

研究简报

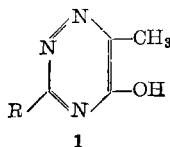
## 1,2,4-三嗪类化合物的研究

### VI. 3-取代-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪的合成\*

李 钧 李云贵 王 序  
(北京医学院药理学系)

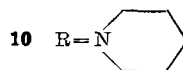
本文报道用高锰酸钾在碱性溶液中氧化 3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(3)以合成 3-甲砒基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(13), 后者在缓和条件下经亲核性取代反应制得一系列 3-取代-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪类化合物(1)。

为研究 1,2,4-三嗪类化合物生理活性, 拟合成(1)类化合物。3-硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(2), 3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(3), 3-乙硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(4)及 3-苄硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(5)均已合成<sup>[1,2]</sup>。



2 R=SH

6 R=NH<sub>2</sub>



3 R=SCH<sub>3</sub>

7 R=NHNH<sub>2</sub>

11 R=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

4 R=SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

8 R=NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>

12 R=OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

5 R=SCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

9 R=NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

13 R=SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

但 3-氨基或 3-取代胺基的化合物(如 6~10)及 3-烃氧基化合物(如 11, 12)则均较难制备, 通过硫基或甲硫基进行取代反应, 条件要求高或有一定限制。例如化合物 6, 7 系经过 2 氨解<sup>[3]</sup>及肼解<sup>[4]</sup>而获得。又如化合物 6 和 1[R=NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], Gut 等<sup>[5]</sup>通过 3 分别与醋酸铵、苯胺醋酸盐、甲胺醋酸盐、二甲胺醋酸盐进行固相熔融反应而获得。

Sasaki 等<sup>[6]</sup>用高锰酸钾氧化 3, 5-二甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪, 合成了 3-甲砒基-5-甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪, 但氧化 3, 5-二甲硫基-6-苄基-1,2,4-三嗪只能得到 3-羟基-5-甲硫基-6-苄基-1,2,4-三嗪。Постовский 等<sup>[7]</sup>用氯氧化 3-甲硫基吡啶并[2, 3-e]-1,2,4-三嗪, 合成 3-甲砒基吡啶并[2, 3-e]-1,2,4-三嗪, 但由于该化合物具有非常高的反应活性, 企图分离游离状态的砒未获成功。

我们用 3% 高锰酸钾于碱性溶液中, 室温氧化 3 合成了 13, 而后经亲核性取代反应以制备 1 类化合物。实验结果证明 13 的反应活性较强, 与氨、水合肼、对甲苯胺、异丁胺、

\* 1978 年 10 月 18 日收到。

乙醇钠、酚钠于无水乙醇中,水浴回流即可完成反应,分别得到 **6, 7, 8, 9, 11** 和 **12, 13** 与六氢吡啶于油浴回流也能完成反应,得到化合物 **10**。

## 实 验

### 3-甲磺基-5-羟基-6-甲基-1, 2, 4-三嗪(**13**)的合成

2 克 **3** 用 60 毫升 0.5*N* 氢氧化钠溶解,在搅拌下于室温滴加 3% 高锰酸钾,直至紫色不消失。反应完成后加入亚硫酸氢钠除去溶液的紫色,过滤。滤液中和至 pH 7~8,于 45°C 减压浓缩至干。用无水乙醇浸提数次,浸提液减压浓缩近干,于 0°C 用 1.5*N* 盐酸中和至 pH 6~7,滤除未反应之原料。滤液调 pH 至 3~4 时析出结晶 **13**,得 1.27 克,得率 70.8%。熔点 126~128°C\* (分解),保存于五氧化二磷真空干燥器中,长期放置未发生变化。

[分析]  $C_5H_7N_3O_3S$  计算值: C, 31.75; H, 3.73; N, 22.21。实测值: C, 31.40; H, 3.78; N, 22.20。

### **13** 的水解

0.5 克 **13** 加水 20 毫升,水浴回流 1 小时。浓缩至约 6 毫升后放冷即析出结晶。用水重结晶,得 0.27 克,得率 75%。熔点 210~211°C\*。与已知样品 **3, 5**-二羟基-6-甲基-1, 2, 4-三嗪<sup>[2]</sup>的混合熔点不降低。

### **13** 与氨的反应

20 毫升无水乙醇置冰盐浴中,通氨直至饱和。加入 0.5 克 **13**,水浴回流半小时。浓缩至约 10 毫升,放冷析出结晶 **6**。用乙醇重结晶,得 0.17 克,得率 51.5%。熔点 350°C\* (分解),与已知样品<sup>[3]</sup>的混合熔点不降低。

[分析]  $C_4H_6N_4O$  计算值: C, 38.10; H, 4.80; N, 44.43。实测值: C, 38.35; H, 4.80; N, 44.30。

**13** 与水合肼、对甲苯胺、异丁胺、六氢吡啶、乙醇钠、酚钠反应以合成化合物 **7~12** 的方法,基本与制备化合物 **6** 相同,产物的元素分析数据、熔点等列于下表。

编 号	分 子 式	元 素 分 析						熔 点* °C	得 率 %
		计 算 值			实 测 值				
		C	H	N	C	H	N		
7	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> ON <sub>5</sub>	34.05	5.00	49.63	34.00	5.14	49.43	229~230 <sup>[4]</sup> (分解)	94.3
8	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>4</sub>	61.09	5.59	25.91	61.41	5.74	25.97	313~314	87.7
9	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>4</sub>	52.74	7.74	30.75	53.00	7.90	30.59	280~282(分解)	82.3
10**	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>4</sub>	55.65	7.27	28.86	55.52	7.41	28.85	227~229	32.6
11	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	46.44	5.85	27.08	46.21	5.64	26.70	168~169	62
12	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	59.10	4.46	20.67	59.31	4.47	20.79	188~189	71.4

\* 熔点均未校正。

\*\* 用过量六氢吡啶油浴回流 3 小时。

## 参 考 文 献

- [1] E. A. Falco, E. Pappas, G. H. Hitchings, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 1938 (1956).  
[2] 李钧, 张礼和, 董振环, 王序, *化学学报* **28**, 167 (1962).  
[3] J. Hadáček, *Spisy Přírodověd. Fak. Univ. Brno* No. 417, 373 (1960).  
[4] R. Fusco, R. Trave, *Rendiconti (Classe di Scienze Matematiche e Naturali)* **91**, 202 (1957).  
[5] J. Gut, D. Hesoun, A. Nováček, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **31**, 2014 (1966).  
[6] T. Sasaki, K. Minamoto, *Chem. Ber.* **100**, 3467 (1967).  
[7] И. Я. Постовский, Ю. А. Азев, Г. А. Мокрушина, *Хим. Гетероцикл. Соеди.* 1140 (1976).

## STUDY OF 1, 2, 4-TRIAZINES

VI. THE SYNTHESSES OF 3-SUBSTITUTED-5-HYDROXY  
-6-METHYL-1, 2, 4-TRIAZINES

LI JUN LI YUN-GUI WANG XU

(Faculty of Pharmacy, Beijing Medical College)

## ABSTRACT

The syntheses of some 3-substituted-5-hydroxy-6-methyl-1, 2, 4-triazines (**1**) are reported.

The oxidation of 3-methylthio-5-hydroxy-6-methyl-1, 2, 4-triazine (**3**) with potassium permanganate at room temperature in aqueous sodium hydroxide solution yielded 3-methylsulfon-5-hydroxy-6-methyl-1, 2, 4-triazine (**13**) which reacted with nucleophilic reagents (e. g. ammonia, hydrazine hydrate, *p*-toluidine, isobutylamine, piperidine, sodium ethoxide, sodium phenoxide) under mild conditions to give the corresponding 3-amino-5-hydroxy-6-methyl-1, 2, 4-triazine (**6**), 3-hydrazino-5-hydroxy-6-methyl-1, 2, 4-triazine (**7**), 3-*p*-toluidino-5-hydroxy-6-methyl-1, 2, 4-triazine (**8**), 3-iso-butylamino-5-hydroxy-6-methyl-1, 2, 4-triazine (**9**), 3-piperidino-5-hydroxy-6-methyl-1, 2, 4-triazine (**10**), 3-ethoxy-5-hydroxy-6-methyl-1, 2, 4-triazine (**11**) and 3-phenoxy-5-hydroxy-6-methyl-1, 2, 4-triazine (**12**).