	2
	1,53 1,73	0,20	2
	1,40 1,58	0,18	(c)
	1,30 1,52	0,22	6
	1,24 1,46	0,22	7
	1,37 1,55	0,18	(c)
	1,38 1,57	0,19	(c)

(a) Voir les références à la fin de l'article. (b) Dérivés anhydro-3,5'. (c) Résultats non publiés.

Un tel comportement peut être interprété sur la base de l'examen des modèles moléculaires correspondants; pour les nucléosides β , l'anisotropie de la base n'a que peu d'influence sur le déplacement chimique des méthyles par suite de l'éloignement entre ces groupements.

Par contre dans le cas des anomères α , la base (B) est à proximité de l'isopropylidène d'où une certaine influence sur le déplacement chimique des deux groupements méthyle.

anomère β anomère α

La différence de déplacement chimique entre les signaux méthyle de l'isopropylidène, avait déjà été utilisée par Reist (5), mais pour déterminer le site d'acétalisation de la β -D-lyxofuranosyladenine et les résultats observés, interprétés en terme d'effets stériques.

Cependant, c'est à notre connaissance la première fois qu'un tel effet est constaté en série ribofuranose et surtout qu'il est utilisé pour déterminer la configuration anomère de ribonucléosides, série la plus importante puisqu'elle correspond aux constituants naturels.

Cette méthode est d'un emploi particulièrement commode puisque les dérivés *O*-isopropylidène-2',3' s'obtiennent aisément (et peuvent redonner le nucléoside libre); de plus, il n'est pas nécessaire d'isoler le composé, il suffit même d'effectuer la réaction de blocage sur une quantité de produit suffisante à l'obtention d'un spectre de RMN correct, et d'utiliser le mélange réactionnel brut pour l'enregistrement.

Un certain nombre de travaux sont en cours dans notre laboratoire pour étudier la généralisation de ce critère (8) qui nous semble un moyen aisé pour déterminer la configuration anomère des ribonucléosides.

REFERENCES

- (1) Les ribosides dont il sera question dans cette communication sont tous des D-ribofuranoses.
- (2) Pour une discussion générale voir, "Synthetic procedure in nucleic acid chemistry" Éditeur W. Zorbach et R. S. Tipson, J. Wiley, New York, N. Y., 1973, vol. 2.
- (3) B. Rayner, C. Tapiero, et J.-L. Imbach, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 417 (1973).
- (4) N. J. Leonard and R. A. Laurson, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2026 (1963).
- (5) E. J. Reist, D. F. Calkins, et L. Goodman, *J. Org. Chem.*, **32**, 169 (1967).
- (6) J. A. Montgomery et H. J. Thomas, *ibid.*, **36**, 1962 (1971).
- (7) J. P. H. Verheyden et J. G. Moffatt, *ibid.*, **35**, 2319 (1970).
- (8) Note ajoutée à la correction. Après l'examen de nombreux résultats de la littérature et à la suite de nos discussions avec le Pr L. B. Townsend, nous énonçons notre critère comme suit:
anomères α $\Delta\delta < 0,10$
anomères β $\Delta\delta > 0,18$