

編 号: 0116

科学技术研究报告

羟基含氮杂环化合物的
对甲苯磺酰化反应

中华人民共和国科学技术委员会出版

1964年10月 北 京

档案号: 000812

分 类:

科学技术研究报告

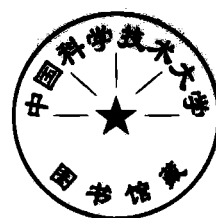
羟基含氮杂环化合物的 对甲苯磺酰化反应

作 者: 李 鈞 張礼和

殷先友 王 序

北京医学院 (编号: A-64-001)

卫 生 部 (编号: 04-64-001)



中华人民共和国科学技术委员会

1964年4月13日 登 記

目 录

摘要.....	(I)
前言.....	(1)
一、概述.....	(1)
二、实验部分.....	(7)
(一) 氯化N-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-吡啶鎓盐.....	(7)
(二) O-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-羧基-6-甲基-1,2,4-三嗪.....	(7)
(三) 3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪.....	(7)
(四) 3,5-二巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪.....	(8)
(五) 3,5-二甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪.....	(8)
(六) 5-邻甲苯氧基-及5-苯氧基-3-甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪.....	(8)
(七) 5-硝基苯氧基-3-甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪.....	(9)
(八) S-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪.....	(9)
(九) 3-甲硫基-5-对硝基苯氧基-6-甲基-1,2,4-三嗪的胺解反应.....	(9)
(十) O-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-羧基-6-甲基-1,2,4-三嗪的胺解反应.....	(10)
(十一) S-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪的胺解反应.....	(10)
(十二) 2-甲硫基-4-对甲苯磺酰氧基-6-甲基嘧啶.....	(10)
(十三) 2-甲硫基-4-对甲苯磺酰氧基-6-甲基嘧啶的胺解反应.....	(11)
(十四) 2-甲硫基-4-氯-6-甲基嘧啶的胺解反应.....	(11)
(十五) 2-甲硫基-4-对甲苯磺酰氧基-6-甲基嘧啶与苯酚类化合物的反应.....	(11)
(十六) 2-对甲苯磺酰氧基-4,6-二甲基嘧啶.....	(12)
(十七) 2-对甲苯磺酰氧基-4,6-二甲基嘧啶的胺解反应.....	(12)
参考文献.....	(12)

羟基含氮杂环化合物的对 甲苯磺酰化反应

前 言

一般含氮杂环化合物常以其 α -或 γ -羟基衍生物为原料,通过相应氯化物的亲核性置换反应转变为其他取代基的化合物。Grundman^[1]使3,5-二羟基-1,2,4-三嗪与三氯氧磷作用,仅得到10.4%的3,5-二氯-1,2,4-三嗪,我们使3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪与氯化试剂作用,未能得到相应的氯化物。考虑到羟基含氮杂环化合物 α -或 γ -位的羟基可以烯醇式的互变异构体存在,若在合适的脱酸剂存在下,可能与对甲苯磺酰氯反应,得到相应的对甲苯磺酸酯,后者再与亲核性试剂作用,得到羟基被转变为其他基团的含氮杂环化合物。

3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(I)在无水吡啶中与对甲苯磺酰氯反应,得到85%的氯化N-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-吡啶鎓盐(II),后者在含吡啶水溶液中加热,得到定量的O-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(III)。化合物(II)与硫化氢,酚类化合物在吡啶水溶液中反应,得到5-巯基-(IV)或5-取代苯氧基-3-甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VII)。化合物(II)与化合物(IV)在同样条件下反应,得S-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IX)。化合物(III),(VII)或(IX)与一系列的胺反应,均得5-取代氨基-3-甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪。

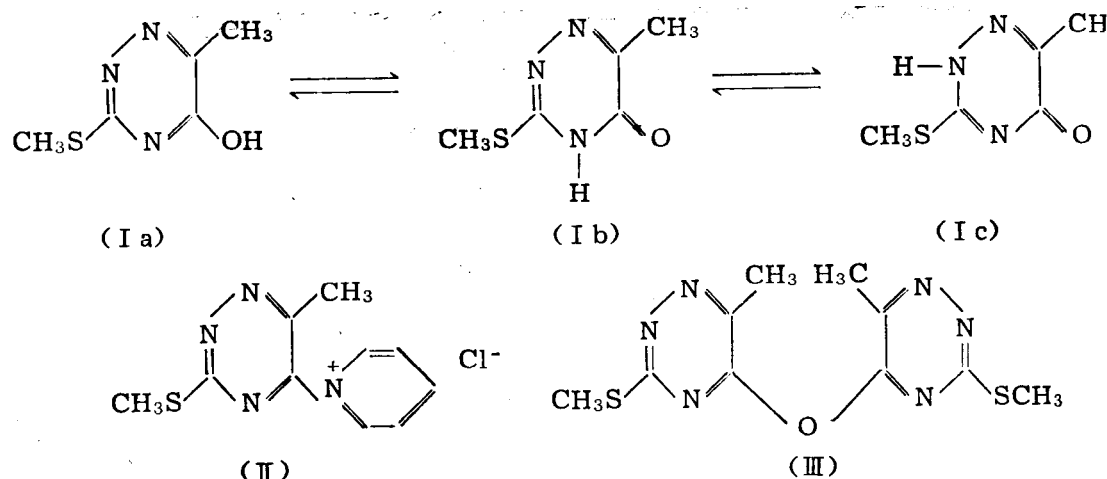
鉴于此羟基含氮杂环化合物的对甲苯磺酰化反应操作简单,收率较高,并且所得到的吡啶鎓盐,芳基1,2,4-三嗪醚,二1,2,4-三嗪醚或硫醚均在1,2,4-三嗪核正电性较强的C₅-位产生亲核性置换反应,因此有可能利用这类化合物置换反应的选择性,发展为羟基含氮杂环化合物羟基被置换的另一途径,并可用于得到以一般方法不易合成的化合物。为此,我们进行了2-甲硫基-4-羟基-6-甲基嘧啶及2-羟基-4,6-二甲基嘧啶与对甲苯磺酰氯的反应。

2-甲硫基-4-羟基-6-甲基嘧啶在吡啶中,2-羟基-4,6-二甲基嘧啶在三乙胺中与对甲苯磺酰氯作用,均得到相应的对甲苯磺酸酯,收率分别为95%及87%。这些对甲苯磺酸酯均可进行胺解反应,得到对甲苯磺酰氧基被置换的取代氨基衍生物。由以上情况,此羟基含氮杂环化合物的对甲苯磺酰化反应可以作为羟基被置换的另一途径,但是2-甲硫基-4-对甲苯磺酰氧基-6-甲基嘧啶在硷中与苯酚类化合物作用,则主要得到对甲苯磺酸苯酚酯。有关羟基含氮杂环化合物对甲苯磺酰化反应的适用范围,对甲苯磺酸酯与亲核性试剂作用的断裂规律,以及不对称二杂环醚类亲核性置换反应情况的工作正在进行中。

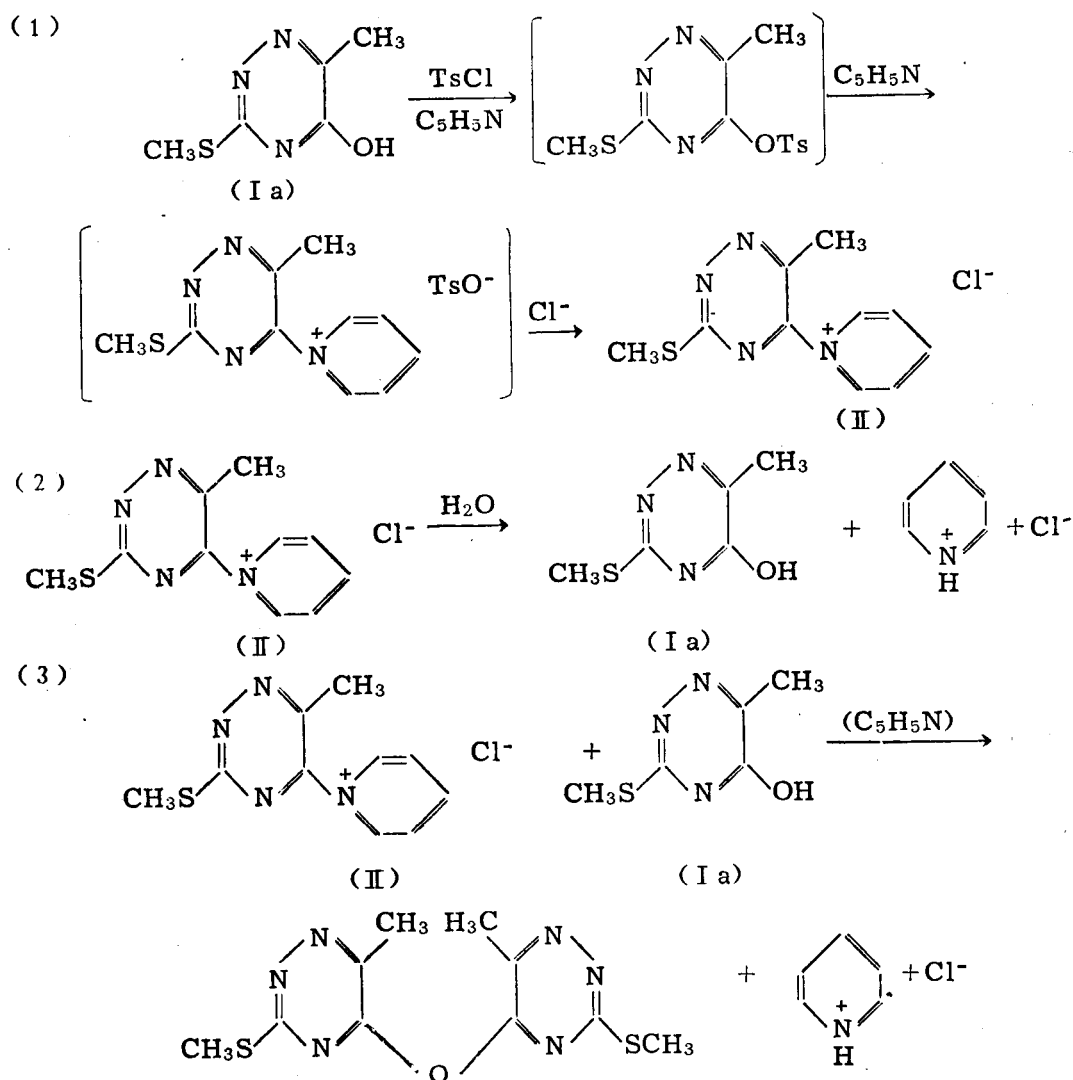
一、概 述

3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(I)在无水吡啶中与对甲苯磺酰氯反应,得到85%收率的氯化N-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-吡啶鎓盐(II),熔点

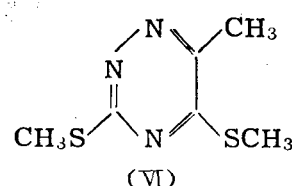
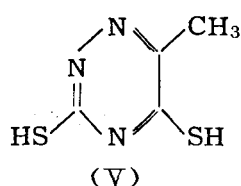
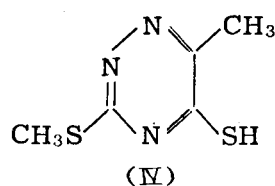
138—140°; 后者在含有少量吡啶的水溶液中加热, 得到定量的 O-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪 (III), 熔点 154—155°^[2]。我们认为化合物 (III) 的生成



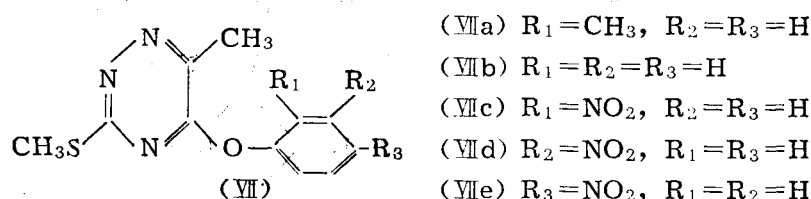
系通过以下一系列反应而得到的^[2]:



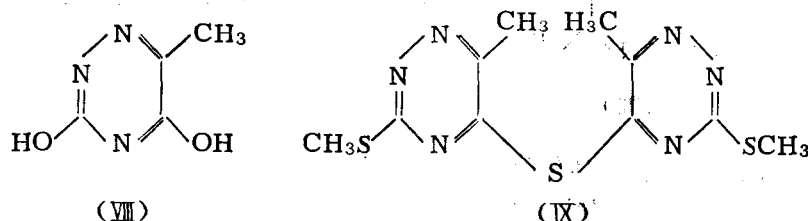
我们利用吡啶鎓盐可以产生亲核置换反应的前例, 将氯化N-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-吡啶鎓盐(II)悬浮在吡啶中, 于15°C通入硫化氢, 得到81%收率的3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IV), 熔点178—179°, 与由3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(I)在吡啶中与五硫化二磷作用所得到的产品一致。化合物(II)悬浮在吡啶中, 于90—95°C通入硫化氢, 则得到86.6%收率的3-及5-位均被置换的3,5-二巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(V), 熔点217—218°, 与已知样品^[3]的混合熔点为217—218°。化合物(II)于室温与用硫化氢饱和的硫化钠反应, 亦得到75.5%收率的3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IV)。3,5-二巯基(V)及3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IV)在1N氢氧化钠中与碘甲烷作用, 均得到3,5-二甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VI), 熔点78—79°。



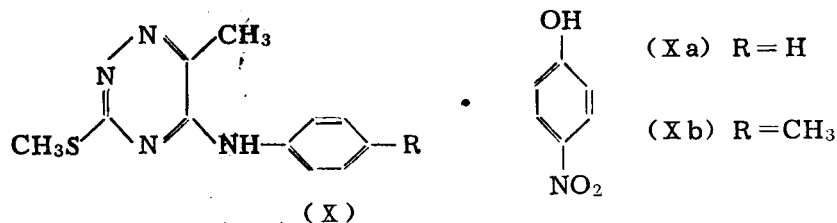
氯化N-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-吡啶鎓盐(II) 在含吡啶的水溶液中与苯酚类化合物作用, 得到5-取代苯氧基-3-甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VIIa-e, 表1)。这些化合物的结构系通过元素分析及水解为3,5-二羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VIII)^[4]及相应的酚而肯定的。在同样的条件下, 化合物(II)与3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IV)反应, 得到S-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-



-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IX), 熔点123—124°, 收率95.2%。



根据 α -或 γ -芳氧基含氮杂环化合物可以胺解的前例, 我们使3-甲硫基-5-对硝基苯氧基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VIIe)在乙醇中与苯胺或对甲苯胺反应, 得到3-甲硫基-5-苯氨基-6-甲基-1,2,4-三嗪对硝基苯酚复合物(Xa, 熔点136—137°, 收率为74%), 或3-甲硫基-5-对甲苯氨基-6-甲基-1,2,4-三嗪对硝基苯酚复合物(Xb, 熔点158—159°, 收率80%)。后者用1N氢氧化钠处理, 则分别得到5-苯氨基-(XIb)或5-对甲苯氨基-3-甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪(XIc)。在同样条件下, O-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(III)与一系列的脂肪胺或芳香胺反应, 可得到相应的5-取代氨基-3-甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪(XIa-g, 表2)和3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(I)。但是与对硝基苯胺, 邻氯苯胺或邻甲苯胺则不发生反应, 此可能系由于对硝基苯胺的硷性太弱, 而邻氯苯胺及邻甲苯胺则可能与氨基邻位基团的位阻有关。此外, 化合



物(Ⅲ)与氨在无水乙醇中反应,只得到3-氨基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(XIIa),熔点 $>330^{\circ}$ 。化合物(Ⅲ)在乙醇中与异丁胺反应,除得到3-甲硫基-5-异丁氨基-6-甲基-1,2,4-三嗪(XId)外,尚得到3-异丁氨基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(XIb),熔点 $289-290^{\circ}$ 。同样地,S-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IX)在乙醇中与对甲苯胺反应,得到83.5%收率的3-甲硫基-5-对甲苯氨基-6-甲基-1,2,4-三嗪(XIc)和90%的3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IV)。

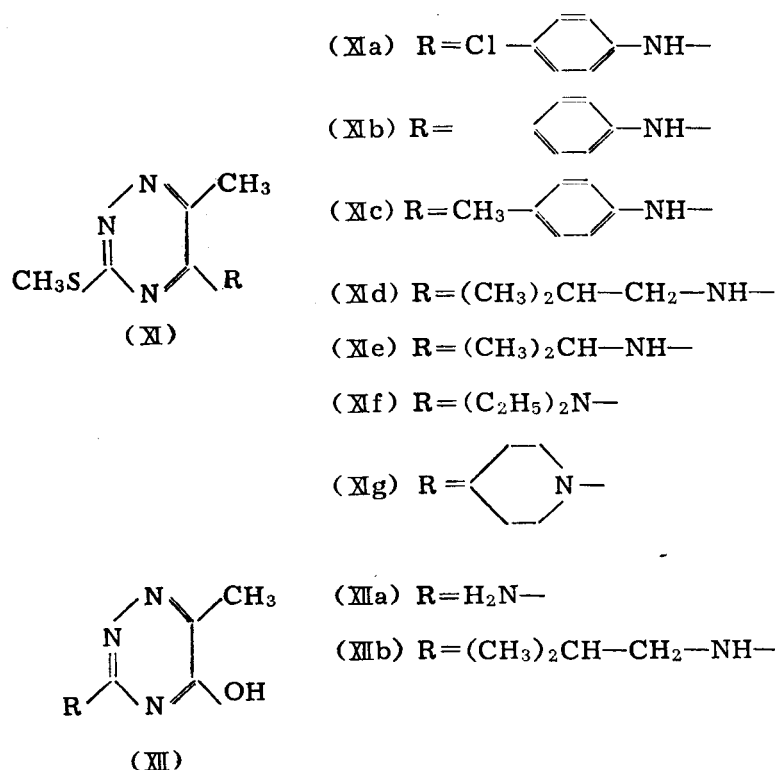


表1. 氯化N-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-吡啶鎓盐(Ⅱ)与取代苯酚的反应

作 用 物				产 物								
化合物 (Ⅱ) (克)	酚 (克)	吡 啶 (毫升)	水 (毫升)	化合物 Ⅱ	熔 点 ($^{\circ}\text{C}$)	收 率 (%)	分 析					
							计 算 值 (%)			实 验 值 (%)		
							C	H	N	C	H	N
0.60	邻甲苯酚 0.30	1	80	Ⅱa	102-103	60	58.27	5.29	16.99	58.61	5.27	16.77
0.60	苯酚 0.20	0.5	40	Ⅱb	60-61	74.7	56.63	4.75	18.01	56.60	4.60	18.21
0.26	邻硝基苯酚 0.13	2	20	Ⅱc	121-122	84.3	47.47	3.62	20.13	47.60	3.74	20.34
0.48	间硝基苯酚 0.24	5	10	Ⅱd	116-117	76.1	47.47	3.62	20.13	47.20	3.90	20.00
0.60	对硝基苯酚 0.30	10	30	Ⅱe	149-150	91.2	47.47	3.62	20.13	47.40	3.53	20.10

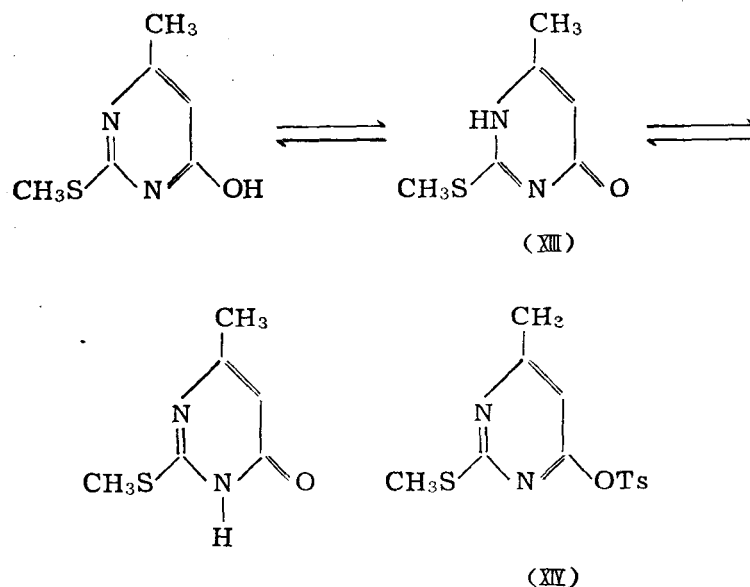
表 2. O-(5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基)-
-3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪 (III) 的胺解反应

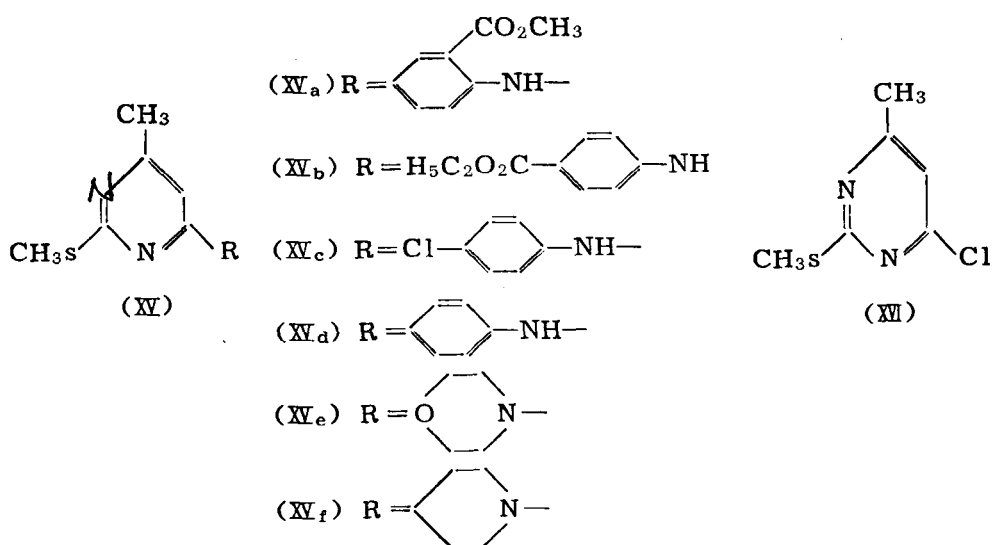
化 合 物	pK _a	产 物								
		化合物 XI	熔 点 °C	收 率 %	分 析					
					计 算 值 %			实 验 值 %		
					C	H	N	C	H	N
对硝基苯胺	2.03	无反应								
邻氯苯胺	2.27	无反应								
对氯苯胺	4.07	XI _a	200—201	81.5	49.60	4.18	21.01	50.20	4.50	
邻甲苯胺	4.43	无反应								
苯胺	4.58	XI _b	160—161	77	56.89	5.21	24.12	57.10	5.51	24.03
对甲苯胺	5.12	XI _c	174—175	74.5	58.51	5.72	22.75	58.45	5.52	22.80
异丁胺	10.42	XI _d	118—119	47.5*	50.91	7.60	26.39	50.60	8.02	
异丙胺	10.63	XI _e	159—160	51	48.45	7.11	28.26	48.21	6.97	
二乙胺	10.98	XI _f (²²)	124—126	85.5						
六氯吡啶	11.13	XI _g	55—56	81.5	53.54	7.19	24.98	53.79	7.50	25.31

* 同时有26%收率的3-异丁氨基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪 (XI_b) 生成

由于此羟基含氮杂环化合物的对甲苯磺酰化反应操作简单, 收率较高, 并且所得到的吡啶鎓盐 (II), 芳基1,2,4-三嗪基醚 (VII), 二1,2,4-三嗪基醚 (III), 或二1,2,4-三嗪基硫醚 (IX), 均可在1,2,4-三嗪核正电性较强的C₅-位产生亲核性置换反应, 因此有可能利用此对甲苯磺酰化反应得到吡啶鎓盐, 或利用由之合成的不对称二杂环醚置换反应的选择性, 发展为含氮杂环化合物羟基被置换的另一途径, 并且可以用于得到以一般方法不易合成的化合物。为此, 我们研究了2-甲硫基-4-羟基-6-甲基嘧啶及2-羟基-4,6-二甲基嘧啶与对甲苯磺酰氯的反应。

2-甲硫基-4-羟基-6-甲基嘧啶 (XII) 在无水吡啶中与对甲苯磺酰氯反应, 得到2-甲硫基-4-对甲苯磺酰氧基-6-甲基嘧啶 (XIV), 熔点80—81°C, 收率95%。这个化合物 (XIV) 在无水乙醇中与一系列的胺反应, 得到相应的4-取代氨基衍生物 (XV_{a-f}, 表3), 其结构系通过与由2-甲硫基-4-氯-6-甲基嘧啶与胺作用, 得到同一化合物而确证的。一般情况, 由2-甲硫基-4-对甲苯磺酰氧基-6-甲基嘧啶 (XIV) 胺解所得





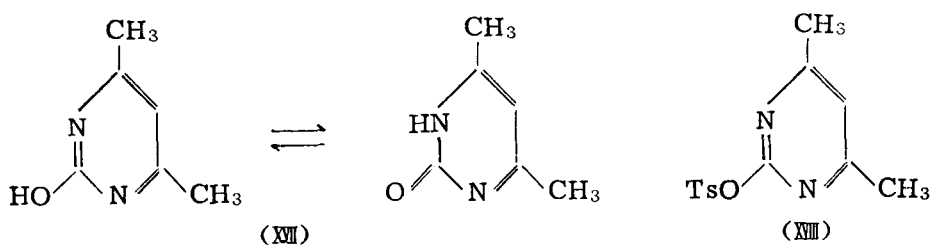
产物较自相应氯化物(XVI)胺解所得同一产物的收率及纯度均稍高(表3),较易于纯制。但是,2-甲硫基-4-对甲苯磺酰氧基-6-甲基嘧啶(XV)在硷存在下与苯酚类作用,则主要得到对甲苯磺酸苯酚酯类化合物。

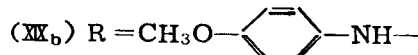
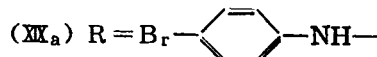
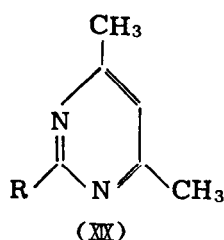
2-羟基-4,6-二甲基嘧啶(XVII)在无水三乙胺存在下与对甲苯磺酰氯作用,得到收率为87%的2-对甲苯磺酰氧基-4,6-二甲基嘧啶(XVIII),熔点90—91°,后者与对溴苯胺或对甲氧基苯胺在合适的溶

表3. 4-取代氨基-2-甲硫基-6-甲基嘧啶(XV)

胺	产 物									
	化 合 物 XV	熔 点 (°C)		收 率 (%)	分 析					
		粗产品	純产品		計 算 值 (%)			实 驗 值 (%)		
					C	H	N	C	H	N
	2-甲硫基-4-对甲苯磺酰氧基-6-甲基嘧啶的胺解产物									
邻氨基苯甲酸甲酯	XV _a	105—107	107—108	78.2	58.09	5.22	14.52	58.09	5.09	14.76
对氨基苯甲酸乙酯	XV _b	168—170	173—174	93.5	59.38	5.65	13.85	59.20	5.38	13.76
对氯苯胺	XV _c ⁽⁷⁾	168—169	169—170	97.6						
苯胺	XV _d ⁽⁸⁾	128—129	128—129	84.4						
1,4-氧氮环己烷	XV _e	84—86	90—91	60—66	53.30	6.71	18.65	52.90	6.32	19.07
六氢吡啶	XV _f ·苦味酸	191—192	191—192	58.7	45.12	4.46	18.57	44.88	5.04	18.25
	2-甲硫基-4-氯-6-甲基嘧啶的胺解产物									
邻氨基苯甲酸甲酯	XV _a	105—107	106—107	64.5	58.09	5.22	14.52	57.69	5.04	14.45
对氨基苯甲酸乙酯	XV _b	167—169	171—172	82.5	59.38	5.65	13.85	58.90	5.51	13.68
1,4-氧氮环己烷	XV _e	84—86	90—91	69.4	53.30	6.71	18.65	53.31	6.20	18.05
六氢吡啶	XV _f ·苦味酸	189—191	191—192	58.7	45.12	4.46	18.57	44.66	4.89	18.32

剂中回流反应,得到2-对溴苯氨基-(XIX_a)⁽⁷⁾或2-对甲氧基苯氨基-4,6-二甲基嘧啶(XIX_b)⁽⁸⁾。





根据以上情况, α -或 γ -羟基含氮杂环化合物在合适的脱酸剂存在下与对甲苯磺酰氯作用, 可以得到收率较高的对甲苯磺酸酯或吡啶鎓盐, 二者均可进一步产生置换反应而得到不同的羟基被置换的衍生物。此外, 亦可利用经吡啶鎓盐置换反应得到醚类化合物的亲核性置换反应, 制备不同羟基被置换的含氮杂环化合物。但是羟基含氮杂环化合物对甲苯磺酸酯类化合物在进行亲核性置换反应时, 可以产生 C—O 或 S—O 的不同断裂方式, 有关其断裂方式规律, 不对称二杂环醚与亲核性试剂反应的情况, 以及有关此种羟基含氮杂环化合物的对甲苯磺酰化反应适用范围的工作正在进行中。

二、实验部分*

(一) 氯化N-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1, 2, 4-三嗪基]-吡啶鎓盐(II)⁽²⁾

16克(83.9毫克分子)对甲苯磺酰氯溶解在35—40毫升无水吡啶中, 在冷却及振摇下加入10克3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1, 2, 4-三嗪(I, 63.7毫克分子)。将形成的黄色糊状物或溶液在冰箱中放置6小时, 滤集沉淀, 用无水吡啶(2×30毫升)及无水氯仿(2×30毫升)洗涤。形成的氯化N-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1, 2, 4-三嗪基]-吡啶鎓盐(II)在真空干燥器中用五氧化二磷干燥, 重13.8克, 收率85.5%, 热至135°变黑, 138—140°分解。

(二) O-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1, 2, 4-三嗪基]-3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1, 2, 4-三嗪(III)⁽²⁾

(1) 在溶解有1.6克对甲苯磺酰氯的4毫升无水吡啶中, 加入1克3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1, 2, 4-三嗪(I)。将作用物放置在冰箱中6小时后, 加入10毫升水使黄色沉淀全部溶解, 在室温放置或温热3—4小时, 有淡黄色鳞片状结晶析出。滤集晶体, 水洗, 自稀乙醇中重结晶, 得0.8克O-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1, 2, 4-三嗪基]-3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1, 2, 4-三嗪(III), 收率85.1%, 熔点154—155°。

(2) 0.5克氯化N-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1, 2, 4-三嗪基]-吡啶鎓盐(II)中加水10毫升及吡啶5滴, 然后在石棉网上加热, 10分钟后有晶体析出, 继续加热0.5小时, 冷却后过滤, 得O-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1, 2, 4-三嗪基]-3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1, 2, 4-三嗪(III)0.25克, 熔点154—155°, 收率几乎定量。

(三) 3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1, 2, 4-三嗪(IV)

(1) 3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1, 2, 4-三嗪(I, 0.5克)与五硫化二磷(1.5克)在10毫升无水吡啶中回流1.5小时。作用物在减压下蒸干, 残留的红棕色固体用冰水分解, 滤集沉淀, 自稀乙醇中

*本文熔点均未校正。元素分析为本院药系分析室曹竹兰、李颖同志所作; 红外吸收光谱为中国医学科学院药物研究所及北京化工研究院代作; 谨致谢意。

重结晶,得黄色针状3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IV)结晶,熔点178—179°。

(2) 于悬浮有氯化N-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-吡啶鎓盐(II, 7.64克)的无水吡啶(50毫升)中于15—20°通入硫化氢。作用物逐渐溶解为红色溶液,继续通入30分钟,在减压下蒸干,残渣加入水搅拌,过滤,水洗,自乙醇中重结晶,得桔黄色的3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IV)针状结晶,重4.22克,收率81%,熔点178—179°,与(1)法所得样品的混合熔点不降低。

(3) 于75毫升在冰冷却下用硫化氢饱和的1N氢氧化钠中加入1.5克氯化N-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-吡啶鎓盐(II),全部溶解为深黄色溶液。作用物于室温放置1—2小时,加入盐酸至酸性,滤集析出的黄色晶体,重1克,熔点174—176°,自乙醇重结晶,得0.77克3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IV),熔点177—178°,收率75.5%,与(1)法所得样品的混合熔点为177—178°。

分析: $C_5H_7N_3S_2$

计算值(%): C, 34.66; H, 4.08; N, 24.25。实验值(%): C, 34.60; H, 4.09; N, 23.95 [(1)法样品]。C, 34.75; H, 4.33; N, 23.95 [(2)法样品]。C, 34.70; H, 4.24; N, 23.90 [(3)法样品]。

(四) 3,5-二巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(V)

0.5克氯化N-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-吡啶鎓盐(II)悬浮在无水吡啶(2毫升)中,在水浴上于90—95°通入硫化氢。作用物逐渐溶解为红色溶液,15分钟后有晶体析出,30分钟后停止反应,冷却,加入水,滤集桔黄色3,5-二巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(V)晶体,重0.27克,收率86.6%,熔点215—217°。自稀乙醇重结晶后为桔黄色颗粒状结晶,熔点217—218°,与已知样品⁽³⁾的混合熔点不降低。

(五) 3,5-二甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VI)

(1) 0.2克3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IV), 1N氢氧化钠10毫升及碘甲烷2克,在25°搅拌2小时,减压抽出未作用的碘甲烷,滤集白色晶体,水洗,自稀乙醇中重结晶,得3,5-二甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VI) 0.19克,收率88%,熔点78—79°。

(2) 0.5克3,5-二巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(V), 1N氢氧化钠10毫升及1.2克碘甲烷于20°搅拌2小时,按(1)法处理,得3,5-二甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VI) 0.5克,收率85%,熔点77—78°。

分析: $C_9H_9N_3S_2$

计算值(%): C, 38.48; H, 4.85; N, 22.44。实验值(%): C, 39.00; H, 5.12; N, 22.13 [(1)法样品]。C, 38.68; H, 4.92; N, 22.18 [(2)法样品]。

(六) 5-邻甲苯氧基-(VII_a)及5-苯氧基-3-甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VII_b)

邻甲苯酚或苯酚溶于吡啶中,然后倾入氯化N-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-吡啶鎓盐(II)的水溶液中,溶液室温放置过夜,加水有白色晶体析出,过滤,自稀乙醇中重结晶,得到5-邻甲苯氧基-(VII_a)或5-苯氧基-3-甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VII_b) (表1)。

将化合物(VII_a)或(VII_b)在6N盐酸中回流6小时,然后通入水蒸汽,蒸馏液中加入溴水,则分别得到熔点为56°的2,4-二溴-6-甲基苯酚,或熔点为95°的2,4,6-三溴苯酚。水蒸汽蒸馏后的溶液,减压蒸干,残渣自水中重结晶,均得到3,5-二羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VIII)⁽⁴⁾,熔点210—211°。

(七) 5-硝基苯氧基-3-甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪 (VIIc-e)

硝基苯酚与氯化N-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-吡啶鎓盐(II)在吡啶水溶液中放置4小时。滤集析出的白色晶体,自稀乙醇中重结晶,得5-硝基苯氧基-3-甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VIIc-e)(表1)。

将化合物(VIIc-e)在6N盐酸中回流水解8小时,然后减压蒸干。残渣自少量水中重结晶,得到相应的硝基苯酚,并利用与已知物的混合熔点不降低加以确证。除去硝基苯酚的母液于减压下蒸干,自水中重结晶,均得到3,5-二羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VIII)^[4],熔点210—211°。

(八) S-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪 (IX)

0.2克3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IV)溶于1毫升吡啶及50毫升水中,然后倾入溶于少量水的氯化N-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-吡啶鎓盐(II,0.3克)溶液中。室温放置,5分钟后有黄色结晶析出,2小时后,滤集晶体,水洗,得S-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IX)0.35克,熔点122—123°,收率95.2%。自乙醇中重结晶后熔点123—124°。

分析: $C_{10}H_{12}N_6S_3$

计算值(%): C, 38.44; H, 3.87; N, 26.90。实验值(%): C, 38.65; H, 3.85; N, 27.26。

0.1克S-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IX)用10毫升2N盐酸回流6小时,减压蒸干,自水中重结晶,得3,5-二羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VIII)^[4],熔点210—211°。

(九) 3-甲硫基-5-对硝基苯氧基-6-甲基-1,2,4-三嗪 (VIIe) 的胺解反应

(1) 与苯胺反应: 0.2克3-甲硫基-5-对硝基苯氧基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VIIe)及0.1克苯胺在15毫升乙醇中回流6小时。作用物浓缩后,得3-甲硫基-5-苯氨基-6-甲基-1,2,4-三嗪对硝基苯酚复合物(Xa),熔点134—136°,重0.21克,收率74%,自乙醇重结晶后熔点136—137°。

分析: $C_{17}H_{17}N_5O_3S$

计算值(%): C, 54.97; H, 4.62; N, 18.86。实验值(%): C, 55.42; H, 4.79; N, 18.98。

3-甲硫基-5-苯氨基-6-甲基-1,2,4-三嗪对硝基苯酚复合物(Xa)用1N氢氧化钠搅拌,得到近定量的3-甲硫基-5-苯氨基-6-甲基-1,2,4-三嗪(XIb),熔点160—161°。氢氧化钠溶液及水洗液酸化后,得到对硝基苯酚,熔点114—115°。

(2) 与对甲苯胺反应: 1.4克3-甲硫基-5-对硝基苯氧基-6-甲基-1,2,4-三嗪(VIIe)在50毫升无水乙醇中与0.59克对甲苯胺回流10小时,蒸除乙醇,固体物自乙醇重结晶,得3-甲硫基-5-对甲苯氨基-6-甲基-1,2,4-三嗪对硝基苯酚复合物(Xb),重1.4克,收率80%,熔点158—159°。

分析: $C_{18}H_{19}N_5O_3S$

计算值(%): C, 56.09; H, 4.97; N, 18.18。实验值(%): C, 55.98; H, 4.85; N, 18.32。

0.42克化合物(Xb)用1N氢氧化钠处理,得到90%收率的3-甲硫基-5-对甲苯氨基-6-甲基-1,2,4-三嗪(XIc),熔点174—175°,自乙醇重结晶后熔点174—175°。硷溶液酸化后,得对硝基苯酚,熔点113—114°。

(十) O-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(Ⅲ)
的胺解反应

(1) 与对氯苯胺, 苯胺或六氢吡啶反应: 0.5克O-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(Ⅲ)及0.25克的胺在15毫升乙醇中回流3小时, 然后蒸除乙醇。残留物用氯仿萃取, 氯仿不溶物自水中重结晶, 得3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(I), 熔点225—227°^[4]。氯仿液蒸干后, 自稀乙醇重结晶, 得5-取代氨基-3-甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪(XIa, b, g)(表2)。

(2) 与对甲苯胺或异丙胺反应: 0.5克化合物(Ⅲ), 0.3克胺在15毫升乙醇中回流3小时, 蒸除乙醇后, 自稀乙醇中重结晶, 得5-取代氨基-3-甲硫基-6-甲基-1,2,4-三嗪(XIc, e)(表2)。稀乙醇溶液减压蒸干后, 自水中重结晶, 得3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪, 熔点225—227°。

(3) 与氨反应: 0.3克化合物(Ⅲ)溶于10毫升无水乙醇, 在回流下通入干燥的氨, 10分钟后有白色晶体析出, 继续通入氨10分钟, 滤集晶体, 得0.04克3-氨基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(XIIa), 收率30.8%, 加热到315°变黑, 熔点>330°, 紫外吸收光谱和已知物相同。

(4) 与异丁胺反应: 化合物(Ⅲ) 0.5克在15毫升乙醇中与0.2毫升异丁胺回流3小时, 蒸干后自少量无水乙醇重结晶, 得0.08克3-异丁氨基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(XIIb), 熔点289—290°, 收率26%。

分析: $C_8H_{14}N_4O$

计算值(%): C, 52.73; H, 7.74。实验值(%): C, 52.40; H, 7.49。

无水乙醇母液用水稀释, 得鳞片状晶体, 自稀乙醇重结晶后, 得0.17克3-甲硫基-5-异丁氨基-6-甲基-1,2,4-三嗪(XId)(表2), 熔点118—119°, 收率47.5%。

稀乙醇母液蒸干后, 自水重结晶, 得0.12克3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(I), 熔点225—227°。

(5) 与对硝基苯胺, 邻氯苯胺, 或邻甲苯胺反应: 0.3克化合物(Ⅲ)在10毫升乙醇中与0.2克胺回流3小时。作用物浓缩后, 回收化合物(Ⅲ) 0.28克, 熔点152—153°, 与原料(Ⅲ)的混合熔点不降低。

(十一) S-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(Ⅸ)的胺解反应

0.32克S-[5'-(3'-甲硫基-6'-甲基)-1,2,4-三嗪基]-3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(Ⅸ), 0.13克对甲苯胺及15毫升无水乙醇回流3小时。蒸除乙醇后的黄色粉末, 用1N氢氧化钠研磨搅拌, 过滤, 水洗, 得3-甲硫基-5-对甲苯氨基-6-甲基-1,2,4-三嗪(XIc), 重0.21克, 收率83.5%, 熔点172—174°, 自稀乙醇重结晶后熔点174—175°。

滤除化合物(XIc)的氢氧化钠溶液及水洗液用盐酸酸化后, 得到0.16克3-甲硫基-5-巯基-6-甲基-1,2,4-三嗪(Ⅸ), 熔点176—178°, 收率90%。

(十二) 2-甲硫基-4-对甲苯磺酰氧基-6-甲基嘧啶(XIV)

6.5克2-甲硫基-4-羟基-6-甲基嘧啶(XII, 42毫克分子)加入到溶有9.7克(51毫克分子)对甲苯磺酰氯的无水吡啶(12毫升)中, 并在冰浴上振荡使之溶解。反应物放置逐渐有结晶析出, 在冰箱中放置5—7小时, 倾入冰水中分解, 滤集晶体, 重12.1—12.3克, 熔点80—81°, 收率93.9—95.3%, 自乙醇重结晶, 得白色颗粒状2-甲硫基-4-对甲苯磺酰氧基-6-甲基嘧啶(XIV)晶体, 熔点80—81°。

分析: $C_{13}H_{14}N_2O_3S_2$

计算值(%): C, 50.30; H, 4.55; N, 9.03。实验值(%): C, 50.70; H, 4.75; N, 9.48。

红外吸收光谱 (KBr片): 2967 (中, 甲基), 2874 (中, 甲基), 1582 (很强, 对位二元取代苯), 1534 (强, 嘧啶), 1429 (中, 嘧啶), 1379 (肩, 嘧啶), 1366 (很强, 磷酸酯), 1330 (强), 1267 (很强), 1190 (很强), 1179 (很强, 磷酸酯), 1147 (很强), 1093 (中), 982 (强), 952 (强), 904 (强), 869 (中), 819 (强), 805 (强), 780 (强), 762 (很强) cm^{-1} 。

(十三) 2-甲硫基-4-对甲苯磺酰氧基-6-甲基嘧啶(XIV)的胺解反应

(1) 与邻氨基苯甲酸甲酯, 对氨基苯甲酸乙酯, 对氯苯胺, 或苯胺反应: 3毫克分子2-甲硫基-4-对甲苯磺酰氧基-6-甲基嘧啶(XIV)与3.3毫克分子胺在15毫升无水乙醇中回流2—4小时。作用物于减压下蒸干, 用1N氢氧化钠研磨, 过滤, 水洗, 得粗制4-取代氨基-2-甲硫基-6-甲基嘧啶(XVa-d)(表3)。自稀乙醇重结晶后得到纯品(表3)。

(2) 与1,4-氧氮环己烷(morpholine)反应: 0.93克(3毫克分子)化合物(XIV), 0.32克1,4-氧氮环己烷(3.6毫克分子)及无水醇10毫升回流4—6小时, 蒸除乙醇, 用1N氢氧化钠研磨, 滤集晶体, 重0.6—0.64克, 熔点84—86°。粗产品溶于1N盐酸, 过滤, 用氨水中和, 过滤, 得0.41—0.45克2-甲硫基-4-(N-1,4-氧氮环己烷基)-6-甲基嘧啶(XVe), 熔点90—91°, 收率60.3—66.2%。

(3) 与六氢吡啶反应: 3毫克分子化合物(XIV), 3.8毫克分子(0.4克)六氢吡啶与10毫升无水乙醇回流4小时, 蒸除乙醇, 加入氢氧化钠溶液, 用乙醚萃取。乙醚液蒸干, 加入饱和苦味酸乙醇溶液, 回流3分钟, 得0.8克黄色针状2-甲硫基-4-六氢吡啶基-6-甲基嘧啶(XVf)苦味酸盐晶体, 熔点191—192°, 收率58.7%, 自甲醇-乙醇重结晶熔点191—192°(表3)。

(十四) 2-甲硫基-4-氯-6-甲基嘧啶(XV)的胺解反应

(1) 与邻氨基苯甲酸甲酯反应: 2-甲硫基-4-氯-6-甲基嘧啶(XV, 0.52克, 3毫克分子)与邻氨基苯甲酸甲酯(0.55克, 3.6毫克分子)在8毫升无水乙醇中回流2小时, 蒸除乙醇, 加入1N氢氧化钠研磨, 滤集结晶, 水洗, 醇洗, 得白色2-甲硫基-4-(N-邻氨基苯甲酸甲酯基)-6-甲基嘧啶(XVa)结晶, 重0.56克, 自乙醇重结晶得纯品(表3)。

(2) 与对氨基苯甲酸乙酯反应: 0.17克(1毫克分子)化合物(XV), 0.2克(1.2毫克分子)对氨基苯甲酸乙酯及无水乙醇5毫升回流2小时。作用物按(1)法处理, 得粗制2-甲硫基-4-(N-对氨基苯甲酸乙酯基)-6-甲基嘧啶(XVb)0.29克, 自稀乙醇重结晶得纯品(表3)。

(3). 与1,4-氧氮环己烷反应: 化合物(XV, 0.52克, 3毫克分子), 1,4-氧氮环己烷(0.5克, 5.8毫克分子)及无水乙醇10毫升回流2小时。作用物蒸干, 加入1N氢氧化钠研磨, 滤集2-甲硫基-4-(N-1,4-氧氮环己烷基)-6-甲基嘧啶(XVe)粗品, 重0.6克, 自石油醚(60—90°)重结晶, 得白色稜片状纯品(表3)。

(4) 与六氢吡啶反应: 化合物(XV, 0.52克, 3毫克分子), 六氢吡啶(0.4克, 3.8毫克分子)及无水乙醇(5毫升)回流2小时。作用物蒸干, 加入1N氢氧化钠, 用乙醚萃取, 乙醚液蒸干, 加入饱和乙醇苦味酸溶液, 得2-甲硫基-4-六氢吡啶基-6-甲基嘧啶(XVf)苦味酸盐, 重0.80克, 自甲醇-乙醇重结晶, 得纯品(表3)。

(十五) 2-甲硫基-4-对甲苯磺酰氧基-6-甲基嘧啶(XIV)与苯酚类化合物的反应

(1) 与苯酚反应: 0.93克(3毫克分子)2-甲硫基-4-对甲苯磺酰氧基-6-甲基嘧啶(XIV)及0.34克(3.6毫克分子)苯酚溶解在10毫升乙醇中, 加入6N氢氧化钠至 $\text{pH}=10-11$, 回流5小时。作用物冷却, 加6N氢氧化钠1毫升及水稀释, 滤集白色晶体, 重0.65克, 熔点91—92°。自稀乙醇重结晶后, 得白色片状对甲苯磺酸苯酚酯晶体, 熔点93.5—94.5°, 重0.52克, 收率69.8%, 与已知样品的混合熔点不降低。

(2) 在氢氧化钠存在下与对硝基苯酚反应: 化合物(XIV, 0.93克, 3毫克分子), 对硝基苯酚

(0.51克, 3.6毫克分子)及氢氧化钠(0.15克, 3.6毫克分子)在10毫升无水乙醇中回流5小时。作用物蒸除乙醇, 加入1N氢氧化钠至硷性, 滤集晶体, 水洗, 重0.69—0.72克, 熔点90—92°, 自乙醇重结晶, 得白色小片状对甲苯磺酸对硝基苯酚酯0.6克, 熔点96—97°, 收率68.1%, 与已知样品的混合熔点96—97°。

(3) 在三乙胺存在下与对硝基苯酚反应: 化合物(XV, 0.93克, 3毫克分子), 对硝基苯酚(0.51克, 3.6毫克分子)及三乙胺(2毫升)在10毫升无水乙醇中回流5小时。作用物冷却后, 倾入水中, 滤集晶体, 重0.82克, 自乙醇重结晶, 得到对甲苯磺酸对硝基苯酚酯0.62克, 熔点96—97°, 收率70.5%, 与已知样品的混合熔点不降低。

(十六) 2-对甲苯磺酰氧基-4,6-二甲基嘧啶 (XVI)

(1) 2-羟基-4,6-二甲基嘧啶(XV, 6.2克, 0.05克分子), 对甲苯磺酰氯(10.4克, 0.052克分子), 三乙胺(10毫升)及无水苯(50毫升)回流约4小时, 至无明显化合物(XVI)存在为止。反应物倾入水中, 分离苯层, 水液用苯萃取, 合并苯液, 干燥后蒸除苯, 残留物中加入石油醚100毫升, 在冰箱中放置过夜, 滤集晶体, 用少量乙醇洗涤, 得白色2-对甲苯磺酰氧基-4,6-二甲基嘧啶(XVI)结晶, 12.2克, 熔点90—91°, 收率87.7%。

分析: $C_{13}H_{14}N_2O_3S$

计算值(%): C, 56.10; H, 5.07; N, 10.07。实验值(%): C, 56.40; H, 5.49; N 10.09。

红外吸收光谱(KBr片): 1602(很强, 对位二元取代苯), 1536(中, 嘧啶), 1428(中, 嘧啶), 1370(很强, 嘧啶), 1314(强), 1195(强), 1181(很强, 磺酸酯), 1176(强, 磺酸酯), 1095(中), 1042(强), 973(中), 959(中), 825(强), 808(强), 782(强) cm^{-1} 。

(2) 2-羟基-4,6-二甲基嘧啶6.2克, 对甲苯磺酰氯10.4克, 三乙胺10毫升及丙酮50毫升回流约2小时至反应完全, 倾入冰水中, 滤集晶体, 用少量乙醇洗涤, 得2-对甲苯磺酰氧基-4,6-二甲基嘧啶(XVI) 11.9—12.2克, 收率84.7—87.8%, 熔点89—90.5°, 自乙醇重结晶后熔点90.5—91.5°。

(十七) 2-对甲苯磺酰氧基-4,6-二甲基嘧啶 (XVI) 的胺解反应

(1) 与对溴苯胺反应: 0.28克2-对甲苯磺酰氧基-4,6-二甲基嘧啶(XVI)在5毫升苯中与0.19克对溴苯胺回流6小时, 蒸去苯, 加入稀氢氧化钠溶液研磨, 滤集晶体, 自稀甲醇重结晶, 得白色针状2-对溴苯氨基-4,6-二甲基嘧啶(XVIIa), 熔点125—126°, 文献^[7]熔点126—127°。

(2) 与对甲氧基苯胺反应: 2-对甲苯磺酰氧基-4,6-二甲基嘧啶(XVI, 0.14克)与对甲氧基苯胺(0.09克)在5毫升无水乙醇中回流4小时, 蒸干, 加入稀氢氧化钠溶液研磨, 过滤, 自稀乙醇重结晶, 得2-对甲氧基苯氨基-4,6-二甲基嘧啶, 熔点88—89°, 文献^[8]熔点88—89°。

参 考 文 献

- [1] C. Grundman, H. Schroeder and R. Ratz, J. Org. Chem., **23**, 1522(1958)
- [2] 李钧, 张礼和, 董振环, 倪沛洲, 王 序: 化学学报, **29**, 336(1963); 中国科学, **13**, 231(1964)
- [3] E. A. Falco, E. Pappas and G. H. Hitchings, J. Am. Chem. Soc., **78**, 1938(1956)
- [4] 李钧, 张礼和, 董振环, 王 序: 化学学报, **28**, 167(1962)
- [5] F. H. S. Curd, J. Chem. Soc., 370, (1946)
- [6] A. D. Ainbrog et al, J. Chem. Soc., 59, (1953)
- [7] A. P. Philips and A. Maggiolo, J. Am. Chem. Soc., **74**, 392(1952)
- [8] F. H. S. Curd and F. L. Rose, J. Chem. Soc., 343, (1946)

