

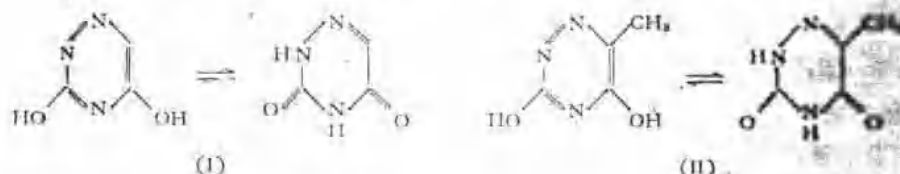
1,2,4-三嗪类化合物的研究

1. 3-巯基-5-羟基-1,2,4-三嗪及 3-巯基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪的 S-烷基衍生物的合成*

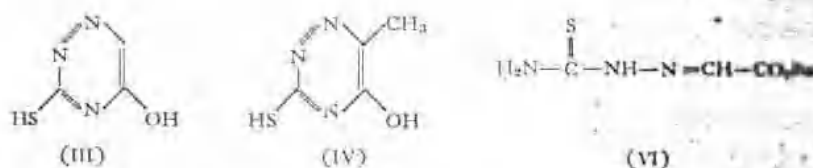
李 鈞 張孔和 董振环** 王 序

(北京医学院药理学系)

肿瘤细胞与正常细胞中的核酸有所不同,因此改变核酸核武元部分的构造来寻找核武元的抑制剂是进行抗肿瘤药物研究的方法之一。作为尿嘧啶抑制物的 3,5-二羟基-1,2,4-三嗪(6-氮杂尿嘧啶)(I)具抗肿瘤作用^[1]; 3,5-二羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(6-氮杂胸腺嘧啶)(II)对胸腺嘧啶亦具抑制作用^[2]。



以硫原子置换 3-位羟基氧原子而得到的 3-巯基-5-羟基-1,2,4-三嗪(III)^[3], 3-巯基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IV)^[4], 及 3-甲巯基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(Va)^[5] 已合成。鉴于 6-甲巯基嘌呤及 6-苄巯基嘌呤均具抗肿瘤作用,并且其化学治疗指数较 6-巯基嘌呤为高^[5],我们拟合成 3-巯基-5-羟基-1,2,4-三嗪(III)及 3-巯基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IV) 的 S-甲基-, S-乙基-及 S-苄基衍生物以研究它们对肿瘤细胞的作用。



乙醛酸或乙醛酸乙酯与硫代半缩脲形成硫代缩胺脲后,再于碱性溶液中环合可得 3-巯基-5-羟基-1,2,4-三嗪^[3]。我们利用乙醛酸正丁酯在稀乙酸溶液中与硫代半缩脲作用得到乙醛酸正丁酯硫代缩胺脲(VI),后者在氢氧化钠溶液中加热环合可得 3-巯基-5-羟基-1,2,4-三嗪;但反应条件很难控制,加热时间稍长,反应物即全部破坏。我们将乙醛酸正丁酯硫代缩胺脲在 1N 氢氧化钠溶液中加热水解,酸化后得到乙醛酸硫代缩胺脲,然后

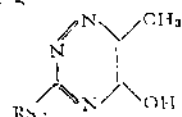
* 一九六一年十二月二十六日收到。

** 现在河北医学院。

495 / 15 / 03

于氢氧化钠溶液中煮沸环合,可顺利得到 3-巯基-5-羟基-1,2,4-三嗪。

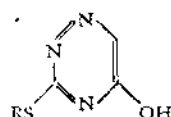
3-巯基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IV)在氢氧化钠溶液中与碘甲烷作用可得到 3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(V)^[4]。我们以同法将 3-巯基-5-羟基-1,2,4-三嗪(III)在氢氧化钠溶液中用碘甲烷甲基化,得 3-甲硫基-5-羟基-1,2,4-三嗪(VIIa),熔点 218—220°,收率 62.9%。3-甲硫基-5-羟基-1,2,4-三嗪用 10% 一氯乙酸水解,得到 3,5-二羟基-1,2,4-三嗪(I),熔点 280—282°,与已知样品的混合熔点不降低。为提高 3-甲硫基-5-羟基-1,2,4-三嗪的收率,我们试用乙醛酸正丁酯在碱性溶液中与 S-甲基硫代半缩脲回缩,酸化后亦得 3-甲硫基-5-羟基-1,2,4-三嗪,熔点 218—220°,收率为 89%。



(Va) R=CH₃

(Vb) R=C₂H₅

(Vc) R=CH₂C₆H₅



(VIIa) R=CH₃

(VIIb) R=C₂H₅

(VIIc) R=CH₂C₆H₅

3-巯基-5-羟基-1,2,4-三嗪在氢氧化钠溶液中与碘乙烷或氯化苄作用,可得到相应的 S-乙基(VIIb)(熔点 130—132°)或 S-苄基(VIIc)(熔点 175°)衍生物。这些 S-烷基衍生物用 10% 一氯乙酸水解,均得 3,5-二羟基-1,2,4-三嗪(I)。

丙酮酸与硫代半缩脲在碱性溶液中作用,可得 3-巯基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(IV)^[6],后者在氢氧化钠溶液中与碘甲烷作用,得 3-甲硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(Va)^[4]。在同样条件下使 3-巯基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪与碘乙烷或氯化苄作用,则得相应的 3-乙硫基(Vb)(熔点 162—164°)或 3-苄硫基(Vc)(熔点 185—186°)衍生物。3-烷基硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪化合物无游离巯基,不与次溴酸钠溶液作用。这些化合物(Va,b,c)在碱性溶液中以酚酞为指示剂,用次溴酸钠溶液滴定,均不消耗次溴酸钠溶液;用 10% 一氯乙酸水解,均得 3,5-二羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(II),熔点 210—211°,与已知样品的混合熔点不降低。此外,我们也自 S-苄基-硫代半缩脲与丙酮酸在碱性溶液中作用,同样得 3-苄硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪(Vc),熔点 185—186°,与由 3-巯基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪经苄基化所得产品的混合熔点不降低。

根据上述,可以肯定 3-巯基-5-羟基-1,2,4-三嗪类化合物在碱性溶液中与卤代烷作用时,烷基化反应优先在 3-巯基处进行而得相应的 S-烷基衍生物。

这些化合物的药理作用将另文发表。

本文在整理时见到 Gut 等^[7]用烷基化的方法已将 3-甲硫基-及 3-乙硫基-5-羟基-1,2,4-三嗪合成。

实 验 部 分*

(一) 3-巯基-5-羟基-1,2,4-三嗪

按 Gut^[3] 的法自乙醛酸正丁酯^[8]与硫代半缩脲在稀乙酸溶液中作用,得到 90% 的

* 本文熔点经校正。元素分析系由本系有机化学教研室分析室仇文胜、曹竹兰、李颀同志所作。作者謹致

乙醛酸正丁酯硫代縮胺脲, 熔点 $159-160^{\circ}$ 。將乙醛酸正丁酯硫代縮胺脲懸浮在熱水中, 然後加熱煮沸並隨時加入 $1N$ 氫氧化鈉溶液保持溶液為鹼性 ($pH\ 11-12$)。當作用物全部溶解後, 用冰水冷卻並用稀鹽酸酸化。將析出的乙醛酸硫代縮胺脲過濾, 乾燥後, 熔点 $165-166^{\circ}$, 收率 92% 。將乙醛酸硫代縮胺脲在氫氧化鈉溶液中煮沸, 冷卻後用稀鹽酸酸化, 得 3-巰基-5-羥基-1,2,4-三嗪, 熔点 $250-252^{\circ}$, 收率 90% 。自水中脫色重結晶得淡黃色純品, 熔点 $252-254^{\circ}$, 文獻值 $251^{\circ}[3,7]$ 。

若將所得的乙醛酸正丁酯硫代縮胺脲懸浮在 $1N$ 氫氧化鈉溶液中煮沸, 則沉淀逐漸溶解為黃色溶液, 然後漸變為淡棕色。此時應即將溶液冷卻, 用稀鹽酸酸化, 濾出沉淀, 并自水中重結晶得淡黃色 3-巰基-5-羥基-1,2,4-三嗪, 熔点 $248-250^{\circ}$, 收率 31% 。若加熱時間稍延長, 則反應激烈並放出大量熱, 溶液變為深褐色。冷卻後酸化, 無 3-巰基-5-羥基-1,2,4-三嗪的沉淀析出。

(二) 3-甲硫基-5-羥基-1,2,4-三嗪

1. 將 1.29 克 (0.01 克分子) 3-巰基-5-羥基-1,2,4-三嗪溶解在 60 毫升 $0.5N$ 氫氧化鈉溶液中, 加入碘甲烷 1.6 克 (0.012 克分子)。於室溫在電磁攪拌器上攪拌一小時至碘甲烷全部消失。在溶液中加入乙酸至 pH 為 4 , 有白色沉淀析出, 冷卻後過濾, 得 0.9 克淡黃色針狀晶体, 收率 62.9% , 熔点 $218-220^{\circ}$, 自稀乙醇中重結晶, 得白色針狀 3-甲硫基-5-羥基-1,2,4-三嗪, 熔点 $218-220^{\circ}$ 。

分析: $C_4H_5N_3OS$

計算值%: $C, 33.56; H, 3.50; N, 29.37$

實驗值%: $C, 33.70; H, 3.60; N, 29.62$

在 0.5 克 3-甲硫基-5-羥基-1,2,4-三嗪中加入 7 毫升 10% 一氯乙酸, 回流七小時水解, 冷卻後將析出的白色晶体過濾, 得 0.34 克 3,5-二羥基-1,2,4-三嗪, 收率 86% , 熔点 $280-282^{\circ}$, 與已知样品^[3](熔点 $280-282^{\circ}$) 的混合熔点不下降。

2. 將 8-甲基硫代半縮脲氫碘酸鹽 26 克 (0.11 克分子) 溶于 100 毫升水中, 然後加入 20% 碳酸鈉水溶液至 $pH\ 8$, 于油浴上回餾, 并隨時加入 $1N$ 氫氧化鈉使溶液保持鹼性 ($pH\ 11-12$)。一小時後冷卻, 在作用物中加入稀鹽酸至 $pH\ 1$ 。將析出的淡黃色小針狀晶体過濾, 乾燥後重 12.8 克, 收率 89% , 熔点 $218-220^{\circ}$ 。自稀乙醇中脫色重結晶得白色針狀 3-甲硫基-5-羥基-1,2,4-三嗪, 熔点 $218-220^{\circ}$, 與由 3-巰基-5-羥基-1,2,4-三嗪甲基化所得產品的混合熔点不降低。

分析: $C_4H_5N_3OS$

計算值%: $C, 33.56; H, 3.50; N, 29.37$

實驗值%: $C, 33.34; H, 3.81; N, 29.47$

將以上所得的 3-甲硫基-5-羥基-1,2,4-三嗪用 10% 一氯乙酸水解, 得 3,5-二羥基-1,2,4-三嗪(收率, 80%), 熔点 $280-282^{\circ}$, 與已知样品混合熔点不降低。

(三) 3-乙硫基-5-羥基-1,2,4-三嗪

取 2.6 克 (0.02 克分子) 3-巰基-5-羥基-1,2,4-三嗪溶于 120 毫升 $0.5N$ 氫氧化鈉溶液中, 加入碘乙烷 3.5 克 (0.022 克分子); 然後在電磁攪拌器上于 30° 攪拌二小時至碘乙烷全部消失。在反應物中加入乙酸至 pH 為 $3-4$, 減壓在水浴上(水浴溫度 $40-50^{\circ}$) 收

縮至原体积之半,冷却則有淡黄色針状晶体析出。过滤,干燥后重 1.8 克,收率 51%,熔点 129—131°。自水中脫色重結晶,得白色針状 3-乙硫基-5-羥基-1,2,4-三嗪,熔点 132—133°。

分析: $C_5H_7N_3OS$

計算值%: C, 38.22; H, 4.46; N, 26.74

实验值%: C, 38.10; H, 4.37; N, 26.70

将所得的 3-乙硫基-5-羥基-1,2,4-三嗪用 10% 一氯乙酸回餾,水解,得 3,5-二羥基-1,2,4-三嗪(收率, 80%),重結晶后熔点 280—282°,与已知样品的混合熔点不降低。

(四) 3-苄硫基-5-羥基-1,2,4-三嗪

将 3-羧基-5-羥基-1,2,4-三嗪 2.6 克(0.02 克分子)溶解于 120 毫升 0.5N 氫氧化鈉溶液中,加入氯化苄 2.8 克(0.022 克分子),在电磁攪拌器上于 30° 攪拌三小时至氯化苄全部反应,然后加入乙酸至 pH4。将析出的淡黄色沉淀自 50% 乙醇中脫色重結晶,得 3.1 克白色針状 3-苄硫基-5-羥基-1,2,4-三嗪,收率 72%,熔点 175°。

分析: $C_{10}H_9N_3OS$

計算值%: C, 54.79; H, 4.11; N, 19.13

实验值%: C, 54.59; H, 4.60; N, 19.47

3-苄硫基-5-羥基-1,2,4-三嗪用 10% 一氯乙酸水解,得 3,5-二羥基-1,2,4-三嗪,收率 85%,熔点 280—282°,与已知样品混合,熔点不降低。

(五) 3-羧基-5-羥基-6-甲基-1,2,4-三嗪

按 J. Hadáček 等^[6]的方法使丙酮酸^[13]与硫代半縮脲作用,則得 3-羧基-5-羥基-6-甲基-1,2,4-三嗪,熔点 220°,文献值^[3], 218—219°。

(六) 3-甲硫基-5-羥基-6-甲基-1,2,4-三嗪

根据 Falco 等^[4]的方法用碘甲烷在氫氧化鈉溶液中使 3-羧基-5-羥基-6-甲基-1,2,4-三嗪甲基化,則得到 3-甲硫基-5-羥基-6-甲基-1,2,4-三嗪,熔点 225—227°,文献值^[4] 222—223°。

取 2 克 3-甲硫基-5-羥基-6-甲基-1,2,4-三嗪,加入 14 毫升 10% 一氯乙酸,回餾八小时。将反应物减压濃縮至干,殘渣用乙醚洗滌,然后自水中重結晶,則得到白色顆粒状 3,5-二羥基-6-甲基-1,2,4-三嗪,收率 52%,熔点 210—211°,与已知样品^[13](熔点 210—211°,文献值^[3,9] 208—209°)混合熔点不降低。

(七) 3-乙硫基-5-羥基-6-甲基-1,2,4-三嗪

将 1 克 3-羧基-5-羥基-6-甲基-1,2,4-三嗪溶于 20 毫升 1N 氫氧化鈉溶液中,繼加 1.2 毫升碘乙烷。作用物在电磁攪拌器上在室温攪拌二十小时至碘乙烷全部反应,溶液用稀盐酸酸化至 pH1,有白色晶体析出;自水中重結晶,得 3-乙硫基-5-羥基-6-甲基-1,2,4-三嗪,收率 50—60%,熔点为 162—164°。

分析: $C_6H_9N_3OS$

計算值%: C, 42.11; H, 5.26; N, 24.56

实验值%: C, 42.30; H, 5.26; N, 24.58

将所得的 3-乙硫基-5-羥基-6-甲基-1,2,4-三嗪在碱性溶液内以酚酞为指示剂,用

次溴酸钠溶液滴定,不消耗次溴酸钠溶液。

将所得的 3-乙硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪用 10% 一氯乙酸水解,得 3,5-二羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪,收率 67.5%,熔点 $209-210^{\circ}$,与已知样品的混合熔点为 $210-211^{\circ}$ 。

(八) 3-苄硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪

1. 溶 1 克 3-巯基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪于 20 毫升 1N 氢氧化钠溶液中,加入氯化苄 2 毫升,作用物在电磁搅拌器上于 25° 搅拌至氯化苄全部消失;加入稀盐酸至溶液达 pH 5—6。将析出的白色晶体滤出,自甲醇中脱色重结晶,得 1.2 克 3-苄硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪,收率 73.5%,熔点 $185-186^{\circ}$ 。

分析: $C_{11}H_{11}N_3OS$

计算值%: C, 56.65; H, 4.73; N, 18.03

实验值%: C, 56.70; H, 4.74; N, 18.43

3-苄硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪在碱性溶液中以酚酞为指示剂作滴定,此化合物不消耗次溴酸钠溶液。

3-苄硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪用 10% 一氯乙酸水解,得 3,5-二羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪,收率 70%,熔点 $210-211^{\circ}$,与已知样品的混合熔点不降低。

2. 0.6 克 S-苄基硫代半缩脲硫酸盐中加入 10 毫升水及 0.2 克丙酮酸;然后用 1N 氢氧化钠溶液调节到溶液达 pH 11—12,将作用物回馏并随时保持反应液的 pH 为 11—12。八小时后,冷却反应物,用 2N 盐酸中和至 pH 为 5—6。将析出的白色晶体用甲醇重结晶,得 3-苄硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪 (0.15 克),熔点 $185-186^{\circ}$,与由 3-巯基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪经苄基化所得产品混合,熔点不降低。

摘 要

3-巯基-5-羟基-1,2,4-三嗪在氢氧化钠溶液中与碘甲烷、碘乙烷或氯化苄反应,得到相应的 S-甲基-, S-乙基-或 S-苄基衍生物。这些化合物用 10% 一氯乙酸水解,均得 3,5-二羟基-1,2,4-三嗪。S-甲基硫代半缩脲在碱性溶液中与乙醛酸正丁酯作用亦可得到 S-甲硫基-5-羟基-1,2,4-三嗪,收率达到 89%。

3-巯基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪在氢氧化钠溶液中与碘甲烷、碘乙烷或氯化苄作用,得到 3-甲硫基-, 3-乙硫基-或 3-苄硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪。这些化合物在碱性溶液中用酚酞作指示剂进行滴定,均不消耗次溴酸钠溶液;用 10% 一氯乙酸水解,均得 3,5-二羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪。S-苄基硫代半缩脲与丙酮酸在碱性溶液中作用,亦可得 3-苄硫基-5-羟基-6-甲基-1,2,4-三嗪。

参 考 文 献

- [1] F. Sorm, A. Jakubovič and L. Slechta, *Experientia* 12, 271 (1956); cf. C. A. 50, 17153 (1956).
- [2] W. H. Prusoff, W. L. Holmes and A. D. Welch, *Cancer Research* 14, 570 (1954).
- [3] J. Gut, *Chem. Listy* 51, 1947 (1957); cf. C. A. 52, 4662 (1958).
- [4] E. A. Falco, E. Pappas and G. H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 1938 (1956).
- [5] J. A. Montgomery, *Cancer Research* 19, 447 (1959).

- [6] J. Hadáček and E. Kiša, *Publ. fac. sci. univ. Masaryk*, No. 395, 269 (1958); cf. *C. A.* 53, 11399 (1959).
[7] J. Güt, M. Prystaš and J. Jonás, *Coll. Czech. Chem. Commun.* 26, 974 (1961); cf. *C. A.* 55, 18740 (1961).
[8] F. J. Wolf and J. Weijlard, "*Org. Syn.*" Vol. 35, p. 18, Wiley, New York, 1955.
[9] J. Gut, *Czech.* 89,694, Apr. 15, 1959; cf. *C. A.* 54, 8869 (1960).
[10] J. W. Howard and W. A. Fraser, "*Org. Syn.*", Coll. Vol. 1, p. 475, Wiley, New York, 1956.

CHEISTRY OF 1,2,4-TRIAZINES

I. ALKYLATION REACTION OF 3-MERCAPTO-5-HYDROXY-1,2,4-TRIAZINE DERIVATIVES

LI CHUN, CHANG LI-HO, TUNG CHEN-HUAN AND WANG HSIU (HSIU WANG)

(Department of Pharmacy, Peking Medical College)

ABSTRACT

3-Mercapto-5-hydroxy-1,2,4-triazine and 3-mercapto-5-hydroxy-6-methyl-1,2,4-triazine were alkylated in sodium hydroxide solution with methyl iodide, ethyl iodide, or benzyl chloride to give the corresponding 3-methylmercapto-, 3-ethylmercapto-, or 3-benzylmercapto- derivatives. The structures of these compounds were proved by hydrolysis with 10% monochloroacetic acid to the corresponding 3,5-dihydroxy derivatives. 3-Methylmercapto-5-hydroxy-1,2,4-triazine and 3-benzylmercapto-5-hydroxy-6-methyl-1, 2, 4-triazine can be synthesized directly and in better yields from S-alkyl-isothiosemicarbazide and the appropriate keto acids.