

Heterocyclen, 67. Mitt.: Darstellung und Charakterisierung einiger 2-(2-Aryl-thiazol-4-yl)-3-hydroxy-chromone¹⁾

Ioan Simiti, Valentin Zaharia, Sorin Mager, Mihai Horn und Tiberiu Köteles-Popa

Universität für Medizin und Pharmazie, Fakultät für Pharmazie, Laboratorium für Organische Chemie, V. Babes-Str. 41, 3400 Cluj-Napoca, Rumänien

Eingegangen am 9. Oktober 1990

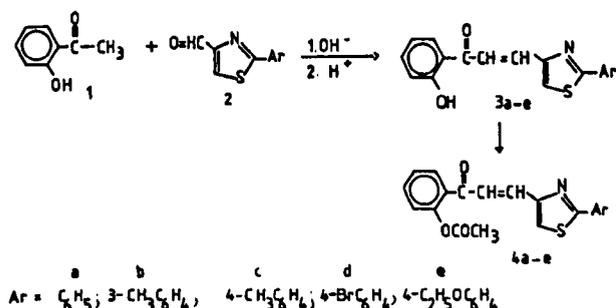
Bei der Kondensation des *o*-Hydroxyacetophenons (1) mit einer Reihe von 2-Aryl-4-formyl-thiazolen 2 wurden die zugehörigen Heterochalone 3 erhalten. Ihre Epoxydierung mit anschließender Cyclisierung und Oxidation liefert die 2-(2-Aryl-thiazol-4-yl)-3-hydroxy-chromone 5.

Heterocycles, LXVII: Synthesis and Characterization of Some 2-(2-Aryl-thiazol-4-yl)-3-hydroxy-chromones

By condensation of *o*-hydroxyacetophenone (1) with some 2-aryl-4-formyl-thiazoles 2 several heterochalcones 3 were obtained. Their epoxidation, followed by cyclization and oxidation lead to the 2-(2-aryl-thiazol-4-yl)-3-hydroxy-chromones 5.

In einer vorhergehenden Arbeit haben wir uns mit der Kondensation einiger früher von uns erhaltenen Thiazolaldehyde^{1,2)} mit einer Reihe von 4-R-Acetophenonen befaßt, wobei Verbindungen erhalten wurden, die wir als "Heterochalone" bezeichneten³⁾. Nachdem diese Verbindungen antibakterielle und fungizide Wirkung aufweisen⁴⁾, schien es von Interesse, unsere Untersuchungen auf diesem Gebiet fortzusetzen.

In der Folge haben wir die Kondensation von *o*-Hydroxyacetophenon mit 2-Aryl-4-formyl-thiazolen unter basischer Katalyse untersucht (Schema 1).



Schema 1

In allen Fällen erzielten wir gute Ergebnisse. Die durch unterschiedliche Aryl-Substituenten bewirkten Ausbeuteveränderungen sind ohne Bedeutung; vermutlich ist die Entfernung der Substituenten vom Reaktionszentrum zu groß, um einen merklichen Einfluß auf den Reaktionsablauf auszuüben.

Die erhaltenen 1-Oxo-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(2-aryl-thiazol-4-yl)-prop-2-ene 3 weisen alle charakteristischen Merkmale der im Molekül enthaltenen funktionellen Gruppen auf. Die IR- und ¹H-NMR-Spektren bestätigen die Strukturen.

Im IR-Spektrum der Verbindung 3a erscheint die charakteristische CO-Bande sowie eine der phenolischen OH-Gruppe entsprechenden Bande; letztere fehlt im IR-Spektrum der acetylierten Verbindung 4a. Im Spektrum von 4a erkennt man die beiden Carbonylgruppen des Moleküls.

Im ¹H-NMR-Spektrum kann man das H_a-Proton des Thiazolrings (s; δ = 7.90 ppm) sowie die Kopplung der beiden Vinyl-Protonen H_b und H_c (δ_b = 7.80 ppm bzw. δ_c = 6.89 ppm) erkennen, J = 9 Hz läßt auf eine Z-Konfiguration der Doppelbindung schließen (Abb. 1).

¹⁾ Vorgetragen beim Nationalen Kongress für Pharmazie, Bukarest, 28.-30. Sept. 1989.

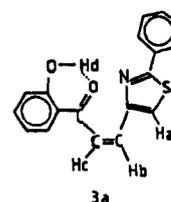
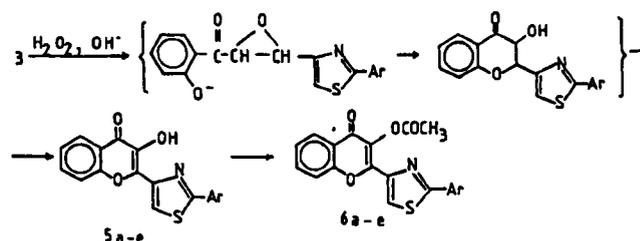


Abbildung 1

Die starke Entschirmung des phenolischen Protons H_d (δ = 12.7 ppm) weist auf eine intramolekulare H-Brücke hin⁵⁾. Durch Acetylierung der phenolischen OH-Gruppe wird deren Absorption im ¹H-NMR-Spektrum durch jene der Acetylgruppe bei δ = 2.17 ppm ersetzt.

Ausgehend von der Beobachtung Hiroshis und Mitarb.^{6,7)}, daß man aus *o*-Hydroxychalconen und Wasserstoffperoxyd 3-Hydroxyflavan-4-one erhält, studierten wir das Verhalten der Verbindungen 3 gegenüber H₂O₂ in basischem Milieu. Im Gegensatz zu den erwähnten Beobachtungen erhielten wir die 3-Hydroxychromone 5 (Schema 2).



Schema 2

Die Bildung von 3-Hydroxychromone anstelle der Chromanone wurde durch Massenspektrometrie und ¹H-NMR-Spektren bestätigt: M⁺ bei m/z 321 von Verbindung 5a entspricht einem 3-Hydroxychromon; charakteristische Fragmente der beiden heterocyclischen Ringe konnten ebenfalls nachgewiesen werden (s. Experim. Teil). Im ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung 5a kann man nur aromatische Protonen erkennen (z.B. das Proton des Thiazolrings bei δ = 7.98 ppm); das Fehlen von Signalen für aliphatische Protonen spricht für eine Doppelbindung in 2,3-Stellung. Das IR-Spektrum der Verbindung 5a zeigt die charakteristischen Banden der Carbonylgruppe und der OH-Gruppe an C-3.

Wird die Oxidation von **3** mit genau 1 mol H_2O_2 durchgeführt, so erhält man gleichfalls die 3-Hydroxychromone **5**, ein Hydroxychroman konnten wir auch hier nicht isolieren.

Analog zu Verbindung **4** sind im IR-Spektrum der acetylierten Hydroxychromone **6a** die charakteristischen OH-Banden verschwunden; gleichzeitig treten bei 1630 und 1760 cm^{-1} typische Banden der beiden Carbonylgruppen auf. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der acetylierten Verbindung **6a** erkennt man das Signal der Acetylgruppe bei $\delta = 2.31$ ppm. Verbindung **6a** weist im Massenspektrum, nach Keteneeliminierung (m/z 42), ein Fragmentierungsverhalten analog zu **5a** auf.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Specord 75 IR, Carl Zeiss Jena (KBr).- Massenspektren: MAT 311 bei 70eV.- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: TESLA-BS-487C 80 MHz Gerät in CDCl_3 .- Schmelzpunkte: nicht korrigiert.

1-Oxo-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(2-phenyl-thiazol-4-yl)-prop-2-ene(3a)

0.56 g (0.03 mol) **2** und 0.40 ml (0.03 mol) **1** werden in 20 ml Ethanol gelöst. Unter Rühren und Kühlen fügt man tropfenweise 1.55 g KOH in 1.55 g Wasser hinzu. Nach 24 h wird das Volumen des Ansatzes mit Wasser verdoppelt und die Reaktionsmischung mit CH_3COOH oder HCl neutralisiert. Die ausgefallene Substanz wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 148-149°C.- $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (307.4).- IR: 1630 (CO), 3100 (CH) und 3400 cm^{-1} (OH).- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.90 (Thiazolproton), 7.80 und 6.89 (Vinylprotonen), 12.7 (Phenolproton).

Analog wurden **3b-e** erhalten (Tab. 1), die alle aus Ethanol umkristallisiert wurden.

Tab. 1:

Verbindung	Ar	Ausb. %	Schmp. °C	Summenformel Molmasse	$\frac{N}{\text{Ber.}}$ Gef.
3a	C_6H_5	82	148-9	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ 307.4	4.56 4.60
3b	$3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	79	105-7	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ 321.4	4.36 4.81
3c	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	77	153-5	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ 321.4	4.36 4.37
3d	$4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$	81	168-70	$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2\text{S}$ 386.3	3.62 3.51
3e	$4\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$	75	133-5	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ 351.4	3.98 4.01

1-Oxo-1-(2-acetoxyphenyl)-3-(2-aryl-thiazol-4-yl)-prop-2-ene(4a)

0.1 g **3a** werden 2 h mit 1.5 ml Essigsäureanhydrid gekocht, in Wasser gegossen und bis zur Erstarrung des Acetylderivates gerührt. Es wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 88°C.- $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ (349.4) Ber. N 4.00 Gef. 4.41.- IR: 1620 und 1740 cm^{-1} (CO-Keton und Ester).- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.17 (CH_3CO).

In analoger Weise wurden **4b-e** dargestellt (Tab. 2).

2-(2-Phenyl-thiazol-4-yl)-3-hydroxychromon(5a)

0.38 g (≈ 1 mmol) **3a** werden in 40 ml Methanol gelöst. Dann werden 0.022 g NaOH in 1 ml Wasser und 0.22 ml 33 proz. H_2O_2 hinzugefügt. Nach 30 min Rühren wird das Gemisch 24 h stehengelassen, wobei sich die Lösung entfärbt. Der Ansatz wird filtriert, das Volumen mit Wasser verdoppelt und die Reaktionsmischung mit CH_3COOH neutralisiert. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 223-225°C.- $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (321.4) Ber. N 4.36 Gef. 4.50.- IR: 1620 (CO), 3060

Tab. 2:

Verbindung	Ar	Ausb. %	Schmp. °C (Lösungsmittel)	Summenformel Molmasse	$\frac{N}{\text{Ber.}}$ Gef.
4a	C_6H_5	85	88 (Ethanol)	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ 349.4	4.00 4.41
4b	$3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	79	85 (Essigsäure)	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ 363.4	3.85 3.73
4c	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	80	99-101 (Ethanol)	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ 363.4	3.85 3.80
4d	$4\text{-BrC}_6\text{H}_4$	82	124 (Ethanol)	$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3\text{S}$ 442.3	3.17 3.51
4e	$4\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$	82	79-81 (Ethanol)	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ 393.5	3.56 3.83

(CH) und 3400 cm^{-1} (OH).- MS: m/z 321; 293; 264; 218; 201; 190; 162; 140; 93.- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.98 (Thiazolproton).

Analog wurden **5b-e** erhalten (Tab. 3).

Tab. 3:

Verbindung	Ar	Ausb. %	Schmp. °C (Lösungsmittel)	Summenformel Molmasse	$\frac{N}{\text{Ber.}}$ Gef.
5a	C_6H_5	71	223-5 (Methanol)	$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ 321.4	4.36 4.50
5b	$3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	65	241-3 (Ethanol)	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ 335.5	4.17 4.14
5c	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	68	247-9 (Ethanol)	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ 335.5	4.17 4.26
5d	$4\text{-BrC}_6\text{H}_4$	70	269-71 (Ethanol + Essigsäure)	$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3\text{S}$ 400.2	3.49 3.76
5e	$4\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$	65	216 (Essigsäure)	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ 365.4	3.83 3.92

2-(2-Phenyl-thiazol-4-yl)-3-acetoxychromon(6a)

0.1 g **5a** werden 10 min mit 1.5 ml Essigsäureanhydrid gekocht, in Wasser gegossen und gerührt, bis die Acetylverbindung ausfällt. Es wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 189-191°C.- $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ (363.4) Ber. N 3.85 Gef. 3.90.- IR: 1630, 1760 (CO-Keton und Ester) und 3080 cm^{-1} (CH).- MS: m/z 363; 321; 293; 264; 218; 201; 190; 162; 104; 93; $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.31 (s; 3H, $\text{H}_3\text{C-CO}$).

Analog wurden **6b-e** erhalten (Tab. 4), alle wurden aus Ethanol umkristallisiert.

Tab. 4:

Verbindung	Ar	Ausb. %	Schmp. °C	Summenformel Molmasse	$\frac{N}{\text{Ber.}}$ Gef.
6a	C_6H_5	75	189-91	$\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 363.4	3.85 3.90
6b	$3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	68	146	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ 377.4	3.71 4.05
6c	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	64	194	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ 377.4	3.71 3.92
6d	$4\text{-BrC}_6\text{H}_4$	75	200-202	$\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4\text{S}$ 428.3	3.27 3.33
6e	$4\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$	68	186-7	$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ 407.4	3.44 3.69

Literatur

- 1 A. Silberg, I. Simiti und H. Mantsch, *Chem. Ber.* **94**, 2887 (1961).
- 2 I. Simiti und M. Farkas, *Bull. Soc. Chim. France* **9**, 3862 (1968).
- 3 I. Simiti, V. Zaharia, M. Coman, H. Demian und A. Muresan, *Pharmazie* **43**, 82 (1988).
- 4 V. Chiorean, V. Zaharia und A. Ivanof, Mitteilung bei der Vereinigung der Gesellschaften für medizinische Wissenschaften, Sektion Pharmazie (USSM), Cluj-Napoca am 22. April 1988.
- 5 L.M. Jackman und S. Sternhell, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, 2nd Edition, Pergamon Press, 103 (1969).
- 6 T. Hiroshi, K. Yumiko, F. Lin und O. Masayuki, *Heterocycles* **24**, 1099 (1986).
- 7 T. Hiroshi, K. Yumiko, F. Lin, L. Shaoshun und O. Masayuki, *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 4597 (1986). [Ph922]