

研究简报

1,2,4-三嗪类化合物的研究

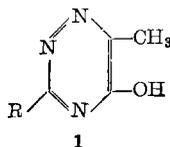
VI. 3-取代-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪的合成*

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^[1,2]。



- | | | |
|--|---|--|
| 2 R=SH | 6 R=NH ₂ | 10 R=N  |
| 3 R=SCH ₃ | 7 R=NHNH ₂ | 11 R=OC ₂ H ₅ |
| 4 R=SC ₂ H ₅ | 8 R=NHC ₆ H ₄ CH ₃ | 12 R=OC ₆ H ₅ |
| 5 R=SCH ₂ C ₆ H ₅ | 9 R=NHCH ₂ CH(CH ₃) ₂ | 13 R=SO ₂ CH ₃ |

但 3-氨基或 3-取代胺基的化合物(如 6~10)及 3-羟氧基化合物(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^[3]及肼解^[4]而获得。又如化合物 6 和 1 [R=NHC₆H₅, NHCH₃, N(CH₃)₂], Gut 等^[5]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^[6]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^[7]用氯氧化 3-甲硫基吡啶啉 [2, 3-e]-1,2,4-三嗪, 合成 3-甲砒基吡啶啉 [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^[2]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^[3]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	$C_4H_7ON_5$	34.05	5.00	49.63	34.00	5.14	49.43	229~230 ^[4] (分解)	94.3
8	$C_{11}H_{12}ON_4$	61.09	5.59	25.91	61.41	5.74	25.97	313~314	87.7
9	$C_8H_{14}ON_4$	52.74	7.74	30.75	53.00	7.90	30.59	280~282(分解)	82.3
10**	$C_9H_{14}ON_4$	55.65	7.27	28.86	55.52	7.41	28.85	227~229	32.6
11	$C_6H_9O_2N_3$	46.44	5.85	27.08	46.21	5.64	26.70	168~169	62
12	$C_{10}H_9O_2N_3$	59.10	4.46	20.67	59.31	4.47	20.79	188~189	71.4

* 熔点均未校正。

** 用过量的六氢吡啶油浴回流 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 Přírodoved. 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**).