〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (12) 1501~1508 (1967)

UDC 547.872.04.07 : 615.778-092 : 615.511

252. 才川 勇, 前田豊男：3-Amino-5(and 6)-methyl-1,2,4-triazine
の生成ならびにその化学的性質^{*1,2}

Isamu Saikawa and Toyoo Maeda : Preparations and Some
Reactions of 3-Amino-5(and 6)-methyl-1,2,4-triazine.

(Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.*3)

Reaction of equimolar amount of methylglyoxal with aminoguanidine yielded a mixture of 3-amino-6-methyl-1,2,4-triazine (II) and 3-amino-5-methyl-1,2,4-triazine (III). They were separated in a pure form via 3-amino-6-methyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazine-5-sulfonic acid (IV) and hydrosulfic acid adduct (V) of III. V was easily decomposed to III with boiling water, whereas IV was stable and II was recovered by alkaline treatment.

Reaction of II and IV with HCN in water, alcohols, or acetonitrile produced 3-amino-6-methyl-1,2,4-triazin-5(4H)-one (VI), 5,5'-bis(3-amino-6-methyl-1,2,4-triazyl) (X), 3-amino-6-methyl-1,2,4-triazine-5-carboxamide (XI), and 3-amino-5-alkoxy-6-methyl-1,2,4-triazine (XII).

Alkylation of the sodium salt of VI with alkyl iodide or dialkyl sulfate yielded 2-alkyl-3-amino-6-methyl-1,2,4-triazin-5(2H)-one (XIII). Reaction of III with 5-nitrofurfural in the presence of sulfuric acid afforded the condensation product, 3-amino-5-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-1,2,4-triazine (VII).

(Received June 14, 1967)

phenylglyoxal とアミノグアニジン (AG) とを反応させると 3-amino-5(and/or 6)-phenyl-1,2,4-triazine を生成することが知られ、それぞれの生成条件について報告されている。^{1,2)} 一方 methylglyoxal (I) と AG との反応生成物についてはただ一種類のみが報告されている。たとえばメルグ社の特許³⁾ では m.p. 181~183° の結晶を得、メチル基の位置は 3-amino-1,2,4-triazine 核の 5 または 6 位のいずれかであるとし、Hadacek⁴⁾ は m.p. 183~184° の結晶を 3-amino-6-methyl-1,2,4-triazine (II) であると報告しているが、メチル基の位置確認のための実験はおこなっていない。

著者等は I の場合も phenylglyoxal と同様 AG との反応によって 3-amino-5 および 6-methyl-1,2,4-triazine を生成するはずであるとの観点から I と AG との反応を追試したところ 1,2,4-triazine 閉環の方向は I/AG の影響を受けることを見出した。また位置異性体混合物の最も有効な分離方法として亜硫酸付加体 (IV, V) を経由する方法を確立した。

まず、Hadacek⁴⁾ の方法にしたがい I と 2 倍モル量の AG・H₂CO₃ とを水溶液中で反応させて m.p. 184~185° の白色針状晶を得た。本品は赤外吸収 (IR), 紫外吸収 (UV), 核磁気共鳴 (NMR) および元素分析値より 3-amino-6-methyl-1,2,4-triazine であることは確かである。さらにこの結晶を過酸化水素⁵⁾ または無水クロム酸⁵⁾ で酸化すると 3-amino-6-methyl-1,2,4-triazine-5(4H)-one (VI)⁶⁾ を生成することから m.p. 184~185° の縮合成績体は Hadacek の主張する 6-methyl 体 (II) に間違いない。

一方 AG に対する I の使用モル比を減ずるにしたがい成績体の融点は降下し再結晶をくり返しても融点の顕著な上昇は認められなかった。このことはメチル基の位置異性体 (5- and 6-) 混合物であることを予想させる。事実 I/AG : 1/1 の反応成績体の NMR (DMSO) スペクトルをみると II による τ 1.92 (5-H), 3.18 (3-NH₂), 7.60

*1 この研究を“ニトロフラン系化合物の薬学的研究第15報”とする。

*2 第14報：本誌，85，948 (1965)。

*3 8-Shimookui, Toyama.

1) J. B. Ekeley, R. E. Carlson, A. R. Ronzio : Rec. trav. Chim., 59, 496 (1940).

2) J. A. Elvidge : J. Chem. Soc., 1964, 4157.

3) Merck & Co., Inc. : Brit. Pat., 755,036 (C.A., 51, 8151 (1957)).

4) J. Hadacek : Spisy Priorodonedecke Fab. Univ. Brne, 27, (439), 1 (1963) [C.A., 60, 8031 (1964)].

5) 高井, 才川 : 本誌, 84, 9 (1964).

6) T. Sasaki : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12, 1329 (1964).

(6-CH₃) のほかに 3-amino-5-methyl-1,2,4-triazine (Ⅲ) によると思われる吸収 τ 1.57, 3.09, 7.72 が認められた。

しかしながらこれらの位置異性体 (Ⅱ, Ⅲ) の混合物が再結晶法ならびにクロマトグラフィーなどの手段で分離困難なことから両者を適当な誘導体とし、その物理的ならびに化学的性質の差を利用することにした。

さきに高井, 才川⁵⁾ は 3-amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine (Panfuran) が酸性で covalent hydration することを認め、1,2,4-triazine 核内 guanidium 基の電子吸引性により 5 位に求核的試薬の攻撃を受け易くなったためと結論した。

そこで 3-amino-1,2,4-triazine と同様に求電子活性の強い quinazoline,⁷⁾ quinoxaline⁸⁾ acridine^{9,10)} などによく用いられる求核試薬としての亜硫酸と Ⅱ の付加反応を試みた。

Chart 1.

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra (KBr) of Ⅱ and Ⅲ

まず、Ⅱの水溶液に亜硫酸水素ナトリウム液を加えるかまたは亜硫酸ガスを飽和すると白色プリズム状晶 m.p. 218~220°(decomp.), C₄H₅O₃N₄S に一致する Ⅱの亜硫酸付加物 (Ⅳ) を得た。

Ⅳは一般有機溶媒に難溶でその水溶液は長時間加熱しても安定であるがアルカリで処理すれば脱亜硫酸して Ⅱを回収する。Ⅳの構造は後述のシアン化カリウムとの反応結果から単なる亜硫酸塩ではなくて Ⅱの 4,5-位に亜硫酸が付加した 3-amino-6-methyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazine-5-sulfonic acid である。

次に、この亜硫酸との付加反応を前述の ⅡとⅢとの混合物についておこなった。

すなわち Ⅰと AG との当モル反応液に亜硫酸ガスを

7) 東野: 本誌, **80**, 245 (1960).

8) F. W. Bergstrom, R. A. Ogg: J. Am. Chem. Soc., **53**, 245 (1931).

9) K. Lehmstedt, F. Wirth: Ber., **61**, 2044 (1928).

10) K. Lehmstedt: Ibid., **68B**, 1455 (1935).

飽和して得た結晶を水中で 6~7 時間還流して IV を得、母液は減圧下に乾固し、メタノールで抽出後トルエンより再結晶して m.p. 184~185° の 3-amino-5-methyl-1,2,4-triazine (III) を得た。III の元素分析値および融点は II と一致するが II との混融試験で著しい融点降下を認め IR, UV および NMR スペクトルは III の構造を支持する。さらに III と 5-nitrofurfural との脱水縮合反応¹¹⁾ では 3-amino-5-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine (VII) を生成し、本品の UV ならびに IR スペクトルは Panfuran⁵⁾ と不一致であった。才川等¹¹⁾ は 3-amino-1,2,4-triazine 核の 5 位メチル基が活性であると報告しているのでこのことから VII の生成は妥当である。

なお III の水溶液に冷時亜硫酸ガスを飽和すると白色結晶 m.p. 187°(decomp.), $C_4H_8O_3N_4S$ に一致する亜硫酸付加物 (V) が得られる。しかし V は水中で加熱すると容易に脱亜硫酸して III にもどる性質を示し、非常に弱い結合と考えられ、その結合位置については確認し得なかった。

次に II および IV につき亜硫酸以外の求核試薬、たとえば quinazoline,⁷⁾ quinoxaline⁸⁾ に対して用いられた青酸との反応を各種溶媒中で試み Chart 2 に示す結果を得た。

東野⁷⁾ は quinazoline と青酸とをメタノール中で反応させると室温では dihydroquinazoline-4-carbonitrile, 70° では quinazoline-4-carbonitrile および quinazoline-4-carboxamide の生成を報告し、さらに quinazoline-4-carbonitrile をアルコール中アルコオキサイドと反応させて 4-alkoxyquinazoline¹²⁾ を得ている。一方 Lehmsstedt⁹⁾ は 9,10-dihydro acridine-9-sulfonic acid のナトリウム塩とシアン化カリウムとをエタノール中で反応させて acridine-9-carbonitrile および 9,10,9',10'-tetrahydro-9,9'-(diacridyl) の生成を報告している。

II に過剰の青酸を加え封管中で 50~90° に加熱反応し、溶媒を留去後分別再結晶法で反応物を検索した結果、水では VI および X, アセトニトリルでは X および XI, メタノールでは X および XIIa, エタノールでは XI を生成した。また IV と過剰のシアン化カリウムとを含水アルコール中室温で反応させたところ XIIa~c をいずれも好収率で得、X および XI を副生した。しかしながら予想されたニトリル体 (VIII, IX) は分離し得なかった。

X は m.p. >300° の黄色プリズム状晶, UV $\lambda_{max}^{H_2O}$ m μ : 228, 355 で II より長波長側の吸収が約 30 m μ 深色移動し, IR スペクトルは 3430, 3130 cm^{-1} に ν_{NH_2} の吸収が認められるが ν_{CN} の吸収がなく, NMR τ (DMSO):

Chart 2.

11) 才川, 高井, 児玉: 本誌, **84**, 109 (1964).

12) 東野: 本誌, **80**, 1404 (1960).

TABLE I.

Compd. No.	m.p. (°C) (decomp.)	Appearance	Formula	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
II	184~185	white needles	C ₄ H ₆ N ₄	43.63	5.49	50.88	43.90	5.63	50.61
III	184~185	white needles	C ₄ H ₆ N ₄	43.63	5.49	50.88	43.68	5.27	50.97
IV	(219~219.5)	white prisms	C ₄ H ₆ O ₃ N ₄ S	25.00	4.19	29.15	24.95	4.41	29.41
V	(187)	white prisms	C ₄ H ₆ O ₃ N ₄ S	25.00	4.19	29.15	25.44	4.58	29.95
VI	>300	white prisms	C ₄ H ₆ ON ₄	38.10	4.80	44.41	38.06	4.91	44.67
VII	(269)	yellowish orange needles	C ₆ H ₇ O ₃ N ₅	46.36	3.03	30.01	46.09	3.25	29.77
X	>300	yellow prisms	C ₈ H ₁₀ N ₈	44.03	4.62	51.31	44.21	5.27	50.98
XI	212~214	yellow needles	C ₆ H ₇ ON ₅	39.21	4.61	45.73	39.33	4.87	45.98
XIIa	(272~273)	white needles	C ₆ H ₈ ON ₄	42.85	5.75	39.98	42.63	6.03	39.87
XIIb	157~159	white needles	C ₆ H ₁₀ ON ₄	46.74	6.54	36.34	46.98	6.80	36.12
XIIc	126~127	white needles	C ₇ H ₁₂ ON ₄	49.98	7.19	33.31	50.04	7.46	33.58
XIIIa	290~292	white prisms	C ₆ H ₈ ON ₄	42.85	5.75	39.98	42.73	6.05	39.84
XIIIb	285~287.5	white leaflets	C ₆ H ₁₀ ON ₄	46.74	6.54	36.34	46.58	6.29	36.61

7.62 (6-CH₃), 2.74 (3-NH₂) ではメチル基およびアミノ基の signal のみを検出し, 5 位プロトンを欠く, また X は水中で鉍酸と鉍酸塩を生成し比較的安定な物質であるが, 酢酸中で過酸化水素酸化すると VI を約 50% 収率で生成する. したがって X は VIII および IX が 2 分子間脱青酸反応で生成した 5,5'-bis(3-amino-6-methyl-1,2,4-triazyl) と推定され, 元素分析値もこの構造を支持する.

また XI は元素分析値が C₆H₇ON₅ に一致し, UV λ_{max}^{H₂O} mμ: 232, 344; NMR τ (DMSO): 6.57 (6-CH₃), 2.90 (3-NH₂), 2.04 (5-CONH₂) および IR スペクトルで 3480, 3180, 1697, 1650 cm⁻¹ に ν_{NH₂} および ν_{CONH₂} の吸収が認められることから, 3-amino-6-methyl-1,2,4-triazine-5-carboxamide と推定した.

一方 XIIa~c は元素分析値, IR スペクトルならびに XIIb (R=C₂H₅) の NMR スペクトルで O-CH₂- の signal を 5.67 τ に検出することならびに以下に述べる XIII との UV スペクトルの比較結果から IX がアルコール類との置換反応で生成した 3-amino-5-alkoxy-6-methyl-1,2,4-triazine である.

次に VI のナトリウム塩とヨウ化アルキルまたはジアルキル硫酸とをジオキサソージメチルホルムアミド (DMF) 中で反応させたところ XII または 3-amino-4-alkyl-6-methyl-1,2,4-triazine-5(4H)-one が得られずに 2-alkyl-3-amino-6-methyl-1,2,4-triazine-5(2H)-one (XIIIa~b) を得た. XIIIa (R=CH₃) は pyruvic acid と 1-methyl-1-aminoguanidine¹³⁾ との反応で得られる別途合成

Fig. 2. Infrared Absorption Spectra (KBr) of X~XIII

13) A. H. Greer, G. B. L. Smith: J. Am. Chem. Soc., 72, 874 (1950).

Chart 3.

TABLE II. Nuclear Magnetic Resonance Spectra^{a)} of 3-Amino-1,2,4-triazine Derivatives in DMSO

Compounds (No.)	τ -Value	Multiplicity	Assignment
II	7.60	singlet	6-CH ₃
	3.18	singlet	3-NH ₂
	1.92	singlet	5-H
III	7.72	singlet	5-CH ₃
	3.09	singlet	3-NH ₂
	1.57	singlet	6-H
X	7.62	singlet	6-CH ₃
	2.74	singlet	3-NH ₂
XI	6.57	singlet	6-CH ₃
	2.90	singlet	3-NH ₂
XIIb	2.04	doublet (J=12 c.p.s.)	5-CONH ₂
	8.68	triplet (J=7 c.p.s.)	5-CH ₃
	7.76	singlet	6-CH ₃
	5.67	quartet (J=7 c.p.s.)	5-CH ₂
	3.35	singlet	3-NH ₂

a) Spectra were measured by JNM C-60-H spectrometer containing tetramethylsilane as an internal standard.

品¹⁴⁾と融点, UV ならびに IR スペクトルが完全に一致した。

また VI, XIIb および XIIIb の中性ならびに pH 10.0 での UV スペクトルは Table III に示すとおりで, XII は VI のエノール構造 (pH 10) の吸収と類似し, XIII は VI のケト構造 (pH 7) と類似している。このことから XII が O-アルキル構造をもつことが支持される。

以上のように II の 4,5 位は予想どおり活性で亜硫酸または青酸の付加がおこり IV または 3-amino-6-methyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazine-5-carbonitrile (VIII) を生成する。しかし VIII は極めて不安定で脱水素して 3-amino-6-methyl-1,2,4-triazine-5-carbonitrile (IX) となり, VIII との脱青酸反応で X となるかまたは水, アルコール類と反応して VI, XI または XII を生成したと推論できる。また IV とシアン化カリウムとの反応も CN⁻ の置換反応

Chart 4.

14) J. Gut, D. Hesoun, A. Novacek : Coll. Czech. Chem. Commun., **31**, 2014 (1966) [C.A., **64**, 20057 (1966)].

でまず VII を生成し、以後全く同様の過程をたどると考えられ、1,2,4-トリアジン核の特異な性質として興味深いものである。

TABLE III. Ultraviolet Absorption Spectra of VI, XII and XIII

Compounds (No.)	pH	
	7.0	10.0
	$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ m μ (log ϵ)	
VI	242 (3.79)	215 (3.96), 285 (3.70)
XIIb	215 (4.21), 290 (3.60)	215 (4.16), 290 (3.62)
XIIIb	246 (3.81)	246 (3.80)

実 験 の 部

Methylglyoxal (I) と aminoguanidine (AG) との反応 i) I 10 g. (0.139 mole) を水 150 ml. に溶解し、aq. NaOH で pH 4.5 に調整する。これに $\text{AG} \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$ 9.7 g. (0.0695 mole) を添加し、室温で反応すると 15 min. 後に $\text{AG} \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$ は溶解して淡褐色透明溶液となる。2 hr. かきまぜたのち 1 夜放置し、反応液を減圧下に濃縮乾固して MeOH (50 ml. $\times$ 2) で抽出する。MeOH 層はふたたび濃縮乾固しベンゼン (100 ml. $\times$ 3) で抽出するとベンゼン層より淡黄色粗結晶 3 g. (39.2%) を得る。m.p. 167~175°. EtOH より再結晶すると白色針状晶 m.p. 184~185° の 3-amino-6-methyl-1,2,4-triazine (II) を得。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ m μ (log ϵ): 227 (4.09), 325 (3.47).

ii) I 5 g. (0.0695 mole) を水 150 ml. に溶解し、aq. NaOH で pH 4.5 としたのち $\text{AG} \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$ 9.7 g. (0.0695 mole) を加えて室温でかきまぜる。2 hr. かきまぜたのち 1 夜放置し、未反応 $\text{AG} \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$ (1.3 g.) を汫別して減圧下に濃縮乾固する。残渣は MeOH (50 ml. $\times$ 2) で抽出し、MeOH 層より得られる結晶をベンゼン (100 ml. $\times$ 3) で抽出するとベンゼン層より淡黄色粗結晶 2.75 g. (41.4%) を得る。m.p. 144~170°. 本品はベンゼンより再結晶すると m.p. 145~170° を示し融点の上昇がみられない。またエタノールより 3 回再結晶をくり返すと m.p. 181~183° の II を得る。

iii) ii) と同じ反応を行ない、 $\text{AG} \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$ (1.3 g.) を汫別し、汫液は減圧下濃縮乾固したのち再び水 150 ml. に溶解して淡褐色透明溶液を得る。これに SO_2 を飽和すると淡黄色リン片状の亜硫酸付加物を析出する。1 夜放置後析出結晶を汫取し、水層は減圧下濃縮するとさらに結晶を析出する。両者を合して少量の acetone で洗浄して風乾すると亜硫酸付加物 10.7 g. を得。m.p. 186~188°(decomp.)

この結晶を水 350 ml. に加熱溶解し 6 hr. 還流後約 1/2 量まで濃縮して冷却すると II の亜硫酸付加物 (IV) 5.1 g. を得、m.p. 218~221°(decomp.) 汫液は減圧下乾固し MeOH で抽出し、不溶物を水より再結晶するとさらに IV 1.7 g. を得る。IV の合計収量 6.8 g. (II として 57%)。

一方 MeOH 層は減圧下乾固し、ベンゼンで抽出すると 3-amino-5-methyl-1,2,4-triazine (III) の白色結晶 0.8 g. (III として 12%) を得。m.p. 181~183°, トルエンまたは EtOH より再結晶、白色針状晶, m.p. 184~185°. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ m μ (log ϵ): 226 (3.48), 315 (4.08). II との混融試験は m.p. 147~158° で融点降下を認めた。

3-Amino-6-methyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazine-5-sulfonic acid (IV) i) NaHSO_3 法 II 0.5 g. を水 10 ml. に溶解し、これに NaHSO_3 10 g. および水 15 ml. の濃厚溶液を加えてかきまぜるとただちに白濁し、徐々に白色結晶を析出する。1 夜放置後結晶を汫取する。収量 0.7 g. (80.5%). 白色プリズム状晶 (H_2O), m.p. 219~220°(decomp.). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ m μ (log ϵ): 225 (3.95), 325 (3.07).

ii) SO_2 法 II 3 g. を水 150 ml. に溶解して SO_2 を飽和する。導入と同時に白濁し徐々に白色結晶を析出する。2 hr. 放置後結晶を汫取する。収量 4.8 g. (91.3%). m.p. 216~218°(decomp.), 白色プリズム状晶 (H_2O), m.p. 219~219.5°(decomp.) i) のものと IR 一致。

3-Amino-5-methyl-1,2,4-triazine の亜硫酸付加物 (V) III 0.2 g. を水 10 ml. に溶解し、 SO_2 を飽和するとただちに白濁して白色粒状晶を析出する。1 夜放置後析出結晶を汫取し、EtOH で十分洗浄後室温で乾燥する。収量 0.33 g. (94.5%), 白色粒状晶, m.p. 187°(decomp.).

3-Amino-6-methyl-1,2,4-triazine-5(4H)-one⁶⁾ (VI) i) H_2O_2 酸化法 II 2.6 g. を AcOH 15 ml. に溶解し、水冷下に 30% H_2O_2 4 g. を加えるとわずかに発熱する。徐々に昇温して 55° に達したとき白色結晶の析出がはじまり、この際発熱して 65° まで昇温する。AcOH 10 ml. を追加してさらに 1 hr. 55~60° で反応後析出結晶を汫取し、水で洗浄する。粗結晶 2.6 g. (87.2%). 白色プリズム状晶 (H_2O), m.p. >300°. 佐々木の方法⁶⁾ で得たものと IR 一致。

ii) CrO_3 酸化法 II 1 g. を acetone 60 ml. に溶解し、conc. H_2SO_4 2 g. および水 3 ml. を加えて冷却する。0° で CrO_3 0.84 g. の水 3 ml. 溶液をゆっくり滴下すると緑色結晶を析出する、0° で 2 hr. かきまぜたのち室温

にもどし 1 hr. かきまぜる。析出結晶を濾別し、濾液は減圧下に acetone を回収すると黄褐色硫酸塩を得る。これを水に溶解し 10% NaOH で中和 (pH 6.0) する。収量 0.77 g. (68%), 白色プリズム状晶 (H_2O), m.p. $>300^\circ$.

3-Amino-5-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine (VII) AcOH 10 ml. に conc. H_2SO_4 1.2 g. を加え、水冷下に III 0.6 g. を少しずつ添加して溶解する。ついで 5-nitrofurfural 0.85 g. を加えてゆっくり昇温すると 45° 付近で黄色結晶を析出する。50~55° で 2 hr. 反応後析出した硫酸塩を濾取し、acetone で洗浄する。収量 1.25 g. (80.6%), 黄緑色結晶, m.p. 213° (decomp.). この硫酸塩を水に懸濁して aq. NH_4OH で中和すると黄色遊離塩基を得る。黄橙色針状晶 (EGM),^{*4} m.p. 269° (decomp.). $UV\lambda_{max}^{H_2O}$ m μ (log ϵ): 235 (3.72), 382 (3.81).

II と HCN の反応 i) MeOH 中での反応 II 1 g. を MeOH 50 ml. に懸濁し、水冷下に過剰の HCN を加えて封管中 50~80° 1.5 hr., 80°, 30 mln. 反応すると一度淡赤褐色に溶解後黄褐色結晶を析出する。析出結晶 (0.4 g.) を DMF で再結晶すると黄色プリズム状晶, m.p. $>300^\circ$ の 5,5'-bis(3-amino-6-methyl-1,2,4-triazyl) (X) を得る。UV $\lambda_{max}^{H_2O}$ m μ (log ϵ): 228 (4.17), 355 (3.50) MeOH 溶液は乾固すると粗結晶 0.45 g. を得る。

トルエンより再結晶すると白色針状晶, m.p. $272\sim 273^\circ$ (decomp.) の 3-amino-5-methoxy-6-methyl-1,2,4-triazine (XIIa) を得る。

ii) EtOH 中での反応 II 2 g. を EtOH 40 ml. に懸濁し、水冷下に過剰の HCN を加えて封管中で加熱すると 30° で淡褐色溶液となり、 50° で暗赤色となる。さらに 50° で 1 hr. 反応すると褐色結晶 (1.4 g.) を析出する。これを CH_3CN 80 ml. で熱時抽出し、抽出液を約 $\frac{1}{3}$ 量まで濃縮して放冷すると黄褐色結晶 0.8 g., m.p. $201\sim 203^\circ$ を得。ジオキサンより再結晶すると黄色針状晶, m.p. $212\sim 214^\circ$ の 3-amino-6-methyl-1,2,4-triazine-5-carboxamide (XI) を得る。UV $\lambda_{max}^{H_2O}$ m μ (log ϵ): 232 (4.06), 344 (3.38).

iii) CH_3CN 中の反応 II 2 g. を CH_3CN 40 ml. に懸濁し、過剰の HCN を加えて封管中で加熱すると 50° で赤色溶液となる。 $80\sim 90^\circ$ で 3 hr. 反応後放冷すると黄褐色結晶 0.17 g., m.p. $>300^\circ$ を得る。 CH_3CN 層は減圧下乾固し、残渣を水 50 ml. で熱時洗浄すると不溶結晶 0.2 g., m.p. $195\sim 197^\circ$ を得、これをジオキサンより再結晶すると黄色針状晶, m.p. $210\sim 213^\circ$ の XI を得る。水洗液は減圧下乾固すると黄褐色結晶 1.5 g. を得、これとさきの析出結晶 (0.17 g.) とを合して DMF より再結晶すると黄色プリズム状晶, m.p. $>300^\circ$ の X 1 g. を得。

iv) 水中での反応 II 3.5 g. を水 100 ml. に溶解し、冷却下に過剰の HCN を飽和後封管中 $95\sim 100^\circ$ で 3 hr. 反応する。冷後反応液を減圧下濃縮すると黄色結晶 0.4 g. を析出する。DMF より再結晶すると淡黄緑色プリズム状晶, m.p. $>300^\circ$ の X を得る。濾液は乾固し、残渣を EtOH で洗浄すると粗結晶 1.6 g. を得。これを水より再結晶すると白色プリズム状晶, m.p. $>300^\circ$ の VI を得る。

IV より 3-Amino-5-alkoxy-6-methyl-1,2,4-triazine (XII) の生成 i) 3-Amino-5-methoxy-6-methyl-1,2,4-triazine (XIIa) よく粉碎した IV 2.5 g., MeOH 45 ml. および水 5 ml. を混合し、かきまぜながら、KCN 3.25 g. を室温で少しずつ添加すると反応液は淡黄色から黄橙色となる。室温で 6 hr かきまぜた後 1 夜放置し、結晶を濾取、水 50 ml. で洗浄すると淡黄色結晶 1 g. を得る。m.p. $240\sim 248^\circ$ (decomp.). MeOH 層は減圧下濃縮し、残留物をトルエン 80 ml. で熱時抽出するとさらに 0.3 g. を得。合計 1.3 g. (73.5%) トルエンより再結晶、白色針状晶, m.p. $272\sim 273^\circ$ (decomp.).

ii) 3-Amino-5-ethoxy-6-methyl-1,2,4-triazine (XIIb) IV 3 g., EtOH 50 ml. および水 5 ml. を混合し、かきまぜながら KCN 3.9 g. を少しずつ添加すると反応液は黄色から黄橙色となる。室温で 7 hr. かきまぜたのち析出結晶を濾別し、EtOH 層を減圧下乾固し残渣をベンゼン (60 ml. $\times 2$) で熱時抽出する。ベンゼンを留去すると淡黄色結晶 1.9 g. (82.2%) を得。水より再結晶、白色針状晶, m.p. $157\sim 159^\circ$.

iii) 3-Amino-5-n-propoxy-6-methyl-1,2,4-triazine (XIIc) IV 2 g., *n*-PrOH 50 ml. および水 5 ml. を混合し、かきまぜながら KCN 0.76 g. を加えると一度 IV が溶解後白色結晶を析出する。7 hr. 室温で反応後結晶を濾取し、水洗すれば未反応 IV 0.73 g. を回収する。*n*-PrOH 層を減圧下乾固し、残渣をベンゼンで抽出すると淡黄色粗結晶 0.58 g. を得。水より再結晶、白色針状晶, m.p. $126\sim 127^\circ$.

X の酸化による VI の生成 X 0.4 g. を AcOH 10 ml. に懸濁し、 28° で 30% H_2O_2 0.32 ml. を加えると発熱して 36° まで昇温する。この間結晶は一度溶解後ふたび析出しはじめる。 40° で 1 hr. 反応後さらに 30% H_2O_2 0.32 ml. を追加し $40\sim 50^\circ$ で 1 hr. 反応する。冷後析出結晶を濾取し、dil. NaOH 液に溶解して濾過し、濾液は AcOH で中和すると淡黄色粗結晶 0.23 g. (49.8%) を得る。水より再結晶すると白色プリズム状晶, m.p. $>300^\circ$ の VI を得る。IR は標品⁹⁾ と一致。

3-Amino-2,6-dimethyl-1,2,4-triazine-5(2H)-one (XIIIa) VI の Na 塩 0.8 g. を DMF 0.3 ml. およびジオキサン 3.5 ml. に懸濁し、 CH_3I 1.07 g. を加えて室温で 24 hr. 反応する。結晶を濾取し、dil. NaOH で洗浄するとアルカリに不溶の白色結晶 0.17 g. を得る。EtOH より再結晶、白色プリズム状晶, m.p. $290\sim 292^\circ$, $UV\lambda_{max}^{H_2O}$ m μ (log ϵ): 246 (3.81). Gut 等¹⁴⁾ の方法で得たものと UV, IR 一致。

2-Ethyl-3-amino-6-methyl-1,2,4-triazine-5(2H)-one (XIIIb) i) VI の Na 塩 0.8 g., DMF 0.8 ml., ジオキサン 1.6 ml. および C_2H_5I 1.21 g. を混合して 70° で 6 hr 反応、冷後析出結晶を濾取、dil. NaOH で洗浄す

*4 EGM: ethylene glycol monomethylether.

*5 PG: propyleneglycol.

る。収量 0.23 g. EtOH より再結晶，白色葉状晶，m.p. 285~287.5°.

ii) VI の Na 塩 1 g. をジオキサン 5 ml. に懸濁し， Et_2SO_4 1.25 g. を加えて 100° で 30 min. 反応する。析出結晶を濾取し dil. NaOH で洗浄すると白色針状晶，0.3 g. を得る。EtOH より再結晶，白色葉状晶，m.p. 286~287.5°.

この研究に際し有益なる御助言をいただきました東北大学理学部化学教室，中西香爾教授に深謝致します。なおこの研究の元素分析は京都大学薬学部元素分析センターの諸氏にお願ひしたものである。

富山化学工業株式会社研究所