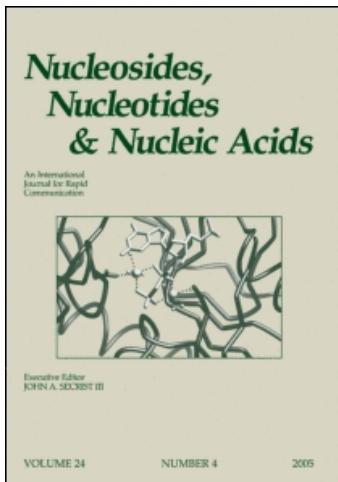


This article was downloaded by:  
On: 27 January 2011  
Access details: Access Details: Free Access  
Publisher Taylor & Francis  
Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids

Publication details, including instructions for authors and subscription information:  
<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713597286>

### Amino-4 Dihydroxy-2, 6 (Desoxy-2-D-ribofurannosyl)-1-s-Triazines

Sylvie Pochet<sup>a</sup>; Tam Huynh-dinh<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unité de Chimie Organique, Département de Biochimie et Génétique, Moléculaire, UA-CNRS 487, Paris Cedex 15, France

**To cite this Article** Pochet, Sylvie and Huynh-dinh, Tam(1986) 'Amino-4 Dihydroxy-2, 6 (Desoxy-2-D-ribofurannosyl)-1-s-Triazines', Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 5: 2, 153 — 157

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/07328318608068669

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328318608068669>

## PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

**AMINO-4 DIHYDROXY-2,6 (DESOXY-2-D-RIBOFURANOSYL)-1-s-TRIAZINES**

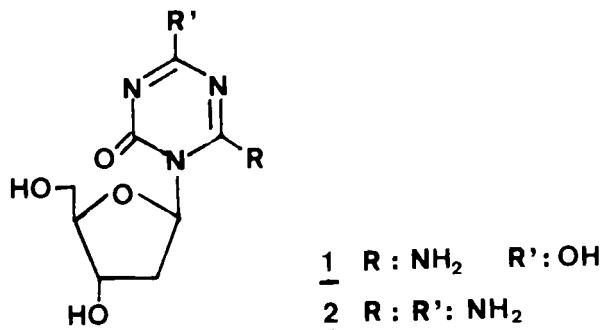
Sylvie Pochet et Tam Huynh-Dinh

Unité de Chimie Organique, Département de Biochimie et Génétique Moléculaire, UA-CNRS 487, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

**Abstract:** The synthesis of 6-amino-3-(2-deoxy-D-ribofuranosyl)1,3,5-triazine-2,4 (1 H, 3 H)-dione by direct glycosylation of 2,4,6-trisubstituted-s-triazine is described.

Dans le cadre d'un programme concernant la préparation de sondes mixtes<sup>1</sup>, nous nous sommes intéressés à la synthèse de triazines trisubstituées pouvant servir de base universelle.

Des travaux récents<sup>2</sup> décrivant une approche de base universelle et son incorporation dans un oligomère synthétique, nous ont incité à présenter nos premiers résultats.



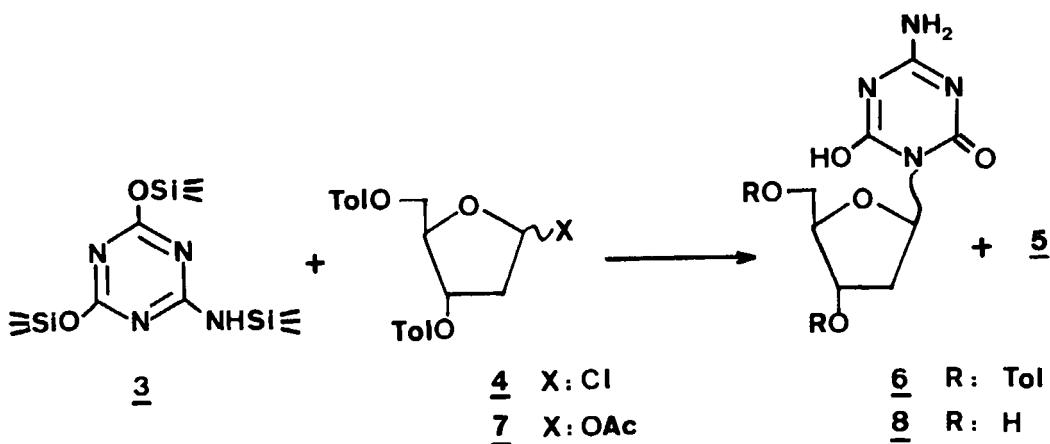
Un seul exemple de synthèse d'une triazine trisubstituée est publié à ce jour: il s'agit de la dihydro-aza-5-cytidine obtenue par hydrogénéation puis oxydation de l'aza-5-cytidine<sup>3</sup>. La synthèse du composé 2 par glycosylation de l'amméline a été rapportée lors d'un congrès<sup>4</sup>, mais jusqu'à ce jour elle reste non publiée.

La voie de synthèse choisie pour 1 repose aussi sur la glycosylation de l'ammélide silylée<sup>5</sup> 3 par le sucre fonctionnalisé 4.

Les essais de glycosylation directe ou en présence de chlorure d'étain à température ambiante sont résumés ci-dessous.

mmoles de <u>4</u>	Solvant	Catalyseur	Tps réaction	<u>5</u>	<u>6</u>
2,0	CH <sub>3</sub> CN	0,7 eq SnCl <sub>4</sub>	3h	5%	1%
38,0	CH <sub>3</sub> CN	-	2h30	9%	4%
3,8	DMF	-	16h	2%	22%

Parmi les différents produits de réaction, deux d'entre eux ont été identifiés: 5, produit de double condensation du sucre sur l'hétérocycle et 6 produit de simple condensation. Le site d'alcoylation de 6 déterminé par RMN <sup>13</sup>C indique qu'il s'agit du composé symétrique (alcoylation en 3). La RMN du <sup>1</sup>H indique un mélange 1/1 des anomères  $\alpha/\beta$  6,7 non séparables par chromatographie sur colonne ou par CLHP. Nous n'avons pas pu identifier le composé d'alcoylation en 1. Un résultat analogue<sup>8</sup> a été observé lors de la condensation directe de l'amino-6 uracile sur le bromo-1 tri-O-acétyl (ou benzoyl) 2,3,5- $\beta$ -D-ribofuranoside conduisant au produit d'alcoylation en 3. Les rendements en produits isolés restent faibles comparés au rendement obtenu lors d'une réaction modèle avec le dérivé silylé de l'acide cyanurique (57%) selon les conditions de Robins en série ribose<sup>7a</sup>.



Les condensations en solution du dérivé O-acétylé 7 n'ont pas donné de meilleurs résultats. La réaction de fusion<sup>7</sup> de 7 en présence d'iode donne lieu à la dégradation de celui-ci sans formation du composé souhaité.

La détoluoylation de 6 ( $\alpha/\beta$ ) par la soude conduit au N-nucléoside 8 ( $\alpha/\beta$ ) avec un rendement de 55% en produit recristallisé.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Méthodes générales

Les points de fusion ont été mesurés en capillaires et ne sont pas corrigés. Les spectres UV ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin Elmer 241-MC, les spectres RMN sur un Varian EM-360 (60 MHz) ou Bruker WM500. Les spectres de masse ont été effectués sur un spectromètre VG-Micromass en impact électronique ou ionisation chimique (NH<sub>3</sub>, CH<sub>4</sub>). Les composés sont identifiés par chromatographie sur couche mince (Merck, 60F 254), visualisés sous lampe UV (254 nm) et révélés au réactif des sucres. Les solvants (THF, DMF) sont distillés sur hydrure de calcium et conservés sur tamis moléculaire 4 Å.

### Condensation sur l'ammélide silylée (3): a) en présence de catalyseur:

0,26 g (2 mmoles) d'ammélide<sup>9</sup> silylée selon Gordetsov<sup>5</sup> et 0,78 g (2 mmoles) de dérivé chloré 4 dans 15 ml d'acetonitrile anhydre sont placés dans un bain de glace. Après quelques minutes, on ajoute 0,685 eq de chlorure d'étain. Après 3 h, le milieu réactionnel est traité<sup>10</sup> et chromatographié sur colonne de silice. On isole en premier 80 mg (5%) d'un mélange de composés 5 identifiés (analyse élémentaire, RMN) comme produits de double condensation du sucre sur la triazine, puis 30 mg (1%) de 6, produit de simple condensation. b) Condensation directe: 1,5 g (3,86 mmoles) de 4 et 0,9 (1,4 eq) de 3 dans 20 ml de DMF anhydre sont agités à température ambiante pendant 2 h 30. Après évaporation à sec, le résidu est extrait par de l'éther éthylique. La phase organique contient essentiellement les produits de double condensation 5. Ceux-ci sont isolés par chromatographie sur colonne de silice (9%) et séparés par CLHP (HS-5 C-18; CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O). Par contre, le composé 6 se trouve dans l'insoluble. Celui-ci est purifié par précipitations successives (DMF/dichlorométhane). L'analyse par CLHP (HS 3x3; THF/H<sub>2</sub>O: 1/9) indique un mélange des 2 anomères  $\alpha/\beta$ : 1/1 (tps rét.: 10,35 et 10,55 min). Les sites

d'alcoylation des isomères 5 n'ont pu être déterminés, les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  étant trop complexes.

5A: F: 118°C; UV (EtOH): 205 nm ( $\epsilon$  59 200) et 237,5 nm ( $\epsilon$  70 200); CCM (dichlorométhane/méthanol: 95/5) = 0,52; Masse (IC, NH<sub>3</sub>): 697 (M - TolO); 561 (M - 2 TolO); 481 (M + 2 - 353); 353 (ditol dR); 216 (353 - TolOH); 136 (TolO); 119 (Tol); Anal. Calc. pour  $\text{C}_{45}\text{H}_{44}\text{O}_{12}\text{N}_4$  (832,40): C 64,89; H 5,32; N 6,72. Trouvée: C 64,42; H 5,23; N 6,83.

5B: F: 118°C; UV (EtOH): 204,5 nm ( $\epsilon$  49 650) et 237,5 nm ( $\epsilon$  65 150); CCM (dichlorométhane/méthanol: 95/5) = 0,45; Masse (IC, NH<sub>3</sub>): fragments identiques à 5A. Anal. trouvée pour  $\text{C}_{45}\text{H}_{44}\text{O}_{12}\text{N}_4$  (832,40): C 64,32; H 4,94; N 6,54.

**Amino-4 dihydroxy-2,6 (di-O-p-toluoyl-3,5 désoxy-2-D-érythropento-furannosyl)-1-s-triazine (6)**: F (dec) 250°C; UV (EtOH) = 205 nm ( $\epsilon$  39 000) et 237 nm ( $\epsilon$  30 000); CCM (dichlorométhane/méthanol: 92/8) = 0,36; Masse (IC, CH<sub>4</sub>): 481 (M + 1); 480 (M); 463; 353; 216; 137; 119; Anal. Calc. pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{N}_4$  (480,46) + 1/2 H<sub>2</sub>O: C 58,89; H 5,14; N 11,44. Trouvée: C 58,97; H 4,97; N 11,44.

**Amino-4 dihydroxy-2,6 (désoxy-2-D-érythropentofurannosyl)-1-s-triazine (8)**. La détoluoylation par la soude 2N de 0,47 g (0,98 mmole) de 6 ( $\alpha/\beta$ ) dans l'éthanol conduit, après neutralisation (Dowex 50W-H<sup>+</sup>), purification par lavage à l'éther éthylique et précipitations successives (DMSO/H<sub>2</sub>O), à 130 mg (54%) de nucléoside 8 ( $\alpha/\beta$ ): F 176°C; UV (H<sub>2</sub>O): 235 nm ( $\epsilon$  15 000); CCM (iPrOH/NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O: 6/3/1) = 0,55; Masse (IC, CH<sub>4</sub>) 8 silylé 533 (M + 4 SiMe<sub>3</sub>); 461 (M + 3 SiMe<sub>3</sub>); 389 (M + 2 SiMe<sub>3</sub>); 244 (M); 129 (B + 1); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO d6): 1,84 - 1,90 (m, 1 H, H-2' $\alpha$ ); 2,28 - 2,33 (m, 1 H, H-2''); 2,44 - 2,50 (m, 1 H, H-2''); 2,65 - 2,70 (m, 1 H, H-2' $\alpha$ ); 3,30 - 3,50 (m, 4 H, H-5' et H-5''  $\alpha$  et  $\beta$ ); 3,65 - 4,00 (m, 2 H, H-4'  $\alpha\beta$ ); 4,25 (m, 2 H, H-3'  $\alpha\beta$ ); 4,50 (dd, 1 H, OH-5'); 4,60 (dd, 1 H, OH-5'); 5,00 (d, 1 H, OH-3'); 5,20 (d, 1 H, OH-3'); 6,30 (t, 1 H, H-1'  $\beta$ ); 6,40 (t, 1 H, H-1'  $\alpha$ ); 7,20 (s large, 4 H, NH<sub>2</sub>); 11,00 (s large, 2 H, NH); RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO d6): 36,37 et 36,59 (CH<sub>2</sub>, C-2''); 61,40 et 62,24 (CH<sub>2</sub>-OH, C-5''); 70,65 et 71,06 (CH-N, C-1''); 81,08 et 81,49 (CH-O, C-3' ou 4'); 85,69 et 87,05 (CH-O, C-3' ou 4'); 152,50 (N-C<sub>N</sub>, C-2 et 6); 156,01 (OC<sub>N</sub>, C-4). Anal. Calc. pour  $\text{C}_{8}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_4$  (244,21): C 39,34; H 4,95; N 22, 94. Trouvée C 38,68 H 5,15; N 22,18.

**REFERENCES**

- 1 Huynh-Dinh, T.; Langlois d'Estaintot, B.; Allard, P. and Igolen, J., Tetrahedron Lett., 1985, 25, 431.
- 2 Millican, T.A.; Mock, G.A.; Chauncey, M.A.; Patel, T.P.; Eaton, M.A.W Gunning, J.; Cutbush, S.D.; Neidle, S. et Mann, J., Nucleic Acids. Res., 1984, 12, 7435.
- 3 Beisler, J.A. et Abassi, M.M., J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides, 1977, 4(5), 281.
- 4 Piskala, A.; Hanaa, N.B. et Cihak, A., Abstr. Pap. Am. Chem. Soc. (184 Meet., MED 35, 1982).
- 5 Gordetsov, A.S. et al., Zh. Obshch. Khim. 1976, 46(7), 1654.
- 6 Kotick, M.P.; Szantay, C. et Bardes, T.J., J. Org. Chem., 1969, 34, 3806.
- 7a Winkley, M.W. et Robins, R.K., J. Org. Chem., 1970, 35, 491; 33, 2822; 39, 431.
- 7b Niedballa, U. et Vorbrüggen, H., J. Org. Chem., 1974, 39, 3672.
- 7c Piskala, A. et al., Nucleic Acids Res., Sym. Ser. n° 9, 1981, 83.
- 8 Winkley, M.W. et Robins, R.K., J. Chem. Soc.(c) 1969, 791.
- 9 Thruston, J.T. et al., J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 2981.
- 10 Pliml, J. et Sorm, F., Coll. Czech. Chem. Comm. 1964, 29, 2576.
- 11 Smejkal, J.; Farkas, J. et Sorm., F., Coll. Czech., Chem. Comm. 1966, 31, 291.

Received November 26, 1985.