

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 - Of.305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tels: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

2333/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 00-030047- -00013-0000

Fec: 2006-09-15 14:07:11 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 2 PATENTES

Evo: 1 REGDEPOSITO

Act 444 RESPUESTAREQUE

Folios: 13

Re: Expediente No. 00.030.047

Solicitud de patente a nombre de **Novartis AG**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad **Novartis AG**, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 8354, notificado por fijación en lista el 3 de agosto de 2006, relacionado con el concepto técnico No. 1163, me permito acompañar el siguiente documento junto con su traducción al español:

- K NALEPA ET AL: Journal fur praktische chemie, vol. 314, No. 5-6, 1972, pag 851-856.

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho y de conformidad con lo indicado en los artículos 3º, inciso 3, 35 inciso 2 y 59 inciso 2 del CCA, al analizar este memorial, atentamente solicito se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

Reacción de las azlactonas con compuestos amino, V

Síntesis y estructura de algunas 6-hidroxi-1,2,4-triazinas 3,5-disustituidas

Por KAREL NÁLEPA, VOJTĚCH BEKÁKEK y JAN SLOUKA

Instituto de Química Orgánica y Analítica de la Universidad Palacký, Olomouc, ČSSR.

Extracto

Mediante desdoblamiento de las azlactonas insaturadas **1a—I** con hidrato de hidrazina resultan las hidrazidas de los correspondientes ácidos α -acilaminoacrílicos sustituidos **2a—I**, que fácilmente se ciclizan en las 6-hidroxi-1,2,4-triazinas 3,5-disustituidas **3a—I**.

Se cuantificaron los espectros de NMR e IR de **3**, con el fin de contribuir al esclarecimiento de su estructura.

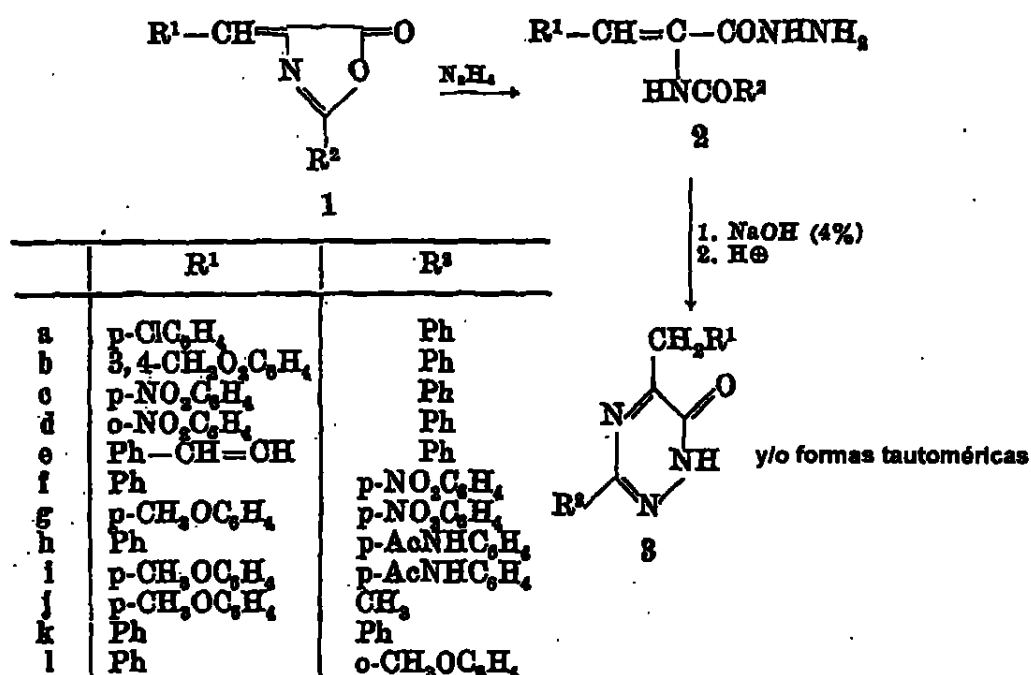
La reacción de azlactonas insaturadas del tipo **1** con hidrazina lleva, bajo condiciones moderadas, a hidrazidas de ácidos α -acilaminoacrílicos β -sustituidos **2** [1—7]. Al hervirlas con hidrazina éstas se ciclizan en las pirazolidonas-(5) isoméricas 3,4-disustituidas [1, 3, 4, 8, 9], las cuales pueden sintetizarse también mediante calentamiento de las azlactonas **1** con hidracina en una fase de reacción [4, 8, 9]. La estructura de las hidrazidas **2** se confirmó química y espectroscópicamente [1, 3, 4, 8—10], por comparación con reacciones análogas [11, 12] y por ciclización alcalina en 6-hidroxi-1,2,4-triazinas 3,5-disustituidas **3** [1, 2, 4, 5].

En el presente trabajo se describe la síntesis de algunas nuevas hidrazidas **2a—I**, así como su ciclización alcalina en las 1,2,4-triazinas **3a—I** (cf. "Descripción de los Experimentos").

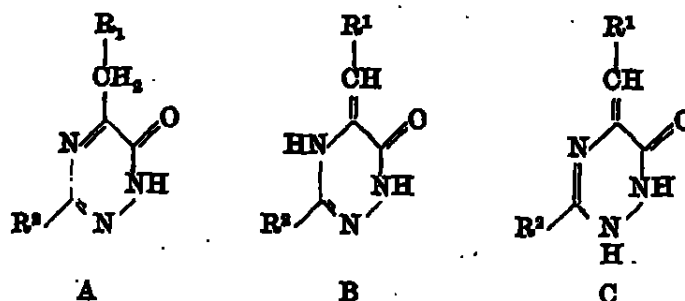
Además, con ayuda de los espectros de NMR e IR, fue objeto de este trabajo contribuir al esclarecimiento de la estructura de las triazinas **3** que, teóricamente, pueden estar en varias formas tautoméricas.

El problema de la tautomería se analizó en los compuestos **3a**, **3j** [2], **3k** [1] y **3l** [2]. Los resultados de la medición así como las asignaciones de las bandas IR y las señales NMR se indican en la Tabla 1, señalándose únicamente aquellas bandas que consideramos importantes para el tema de la tautomería.

La presencia de bandas de amida en los espectros IR demuestra que, bajo las condiciones de medición, las triazinas existen como amidas; es decir, con un grupo carbonilo en la posición 6. La ausencia de grupos hidroxilo se confirma también por los espectros IR en CHCl_3 , que en la región de las vibraciones de valencia del grupo OH no exhiben absorción. Tal como se observa en la Tabla 1, hemos asignado las señales NMR en el rango alrededor de 4,2 y/o 6,3 ppm a los protones del grupo bencilo y/o bencilideno. La intensidad de estas señales muestra que **2j** sólo está en la forma bencilideno, mientras que **3k** en CHCl_3 sólo existe en la forma bencilo y en DMSO, lo mismo que **3l** y **3a**, como mezcla de la forma bencilo y bencilideno, prevaleciendo la forma bencilo (alrededor del 80%).



En el caso de 3l ambas formas tienen desplazamientos químicos diferentes de los protones del grupo metoxi. Es de esperar que, en este caso, para la forma bencilideno $\delta_{\text{CH}_3\text{O}}$ está situado en una posición más alta, de modo que de las intensidades de ambas señales CH₃O se puede concluir la relación en la cual están representadas ambas formas. Los espectros de NMR demuestran además la ausencia de formas tautoméricas, en las cuales se une oxígeno a los átomos de carbono del anillo de triazina. Por consiguiente, para la forma bencilo sólo es posible la estructura A. De las dos posibles estructuras bencilideno B y C consideramos más probable la estructura B, debido precisamente al elevado valor δ del protón del grupo amida, que puede estar condicionado por la cercanía del grupo C=N. En el caso de las hidrazidas del tipo 2, el desplazamiento químico del protón hidrazida, cercano al grupo carbonilo, se situaba en el rango de 9,3 a 10,16 ppm [10].



Descripción de los Experimentos

Las mediciones IR se realizaron con el espectrómetro IR UR-20 (VEB Carl Zeiss, Jena); las mediciones NMR con el espectrómetro NMR Varian T-60 a temperatura de la sala.

Tabla 1
Espectros IR y NMR de los compuestos 3a, j, k, l

Espectros IR [cm ⁻¹]												
3j			3k			3l			3a			
Nujol	CHCl ₃	DMSO	Nujol	CHCl ₃	DMSO	Nujol	CHCl ₃	DMSO	Nujol	CHCl ₃	DMSO	
	3413			3390			3374			3370		ν_{N-H}
1650	1685	1680	1680	1675	1685	1666	1670	1682	1661	1670	1680	Amida I $\nu_{C=O}$
1250			1214, 1275		1210	1244			1260			Amida III $\nu_{C-N} + \delta_{N-H}$
720			710	695		710			708			Amida V
618	610								610			Amida IV δ_{O-O-N}
600	600		604			600						Amida VI $\gamma_{C=O}$
Espectros NMR (valores δ , ppm)												
3j		3k		3l		3a						
CDCl ₃	DMSO	CDCl ₃	DMSO	CDCl ₃	DMSO	CDCl ₃	DMSO	CDCl ₃	DMSO	CDCl ₃	DMSO	
2,04 (3H)						3,66 (2,3H)						B-Metilo
3,88 (3H)						3,88 (0,7H)						O-Metilo
		4,29 (2H)	4,13 (1,6H)			4,15 (1,6H)		4,28 (1,7H)				-CH ₂ -
6,47 (1H)	6,18 (1H)		6,28 (0,3H)			6,41 (0,2H)		6,38 (0,1H)				=OH-
7,00 (2H)	6,90 (2H)	7,23-8,3 (10H)				6,75-8,0 (9H)		7,2-8,1 (9H)				Protones aromáticos
7,27 (2H)	7,30 (2H)		7,1-8,0 (10H)									-NH-
8,94 (1H)	8,12 (1H)					9,48 (0,8H)						-CONH-N=N
	10,82 (1H)		11,08 (0,2H)			11,10 (0,3H)						

372

Tabla 2
Hidrazidas de ácidos α -acilaminoacrílicos sustituidos 2a—I

No.	F. (°C)	Rendimiento (% del teórico)	Fórmula aditiva	Análisis:			Calculado Hallado
				C	H	N	
2a	185-188	93	$C_{16}H_{14}O_2N_3Cl$	60,86	4,46	13,30	
				60,58	4,48	13,06	
2b	192-194	89	$C_{17}H_{15}O_4N_3$	62,76	4,65	12,92	
				62,95	4,87	13,02	
2c	174-176	76	$C_{16}H_{14}O_4N_4$	58,89	4,32	17,17	
				58,82	4,23	17,04	
2d	182-184	78	$C_{16}H_{14}O_4N_4$	58,89	4,32	17,17	
				59,04	4,58	17,32	
2e	186-189	89	$C_{16}H_{17}O_2N_3$	70,34	5,58	13,67	
				70,42	5,85	13,56	
2f	196-199	61	$C_{16}H_{14}O_4N_4$	58,89	4,32	17,17	
				59,18	4,52	17,16	
2g	185-187	65	$C_{17}H_{15}O_5N_4$	57,30	4,53	15,72	
				57,15	4,35	15,75	
2h	190-192	58	$C_{18}H_{20}O_4N_4$	60,66	5,66	15,72	
				60,92	5,68	15,62	
2i	215-218	54	$C_{18}H_{20}O_4N_4$	61,94	5,47	15,21	
				61,68	5,72	14,96	

Hidrazidas de ácidos α -acilaminoacrílicos sustituidos 2a—I (véase Tabla 2)

A la suspensión de 35,0 mmol de azlactona finamente pulverizada¹⁾ en 50 ml de metanol frío se agregan bajo agitación a temperatura ambiente 8 ml (exceso) de hidrato de hidrazina al 90%. En el caso de las sustancias 1a y 1d la azlactona se disuelve inmediatamente con aparición simultánea de la hidrazida; en el caso de 1e, la reacción transcurre en el término de 3 minutos y, en el caso de 1b, c, f, g y h, el tiempo de reacción es de 24 horas. Las hidrazidas, que forman laminillas amarillo claro, se extraen mediante succión, se lavan varias veces con agua fría y se secan. 2h forma un monohidrato. 2d se re-cristalizó de etanol; las restantes, de agua.

6-Hidroxi-1,2,4-triazinas 3,5-disustituidas 3a—I (véase Tabla 3)

20 mmol de hidrazida se hierven bajo reflujo con 50 ml (exceso) de nNaOH durante 5 minutos. Luego del tratamiento de la solución con carbón activado y enfriamiento (a veces se precipita una sal de sodio de la triazina difícilmente soluble), la solución se acidifica con HCl concentrado a pH 2. En todos los casos se precipita inmediatamente una sustancia, que se extrae por succión y se lava varias veces con agua fría. La sustancia 3h forma un monohidrato. 3d, h e i se re-cristalizaron de gran cantidad de agua, 3a de etanol y 3b, e, e, f y g de etanol-agua. Las sustancias forman cristales diminutos amarillos.

¹⁾ Las azlactonas utilizadas se describen en la bibliografía sobre el tema: 1a [13], 1b [14], 1c [15], 1d [16], 1e [17], 1f, g [18] y 1h, i [19]

Tabla 3
6-hidroxi-1,2,4-triazinas 3,5-disustituidas 3a—i

No.	F. (°C)	Rendimiento (% del teórico)	Fórmula aditiva	Análisis:		Calculado Hallado
				C	H	N
3a	225-227	72	$C_{16}H_{12}ON_3Cl$	64,53	4,06	14,11
				64,60	4,30	14,31
3b	185-187	84	$C_{17}H_{13}O_3N_3$	66,44	4,26	13,68
				66,49	4,39	13,61
3c	195-197	45	$C_{16}H_{12}O_3N_4$	62,33	3,92	18,18
				62,23	4,21	17,87
3d	205-208	82	$C_{16}H_{12}O_3N_4$	62,33	3,92	18,18
				62,12	4,17	17,91
3e	131-133	81	$C_{18}H_{15}ON_3$	74,72	5,23	14,53
				74,58	5,48	14,82
3f	223-225	67	$C_{16}H_{12}O_3N_4$	62,33	3,92	18,18
				62,48	3,74	18,03
3g	197-199	54	$C_{17}H_{14}O_4N_4$	60,35	4,17	16,56
				60,28	4,09	16,26
3h	214-216	58	$C_{16}H_{16}O_3N_4$	63,89	5,36	16,56
				64,17	5,58	16,41
3i	172-175	87	$C_{16}H_{16}O_3N_4$	65,13	5,18	15,99
				64,81	5,40	15,75

Bibliografía

- [1] H. T. CLARKE, J. R. JOHNSON u. R. ROBINSON, Chemistry of Penicillin, Princeton 1949, p. 736.
- [2] K. NÁLEPA u. J. SLOUKA, M. Chem. **98**, 412 (1967).
- [3] F. H. STODOLA, J. org. Chemistry **13**, 757 (1948).
- [4] E. I. BUDOVSKIJ, Ž. Obšč. Chim. **30**, 2569 (1960); C. A. **55**, 12 390i (1961).
- [5] K. F. JENNINGS, J. chem. Soc. [London] **1957**, 1512.
- [6] C. BODEA u. I. OPREAN, Rev. roum. Chim. **13**, 1647 (1958).
- [7] C. BODEA, I. OPREAN u. V. FARCASAN, Rev. roum. Chim. **14**, 673 (1969).
- [8] K. NÁLEPA, Mh. Chem. **98**, 1230 (1967).
- [9] K. NÁLEPA, Acta Univ. Palackianae Olomucensis (im Druck).
- [10] K. NÁLEPA u. V. BEKÁREK, Mh. Ohem. **100**, 2004 (1969).
- [11] L. KNORR u. P. DUDEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **25**, 759 (1892).
- [12] R. ROTHENBURG, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 2972 (1893).
- [13] E. L. BENNET u. E. HOERGER, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5975 (1952).
- [14] H. DECKER u. W. KROPP, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 1188 (1908).
- [15] R. L. DOUGLAS u. J. M. GULLAND, J. chem. Soc. [London] **1931**, 2902; C. **1932**, 532.
- [16] I. A. REDKIN u. M. M. ŠEMJAKIN, Ž. obšč. Chim. **11**, 1175 (1949).
- [17] E. MATTER, Liebigs Ann. Chem. **337**, 273 (1904).

→
374

- [18] D. A. BASSI, V. DEULOFEU u. F. A. F. ORTEGA; J. Amer. chem. Soc. **75**, 171 (1953).
[19] M. VANGHELOVICI, I. LUPSA, C. BILEGAN u. A. MUSTE, Studii cercetari Stiint, Ser. Stiinte Chim. **7**, 295 (1960); C. A. **1961**, 23 491i.

Recibido en la Redacción el 1 de marzo de 1972.

Dirección de los autores: Dr. K. NÁLEPA, Dipl.-Ing. VOJTĚCH BEKÁREK, C. Sc. y Profesor Universitario Dr. JAN SLOUKA, C. Sc., Departamento de Química Orgánica y Bioquímica del Instituto de Química Orgánica y Analítica de la Universidad Palacký, Olomouc, Leninova 8, ČSSR.

2333/4
375

Reaktion der Azlactone mit Aminoverbindungen. V

Darstellung und Struktur einiger 3,5-disubstituierter 6-Hydroxy-1,2,4-triazine

Von KAREL NÁLEPA, VOJTĚCH BEKÁREK und JAN SLOUKA

Institut für analytische und organische Chemie der Palacký-Universität, Olomouc, ČSSR.

Inhaltsübersicht

Durch Spaltung der ungesättigten Azlactone 1a—i mittels Hydrazinhydrat entstehen die Hydrazide der entsprechenden substituierten α -Acylamino-acrylsäuren 2a—i, die glatt zu den 3,5-disubstituierten 6-Hydroxy-1,2,4-triazinen 3a—i cyclisiert werden.

Es wurden NMR- und IR-Spektren von 3 gemessen, um zur Aufklärung ihrer Struktur beizutragen.

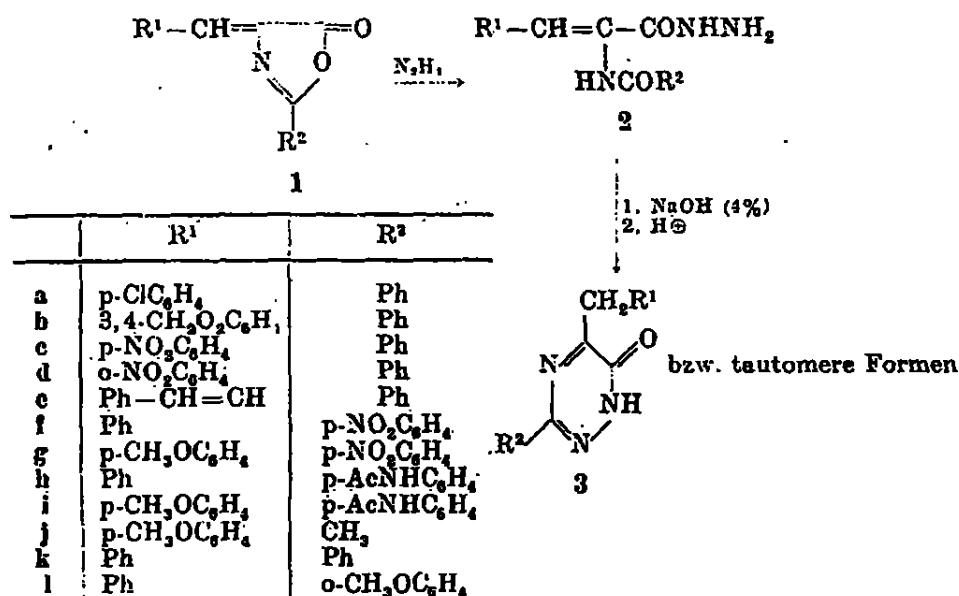
Die Reaktion von ungesättigten Azlactonen vom Typ 1 mit Hydrazin führt unter milden Bedingungen zu Hydraziden von β -substituierten α -Acylamino-acrylsäuren 2 [1—7]. Beim Kochen mit Hydrazin cyclisieren diese zu den isomeren 3,4-disubstituierten Pyrazolidonen-(5) [1, 3, 4, 8, 9], die sich auch durch Erhitzen der Azlactone 1 mit Hydrazin in einer Reaktionsstufe darstellen lassen [4, 8, 9]. Die Struktur der Hydrazide 2 wurde chemisch und spektroskopisch [1, 3, 4, 8—10], durch Vergleich mit analogen Reaktionen [11, 12] und durch alkalische Cyclisierung zu 3,5-disubstituierten 6-Hydroxy-1,2,4-triazinen 3 [1, 2, 4, 5] bestätigt.

In der vorliegenden Arbeit wird die Darstellung einiger neuer Hydrazide 2a—i sowie deren alkalische Cyclisierung zu den 1,2,4-Triazinen 3a—i beschrieben (vgl. „Beschreibung der Versuche“).

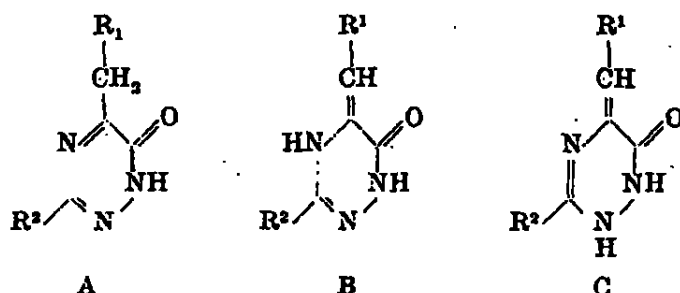
Ziel dieser Arbeit war außerdem, mit Hilfe der NMR- und IR-Spektren zur Aufklärung der Struktur der Triazine 3 beizutragen, die theoretisch in mehreren tautomeren Formen vorliegen können.

Das Problem der Tautomerie wurde an den Verbindungen 3a, 3j [2], 3k [1] und 3l [2] untersucht. Die Meßergebnisse sowie die Zuordnungen der IR-Banden und NMR-Signale sind in Tab. 1 angeführt, wobei nur diejenigen Banden angegeben werden, die wir für die Frage der Tautomerie für wichtig hielten.

Die Anwesenheit der Amidbanden in den IR-Spektren beweist, daß die Triazine unter den Meßbedingungen als Amide, d. h. mit einer Carbonylgruppe in 6-Stellung vorliegen. Die Abwesenheit von Hydroxylgruppen wird auch durch die IR-Spektren in CHCl_3 bestätigt, die im Gebiet der Valenzschwingungen der OH-Gruppe keine Absorption aufweisen. Wie aus Tab. 1 hervorgeht, haben wir die NMR-Signale im Gebiet um 4,2 bzw. 6,3 ppm den Protonen der Benzyl-



bzw. Benzylidengruppe zugeordnet. Die Intensität dieser Signale zeigt, daß 2j ausschließlich in der Benzylidenform vorliegt, während 3k in CHCl₃ nur in der Benzylform und in DMSO, ähnlich wie 3l und 3a, als Gemisch der Benzyl- und Benzylidenform existiert, wobei die Benzylform überwiegt (etwa 80%). Im Falle von 3l haben beide Formen unterschiedliche chemische Verschiebungen der Protonen der Methoxygruppe. Es ist zu erwarten, daß dabei δ_{CH₃O} für die Benzylidenform höher liegt, so daß aus den Intensitäten beider CH₃O-Signale auf das Verhältnis geschlossen werden kann, in dem die beiden Formen vertreten sind. Die NMR-Spektren beweisen weiterhin die Abwesenheit von tautomeren Formen, in denen Wasserstoff an Kohlenstoffatome des Triazinrings gebunden ist. Für die Benzylform ist also nur die Struktur A möglich. Von den zwei möglichen Benzylidenstrukturen B und C halten wir Struktur B für wahrscheinlicher, und zwar wegen des hohen δ-Wertes des Protons der Amidgruppe, der durch die Nachbarschaft der C=N-Gruppierung bedingt sein kann. Im Falle der Hydrazide von Typ 2 lag die chemische Verschiebung des der Carbonylgruppe benachbarten Hydrazid-Protons im Bereich von 9,3 bis 10,16 ppm [10].



Beschreibung der Versuche

Die IR-Messungen wurden mit dem IR-Spektrophotometer UR-20 (VEB Carl Zeiss, Jena), die NMR-Messungen mit dem NMR-Spektrometer Varian T-60 bei Zimmertemperatur durchgeführt.

372

Tabelle 1
IR- und NMR-Spektren der Verbindungen 3a, j, k, l

IR- und NMR-Spektren der Verbindungen 3a,j, l, l

IR-Spektren [cm ⁻¹]												Zuordnung
3j			3k			3l			3a			
Nujol	CHCl ₃	DMSO	Nujol	CHCl ₃	DMSO	Nujol	CHCl ₃	DMSO	Nujol	CHCl ₃	DMSO	
	3412			3380			3374			3370		^ν _{N-H}
1660	1685	1680	1660	1675	1685	1666	1670	1682	1661	1670	1680	Amid I ^ν _{C=O}
1250			1214, 1275		1210	1244			1250			Amid III ^ν _{C-N} + ^δ _{N-H}
720			710	695		710			708			Amid V
613	610								610			Amid IV ^δ _{O-C-N}
600	600		604			600						Amid VI ^γ _{C=O}

NMR Spektren (δ-Werte, ppm)												
3j			3k			3l			3a			
CDCl ₃	DMSO		CDCl ₃	DMSO		DMSO			DMSO			
2,04 (3H)						3,66 (2,3H)						3-Methyl
3,83 (3H)						3,82 (0,7H)						O Methyl
			4,29 (2H)	4,12 (1,6H)		4,15 (1,6H)			4,23 (1,7H)			-CH ₂ -
6,47 (1H)	6,13 (1H)			6,28 (0,2H)		6,41 (0,2H)			6,38 (0,1H)			=CH-
7,00 (2H)	6,90 (2H)		7,23-8,3 (10H)			6,75-8,0 (9H)			7,2-8,1 (9H)			aromatische Protonen
7,27 (2H)	7,80 (2H)			7,1-8,0(10H)								-NH-
8,94 (1H)	9,12 (1H)					9,43 (0,3H)						-CONH-N=N
	10,82 (1H)			11,08 (0,2H)		11,10 (0,3H)						

378

Tabelle 2
Hydrazide von substituierten α -Acylamino-acrylsäuren 2a-i

Nr.	F. (°C)	Ausbeute: (% d. Th.)	Summenformel	Analysen:		Ber. Gef.
				C	H	N
2a	185-188	93	$C_{16}H_{14}O_2N_3Cl$	60,86	4,46	13,30
				60,58	4,48	13,06
2b	192-194	89	$C_{17}H_{15}O_4N_3$	62,76	4,65	12,92
				62,95	4,87	13,02
2c	174-176	76	$C_{16}H_{14}O_4N_4$	58,89	4,32	17,17
				58,82	4,23	17,04
2d	182-184	78	$C_{16}H_{14}O_4N_4$	58,89	4,32	17,17
				59,04	4,58	17,32
2e	186-189	89	$C_{16}H_{17}O_2N_3$	70,34	5,58	13,67
				70,42	5,85	13,56
2f	196-199	61	$C_{16}H_{14}O_4N_4$	58,89	4,32	17,17
				59,18	4,52	17,16
2g	185-187	65	$C_{17}H_{16}O_3N_4$	57,30	4,53	15,72
				57,15	4,35	15,75
2h	190-192	58	$C_{18}H_{20}O_4N_4$	60,66	5,66	15,72
				60,92	5,68	15,62
2i	215-218	54	$C_{19}H_{20}O_4N_4$	61,94	5,47	15,21
				61,68	5,72	14,96

Hydrazide von substituierten α -Acylamino-acrylsäuren 2a-i (s. Tab. 2)

Zur Suspension von 35,0 mMol feingepulvertem Azlacton¹⁾ in 50 ml kaltem Methanol werden unter Rühren bei Raumtemperatur 8 ml (Überschuß) 90proz. Hydrazinhydrat zugegeben. Im Falle der Stoffe 1a und 1d löst sich das Azlacton sofort unter gleichzeitigem Entstehen des Hydrazids, bei 1e, f verläuft die Reaktion binnen 3 Min. und bei 1b, c, f, g und h beträgt die Reaktionszeit 24 Std. Die Hydrazide, die weißgelbe Blättchen bilden, werden abgesaugt, mehrmals mit kaltem Wasser nachgewaschen und getrocknet. 2h bildet ein Monohydrat. 2d wurde aus Äthanol, die übrigen aus Wasser umkristallisiert.

3,5-Disubstituierte 6-Hydroxy-1,2,4-triazine 3a-i (s. Tab. 3)

20 mMol Hydrazid werden mit 50 ml (Überschuß) nNaOH 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Behandeln der Lösung mit Aktivkohle und Abkühlen (manchmal wird ein schwerlösliches Na-Salz des Triazins ausgeschieden) wird die Lösung mit konz. HCl auf pH 2 angesäuert. In allen Fällen scheidet sich sofort ein Stoff aus, der abgesaugt und mehrmals

¹⁾ Die eingesetzten Azlactone sind in der Literatur beschrieben: 1a [13], 1b [14], 1c [15], 1d [16], 1e [17], 1f, g [18] und 1h, i [19].

120
379

mit kaltem Wasser gewaschen wird. Der Stoff 3h bildet ein Monohydrat. 3d, h und i wurden aus viel Wasser, 3a aus Äthanol und 3b, c, e, f und g aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Die Stoffe bilden gelbe Kriställchen.

Tabelle 3
3,5-Disubstituierte 6-Hydroxy-1,2,4-triazine 3a—i

Nr.	F. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)	Summenformel	Analysen:		Ber. Gef.
				C	H	N
3a	225—227	72	C ₁₆ H ₁₂ ON ₃ Cl	64,53	4,06	14,11
				64,60	4,30	14,31
3b	185—187	84	C ₁₇ H ₁₃ O ₂ N ₃	66,44	4,26	13,68
				66,49	4,39	13,61
3c	195—197	45	C ₁₆ H ₁₂ O ₂ N ₄	62,33	3,92	18,18
				62,23	4,21	17,87
3d	205—208	82	C ₁₆ H ₁₂ O ₂ N ₄	62,33	3,92	18,18
				62,12	4,17	17,91
3e	131—133	81	C ₁₈ H ₁₅ ON ₃	74,72	5,23	14,53
				74,58	5,48	14,82
3f	223—225	67	C ₁₆ H ₁₂ O ₂ N ₄	62,33	3,92	18,18
				62,48	3,74	18,03
3g	197—199	54	C ₁₇ H ₁₄ O ₂ N ₄	60,35	4,17	16,56
				60,28	4,09	16,26
3h	214—216	58	C ₁₈ H ₁₆ O ₂ N ₄	63,89	5,36	16,56
				64,17	5,58	16,41
3i	172—175	87	C ₁₉ H ₁₆ O ₂ N ₄	65,13	5,18	15,99
				64,81	5,40	15,75

Literaturverzeichnis

[1] H. T. CLARKE, J. R. JOHNSON u. R. ROBINSON, Chemistry of Penicillin, Princeton 1949, p. 736.
[2] K. NÁLEPA u. J. SLOVKA, M. Chem. 98, 412 (1967).
[3] F. H. STODOLA, J. org. Chemistry 18, 757 (1948).
[4] E. I. BUDOVSKIJ, Ž. obšč. Chim. 30, 2569 (1960); C. A. 55, 12 390i (1961).
[5] K. F. JENNINGS, J. chem. Soc. [London] 1967, 1512.
[6] C. BODEA u. I. OPREAN, Rev. roum. Chim. 13, 1647 (1958).
[7] C. BODEA, I. OPREAN u. V. FARCASAN, Rev. roum. Chim. 14, 673 (1969).
[8] K. NÁLEPA, Mh. Chem. 98, 1230 (1967).
[9] K. NÁLEPA, Acta Univ. Palackianae Olomucensis (im Druck).
[10] K. NÁLEPA u. V. BEKÁREK, Mh. Chem. 100, 2004 (1969).
[11] L. KNORR u. P. DUDEN, Ber. dtseh. chem. Ges. 25, 769 (1892).
[12] R. ROTHENBURG, Ber. dtseh. chem. Ges. 26, 2972 (1893).
[13] E. L. BENNET u. E. HOERGER, J. Amer. chem. Soc. 74, 5975 (1952).

13
380

- [14] H. DECKER u. W. KROPP, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 1188 (1908).
- [15] R. L. DOUGLAS u. J. M. GULLAND, J. chem. Soc. [London] 1931, 2902; C. 1932, 532.
- [16] I. A. REDKIN u. M. M. ŠEMJAKIN, Ž. obšč. Chim. 11, 1175 (1949).
- [17] E. MATTER, Liebigs Ann. Chem. 337, 273 (1904).
- [18] D. A. BASSI, V. DEULOFEU u. F. A. F. ORTEGA, J. Amer. chem. Soc. 75, 171 (1953).
- [19] M. VANGHELOVICI, I. LUPSA, C. BILEGAN u. A. MUSTE, Studii cercetari Stiint, Ser. Stiinte Chim. 7, 295 (1960); C. A. 1961, 23 491i.

Bei der Redaktion eingegangen am 1. März 1972.

Anschr. d. Verf.: Dr. K. NÁLEPA, Dipl.-Ing. VOJTĚCH BEKÁREK, C. Sc. und
Doz. Dr. JAN SLOVKA, C. Sc., Abteilung für organische Chemie und Bio-
chemie des Instituts für analytische und organische Chemie der Palacký
Universität, Olomouc, Leninova 8, ČSSR.