

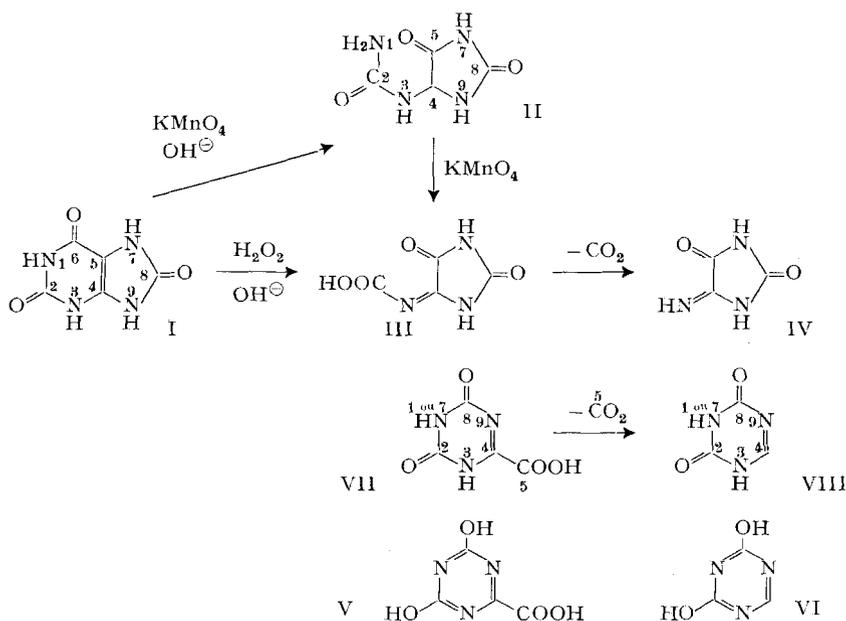
50. Synthèse de la dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 (allantoxaïdine)

par I. Flament, R. Promel et R. H. Martin

(24 I 59)

Au cours d'un travail consacré à la synthèse de nouveaux antimétabolites des bases pyrimidiques et puriques naturelles, nous avons examiné la possibilité de préparer certains dérivés disubstitués de la triazine-1,3,5, en particulier la dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 (aza-5-uracile)(VI). Celle-ci, connue depuis longtemps sous le nom d'allantoxaïdine (IV)¹⁾, ne semble avoir fait l'objet d'aucune synthèse directe.

L'acide oxonique ou allantoxanique (III) et l'allantoxaïdine (IV) résultent de l'oxydation alcaline de l'acide urique (I), soit par le permanganate²⁾ (l'allantoïne (II) est dans ce cas un produit intermédiaire)³⁾, soit par l'eau oxygénée⁴⁾.



Jusqu'à une date relativement récente, tous les auteurs²⁻⁵⁾ attribuaient respectivement à ces deux composés les structures III et IV dérivant de l'imidazolidine.

¹⁾ J. PONOMAREW, Ber. deutsch. chem. Ges. **11**, 2156 (1878).

²⁾ H. BILTZ & E. GIESLER, Ber. deutsch. chem. Ges. **46**, 3410 (1913).

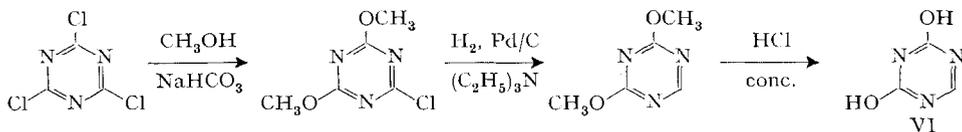
³⁾ W. W. HARTMAN, E. W. MOFFET & J. B. DICKEY, Org. Synth. (J. Wiley, N. Y.), Coll. vol. **2**, 21 (1943).

⁴⁾ C. S. VENABLE, J. Amer. chem. Soc. **40**, 1099 (1918); F. J. MOORE & R. M. THOMAS, *ibid.* **40**, 1120 (1918).

⁵⁾ H. BILTZ & R. ROBL, Ber. deutsch. chem. Ges. **53**, 1967 (1920); L. F. CAVALIERI & G. B. BROWN, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1242 (1948); H. BILTZ & H. SCHAUDER, J. prakt. Chem. **106**, 108 (1923).

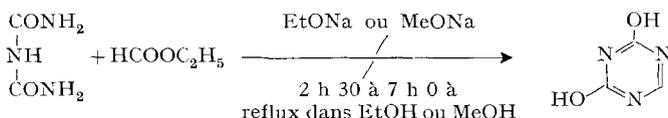
En 1954, H. BRANDENBERGER & R. H. BRANDENBERGER⁶⁻⁸⁾, se basant sur la distribution des atomes cycliques de l'acide urique dans l'acide oxonique (III) et l'allantoxaïdine (IV), proposèrent les structures triaziniques symétriques V et VI. Le cycle triazinique contient les carbones 2,4,8 et les azotes 3 et 9 de l'acide urique, le troisième azote du cycle dérivant en proportions égales des azotes 1 et 7. La fonction acide renferme le carbone 5. La comparaison des spectres UV. et IR. des deux produits d'oxydation V et VI avec ceux de différentes imidazolidones et triazines-1,3,5 confirme les structures V et VI⁷⁾. Les travaux de HARTMAN & FELLIG⁹⁾ consacrés à l'hydrolyse alcaline de l'allantoxaïdine (IV) provenant d'acide urique (I) marqué, corroborent les conclusions de BRANDENBERGER & BRANDENBERGER⁷⁾.

Afin d'établir définitivement l'identité de l'allantoxaïdine (IV) et de la dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 (VI), nous avons synthétisé celle-ci au départ de chlorure cyanurique:



La substitution de deux atomes de chlore du chlorure cyanurique par deux fonctions méthoxy est réalisée dans les conditions décrites par SCHAEFER et coll.¹⁰⁾. La déshalogénéation catalytique de la chloro-2-diméthoxy-4,6-triazine-1,3,5, en présence de triéthylamine, fournit la diméthoxy-2,4-triazine-1,3,5 avec un rendement de 85-87%. Enfin, ce dernier composé, dissous dans l'acide chlorhydrique concentré et chauffé à reflux durant quelques minutes ou conservé à température ordinaire pendant quelques heures, est déméthylé en dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 (VI). Le rendement calculé par rapport au chlorure cyanurique est de 53%.

Nous avons également tenté de préparer la dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 (VI) par condensation du biuret avec le formiate d'éthyle. Cette réaction est une variante du mode de formation des triazines-1,3,5 à partir des esters et de la biguanide¹¹⁾.



Au cours des nombreux essais effectués, nous n'avons jamais pu isoler le produit de condensation et avons toujours récupéré des quantités importantes de biuret.

Notons que dans la série de la pyrimidine, le remplacement de la diamidine malonique¹²⁾ par le diamide malonique¹³⁾ n'empêche pas la formation du cycle. La pyri-

⁶⁾ H. BRANDENBERGER, *Helv.* **37**, 641 (1954).

⁷⁾ H. BRANDENBERGER & R. H. BRANDENBERGER, *Helv.* **37**, 2207 (1954).

⁸⁾ H. BRANDENBERGER, *Experientia* **12**, 208 (1956).

⁹⁾ S. C. HARTMAN & J. FELLIG, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1051 (1955).

¹⁰⁾ J. R. DUDLEY, J. T. THURSTON, F. C. SCHAEFER, D. HOLM-HANSEN, C. J. HULL & P. ADAMS, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 2986 (1951).

¹¹⁾ K. RACKMANN, *Liebigs Ann. Chem.* **376**, 180 (1910).

¹²⁾ S. C. KENNER, B. LYTHGOE, A. R. TODD & A. TOPHAM, *J. chem. Soc.* **1943**, 574.

¹³⁾ R. HULL, *J. chem. Soc.* **1951**, 2214.

midine ainsi obtenue porte, en positions 4 et 6, deux fonctions $-\text{OH}$ à la place des groupes $-\text{NH}_2$ introduits par le premier réactif.

La comparaison de la dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 (VI) avec un échantillon d'allantoxaïdine (IV) qui nous a été aimablement offert par le Dr G. B. ELION (WELLCOME RESEARCH LAB.) ne laisse aucun doute quant à l'identité des deux produits. Les températures de décomposition sont identiques, et les spectres UV. et IR., superposables.

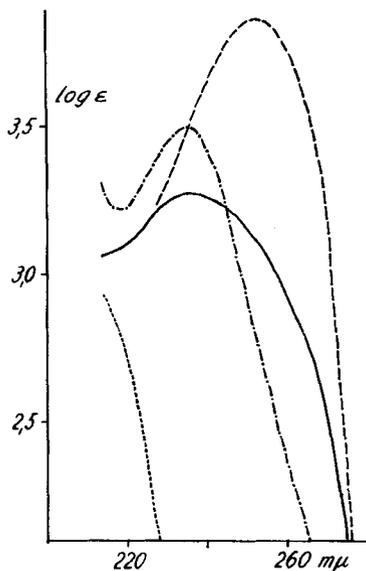


Fig. 1. Spectres UV. Chloro-2-diméthoxy-4,6-triazine-1,3,5 (.....) (méthanol).
 Diméthoxy-2,4-triazine-1,3,5 (-.-.-) (méthanol, pH 11) ($\lambda_{\min} = 219 \text{ m}\mu$; $\lambda_{\max} = 236 \text{ m}\mu$)
 Dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 (—) (méthanol) ($\lambda_{\max} = 237 \text{ m}\mu$)
 Dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 (----) (pH 11) ($\lambda_{\max} = 253 \text{ m}\mu$).

Discussion des spectres. La bande d'absorption attribuée à la vibration hors du plan du cycle triazinique, située à $12,20 \mu$ (820 cm^{-1}) dans le spectre de la diméthoxy-2,4-triazine-1,3,5, est déplacée à $12,37 \mu$ (808 cm^{-1}) dans celui de la chloro-2-diméthoxy-4,6-triazine-1,3,5. Ce déplacement bathochrome est, d'après PADGETT II & HAMNER¹⁴), caractéristique de la présence d'un groupe fortement capteur fixé sur le cycle, notamment d'un atome de chlore. Dans le spectre de l'allantoxaïdine, cette même bande apparaît à $12,55 \mu$ (796 cm^{-1}), mais ce déplacement pourrait être dû comme dans le cas de l'acide cyanurique¹⁴), à une interaction avec KBr.

D'autre part, le spectre de la dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 possède une bande à $5,82 \mu$ (1718 cm^{-1}) absente dans le spectre de la diméthoxy-2,4-triazine-1,3,5. L'existence de cette bande indique la présence d'un ou de deux groupes carbonyle dans l'allantoxaïdine, à l'état solide.

En milieu neutre, l'absorption dans l'UV. de l'allantoxaïdine est beaucoup plus importante que l'absorption de l'acide cyanurique (IX)¹⁵) dont les groupes carbonyle

¹⁴) W. M. PADGETT II & W. F. HAMNER, J. Amer. chem. Soc. **80**, 803 (1958).

¹⁵) R. C. HIRT & R. G. SCHMITT, Spectrochimica Acta **12**, 127 (1958).

sont indépendants. Dans l'allantoxaïdine, même sous la forme dicétonique (X), un carbonyle est conjugué à une liaison C=N.

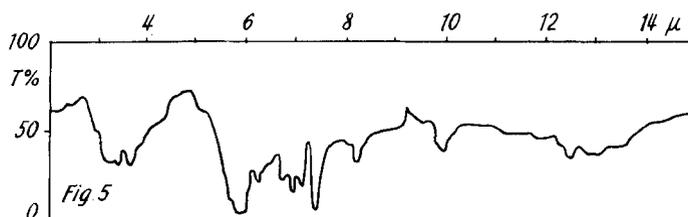
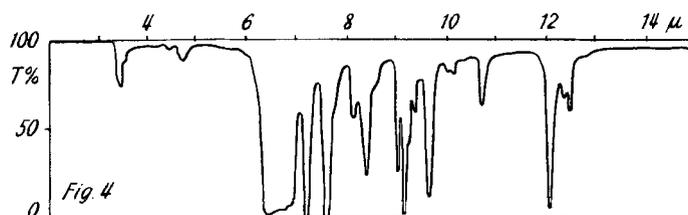
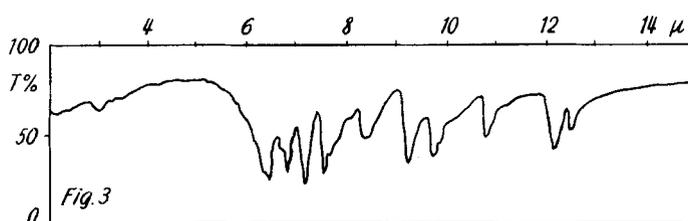
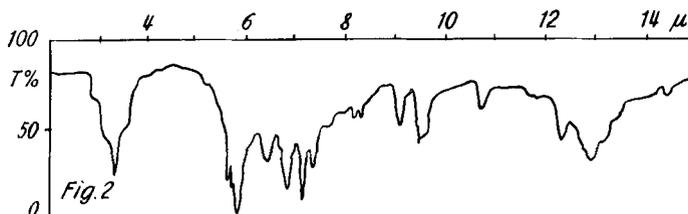
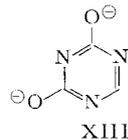
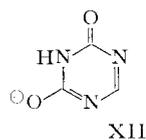
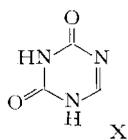
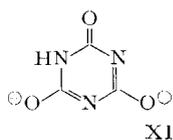
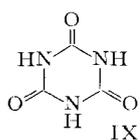


Fig. 2-5. Spectres IR.

Fig. 2. Chloro-2-diméthoxy-4,6-triazine-1,3,5 (KBr).

Fig. 3. Diméthoxy-2,4-triazine-1,3,5 (KBr).

Fig. 4. Diméthoxy-2,4-triazine-1,3,5 (CS₂).

Fig. 5. Dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 (KBr).

En milieu alcalin, les anions XI et XII absorbent davantage par suite d'une augmentation de la conjugaison, le degré de conjugaison de l'anion cyanurique à pH 12¹⁵⁾ devenant comparable à celui de l'allantoxaïdine à pH 9⁷⁾. Le passage de l'anion XII

porteur d'une seule charge, à la forme doublement ionisée XIII est accompagné d'une diminution de l'intensité de l'absorption. Le logarithme du coefficient d'extinction molaire (3,5) prend alors une valeur semblable à celui de la diméthoxy-2,4-triazine-1,3,5 (3,6).

Une étude approfondie des propriétés biologiques de la dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 est en cours dans les laboratoires du Dr S. FARBER (*Children's Cancer Research Foundation*, Boston). D'après HITCHINGS et coll.¹⁶), la dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 manifeste une activité inhibitrice appréciable vis-à-vis de l'adénocarcinome mammaire 755.

Partie expérimentale. – *Chloro-2-diméthoxy-4,6-triazine-1,3,5*. Cc dérivé a été préparé selon les indications de SCHAEFER et coll.¹⁰). Rendement 65%.

Diméthoxy-2,4-triazine-1,3,5. On dissout 10 g (0,057 mole) de chloro-2-diméthoxy-4,6-triazine-1,3,5 dans 500 ml d'éther anhydre; on ajoute à la solution 3 g de catalyseur (Pd/C 5%)¹⁷) et 5,8 g (0,057 mole) de triéthylamine. Le mélange est agité en présence d'hydrogène jusqu'à ce que l'absorption soit complète (1280 ml). On filtre le catalyseur et évapore à sec la solution éthérée. Le résidu est sublimé sous pression réduite (40–50°/0,1 Torr) ou recristallisé dans de l'éther de pétrole (Eb. 60–90°). Rendement 6,9 g (85–87%). F. 55,5–56° (corrigé).

$C_5H_7N_3O_2$ (141,1) Calculé C 42,6 H 5,0 N 29,8% Trouvé C 42,3 H 5,0 N 29,2% (DUMAS)

Dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5. On dissout 5 g de diméthoxy-2,4-triazine-1,3,5 dans 10 ml d'HCl concentré. Cette solution est soit chauffée à reflux (100–110°) durant 5 à 10 min, soit conservée 3 h à la température ordinaire. A la suspension de dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 ainsi obtenue, on ajoute 20 ml d'éthanol absolu. Après 15 h à –18°, on filtre et lave le précipité avec 2 portions de 10 ml d'alcool absolu et essore sous pression réduite. Rendement 3,8 g (95%). La dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 est recristallisée dans l'eau à raison de 5 g dans 15 ml. L'échantillon analytique est séché 24 h sous pression réduite à 100°, en présence de P_2O_5 . F. 270–272° (déc.) (Litt. ²): 272°).

$C_3H_3N_3O_2$ (113,1) Calculé C 31,9 H 2,7 N 37,2% Trouvé C 32,0 H 2,7 N 37,0% (DUMAS)

Spectres UV. Les mesures ont été prises à l'aide d'un spectrophotomètre ZEISS PMQ 2, les composés étant dissous soit dans le méthanol, soit dans un tampon soude caustique-glycolle (pH 11) (Titrisol MERCK). Les concentrations sont de l'ordre de 50 mg par litre sauf pour la dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 en solution alcaline (10 mg par litre).

Spectres IR. Les spectres ont été relevés sur un spectrographe PERKIN-ELMER, modèle 21 «double-beam» muni d'un prisme de NaCl. Tous les composés ont été étudiés à l'état solide dans des pastilles de KBr. D'autre part, le spectre de la diméthoxy-2,4-triazine-1,3,5 a également été mesuré en solution dans CS_2 et CCl_4 à une concentration de 0,7-m., dans une cellule de 0,05 mm d'épaisseur.

I. FLAMENT remercie l'Institut pour l'Encouragement de la Recherche Scientifique dans l'Industrie et l'Agriculture (IRSIA) pour la bourse qui lui a été accordée. Nous remercions également Mme S. FRANCK-FREDERIC, Dr ès Sc., qui a effectué les microanalyses, et M. G. VAN BINST qui a relevé les spectres IR. Nous exprimons enfin notre reconnaissance au Dr S. FARBER (*Children's Cancer Research Foundation*, Boston, Mass.) qui s'est chargé des tests biologiques.

SUMMARY

A simple and unambiguous synthesis of 2,4-dihydroxy-1,3,5-triazine (VI) has been devised starting from cyanuric chloride. 2,4-Dihydroxy-1,3,5-triazine is identical with allantoxaidin (IV) obtained by alkaline oxidation of uric acid.

Service de chimie organique, Faculté des Sciences,
Université Libre de Bruxelles, Belgique

¹⁶) G. B. ELION, S. BIEBER, H. NATHAN & G. H. HITCHINGS, *Cancer Research* **18**, 802 (1958).

¹⁷) R. MOZINGO, *Org. Synth.* (J. Wiley, N.Y.), Coll. vol. **3**, 686B (1955).