

Heterocyclen, 69. Mitt.:

Das Verhalten einiger *ortho*-Hydroxyheterochalcone unter der Einwirkung von HydrazinenHeterocyclic Compounds, LXIX: Reaction of *o*-Hydroxyheterochalcones with Hydrazines

Sorin Mager, Valentin Zaharia, Mihai Horn und Ioan Simiti*

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

Eingegangen am 29. Januar 1992, revidierte Fassung am 2. April 1992

Die bei der Kondensierung von Heterochalconen mit einer Reihe von Hydrazinen erhaltenen Ergebnisse¹⁾ bestimmen uns, die Reaktivität einiger früher dargestellter 1-Oxo-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(2-aryl-thiazol-4-yl)-prop-2-ene **1** und 1-Oxo-1-(2-acetoxyphenyl)-3-(2-aryl-thiazol-4-yl)-prop-2-ene **2**²⁾ gegenüber verschiedenen Hydrazinkomponenten zu untersuchen sowie den Einfluß der phenolischen OH-Gruppe auf die Reaktion zu studieren; dabei gelang es, Verbindungen vom Chroman-4-ontyp oder Pyrazolintyp zu erhalten.

Für die durch Kochen von *ortho*-Hydroxyheterochalconen **1** mit Phenylhydrazin in essigsäurem Milieu erhaltenen Verbindungen wird in Anbetracht der fehlenden phenolischen OH-Reaktivität und auf Grund von spektralen Daten eine Chroman-4-on Struktur vorgeschlagen (Schema 1).

Das Gelingen der Umsetzung hängt von der Phenylhydrazinkonzentration ab, die nötige Menge beträgt 2 Mol. Desgleichen ist zu erwähnen, daß man aus den Acetylderivaten **2**²⁾ unter den gleichen Reaktionsbedingungen ebenfalls Verbindung **3** erhält.

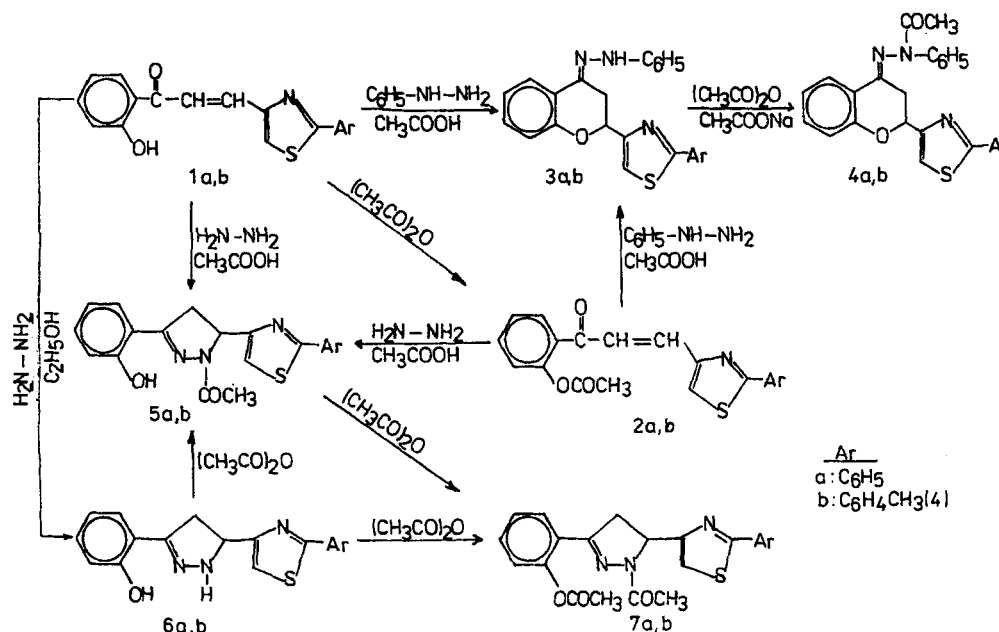
Durch Kochen der Verbindung **3a** mit Essigsäureanhydrid erhält man die entspr. Acetylderivate **4a** (Schema 1).

Das Massenspektrum der Verbindung **3a** weist neben dem Molekülion ($m/z = 397$) eine Reihe von Fragmentationen auf, die die Chromanstruktur bestätigen ($m/z = 381$; 278; 265; 237; 131); daneben treten Fragmentationen des Phenylhydrazinrestes ($m/z = 91$) sowie des Thiazolrings ($m/z = 104$) auf. Im IR-Spektrum des *N*-Acetylderivates **4a** verschwindet die $\bar{\nu}_{NH}$ Bande, und es erscheint die charakteristische $\bar{\nu}_{CO}$ Bande der Amidgruppe. Die ¹H-NMR Daten befürworten desgleichen die Struktur **3a**; die für eine antiperiplanare Anordnung der H_b und H_c Atome zu erwartende große Kopplungskonstante $J_{H_b, H_c} = 12$ Hz macht für **3a** die Konformation I am wahrscheinlichsten (Abb. 1).

Das Teilspektrum der H_a, H_b und H_c Protonen läßt ein ABX-Kopplungsmuster erkennen (Abb. 2) und liefert einen überzeugenden Beweis für den Strukturvorschlag.

Anhand von Dreiding Molekülmodellen kann man die relative Lage der H_a- und H_b-Signale im ¹H-NMR-Spektrum abschätzen. Die freie Drehung um die Bindungen, an welchen der Benzol- und Thiazolring beteiligt sind,

Schema 1



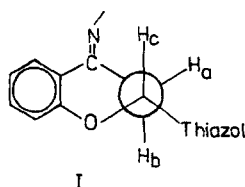


Abb. 1

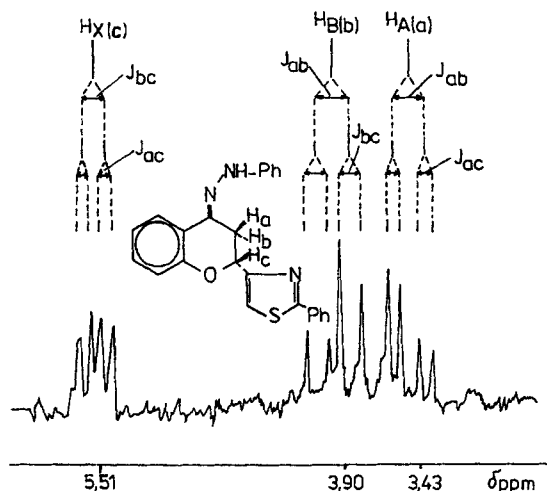


Abb. 2

bringt diese in räumliche Nachbarschaft zu den H_b -Protonen, was zu einer zusätzlichen Entschirmung von H_b im Vergleich zu H_a führt. Bei $\delta = 10.70$ ppm befindet sich, im Einklang mit Literaturdaten³⁾ das Signal des am stärksten entschirmten Protons der $=N-NH$ -Gruppe.

Durch Behandeln der *ortho*-Hydroxyheterochalone **1** mit Hydrazinhydrat erhält man unter den erwähnten Bedingungen Verbindungen, die typische phenolische OH-Reaktivität aufweisen und denen eine Pyrazolinstruktur **5** zugeordnet wird (Schema 1). Parallel zum Ringschluß wird auch die NH-Gruppe acetyliert. Es sei bemerkt, daß die Reaktion auch mit 1 Mol Hydrazinhydrat diesen Weg einschlägt, im Gegensatz zur Kondensation mit Phenylhydrazin. Wird zur Vermeidung des acetylierenden Milieus die Reaktion in Ethanol durchgeführt, so erhält man nichtacetylierte Pyrazoline, welche durch Kochen in Essigsäureanhydrid in wenigen Minuten die entspr. N-acetylierten Verbindungen **5a** liefern. Durch längeres Kochen der N-Acetylverbindungen **5** mit Essigsäureanhydrid gewinnt man die Diacetylderivate **7**, welche auch aus den Verbindungen **6** zugänglich sind.

Im 1H -NMR Spektrum des Pyrazolins **5a** erkennt man bei $\delta = 10.10$ ppm das stark entschirmte Signal der an einer intramolekularen H-Brückenbindung beteiligten phenolischen OH-Gruppe. Die Spektrenanalyse des $-CH_2-CH<$ Teilstückes der Pyrazolinverbindung ist entscheidend für die Aufklärung der intramolekularen Kondensationsreaktion des Hydrazones. Der kleine Unterschied in der chemischen Verschiebung der Protonen H_a ($\delta = 3.64$ ppm) und H_b ($\delta = 3.66$ ppm) ist der entschirmenden Wirkung des Thiazolrings auf H_b zuzuschreiben. Als Folge dieses geringen Unterschiedes gelingt es nicht, eine Kopplung zwischen H_a und H_b nachzuweisen, so daß man im 1H -NMR-Spektrum (Abb. 3) nur zwei Kopplungskonstanten ($J_{ac} = 6$ Hz und $J_{bc} = 10$ Hz) bemerkt.

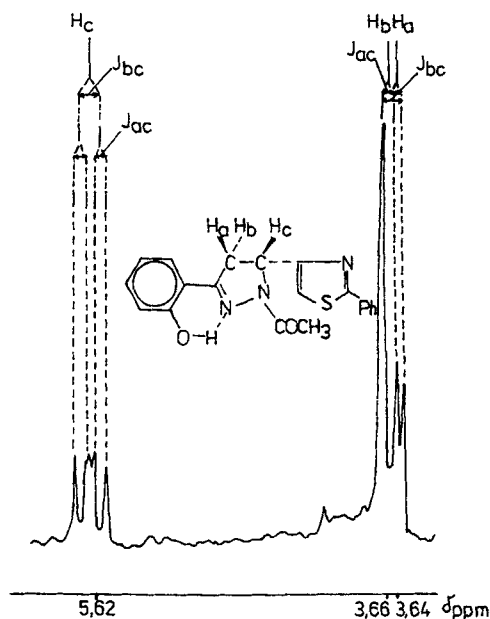


Abb. 3

Der eindeutige Unterschied zwischen dem 1H -NMR Teilspektrum der Protonen H_a und H_b (Abb. 2 und 3) erlaubt eine klare Unterscheidung der intramolekularen Kondensationsreaktion, welche zu einem Chroman- bzw. Pyrazolingerüst führen kann. Im 1H -NMR Spektrum der Diacetylverbindung **7a** ist das Signal des phenolischen OH-Protons bei $\delta = 10.10$ ppm verschwunden, das Signal der O-CO-CH₃-Gruppe bei $\delta = 2.30$ ppm und das der N-CO-CH₃ Gruppe treten auf. Durch die Acetylierung wird die intramolekulare H-Brückenbindung aufgehoben, was die freie Drehbarkeit der Phenylgruppe zur Folge hat. Im Diacetylderivat haben die Protonen H_a und H_b praktisch die gleiche Umgebung, wodurch das $-CH_2-CH<$ Inkrement des Pyrazolinerings als ein charakteristisches Dublett-Triplett erscheint.

Wie aus dem dargelegten Material ersichtlich ist, wird die Bildung der Chroman- bzw. Pyrazolinderivate von den Ausgangsverbindungen, den Reaktionsbedingungen und vor allem den sterischen Verhältnissen in den Zwischenprodukten bestimmt.

Experimenteller Teil

IR Spektren: Specord 75 IR, Carl Zeiss Jena (KBr);- Massenspektren: MAT 311 bei 70 eV.- 1H -NMR-Spektren: TESLA - BS - 487C 80 MHz Gerät in CDCl₃.- Schmelzpunkte: nicht korrigiert.

4-Phenylhydrazono-2-(2-phenyl-thiazol-4-yl)-chroman (**3a**)

0.31 g **1a** (1 mMol) werden in der Wärme in 5 ml Essigsäure gelöst und mit 0.22 ml Phenylhydrazin (0.002 Mol) 10 h gekocht. Die Lösung wird abgekühlt, die ausgefallene Verbindung abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 131-2 °C.- Ausb. 67%. C₂₄H₁₉N₃OS (397.5) Ber. N 10.6 Gef. 10.5.- MS: (*m/z*) 397; 381; 278; 265; 237; 131; 104; 91.- 1H -NMR: δ (ppm) = 3.43 (H_a), 3.90 (H_b), 5.51 (H_c), 7.80 (Thiazol-H), 10.70 (Hydrazin-H).

2-[2-(4-Methylphenyl)-thiazol-4-yl]-4-phenylhydrazono-chroman (**3b**)

Analog zu **3a**. Schmp. 137-8 °C.- Ausb. 58%. C₂₅H₂₁N₃OS (411.5) Ber. N 10.2 Gef. 10.1.

4-(N-Acetyl-N-phenyl)-hydrazono-2-(2-phenyl-thiazol-4-yl)-chroman (4a)

0.1 g **3a** werden 4 h mit 1.5 ml Essigsäureanhydrid gekocht, das einige Kristalle Natriumacetat enthält. Man gießt unter Rühren auf Wasser, filtriert und kristallisiert aus Ethanol um. Schmp. 133-5 °C.- Ausb. 72%.- $C_{26}H_{21}N_3O_2S$ (439.5) Ber. N 9.6 Gef. 9.7.- IR: 1730 cm^{-1} (CO Amid).- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.25 (Acetyl-H).

4-(N-Acetyl-N-phenyl)-hydrazono-2-[2-(4-methylphenyl)-thiazol-4-yl]-chroman (4b)

Analog zu **4a**. Schmp. 129-31 °C.- Ausb. 64%.- $C_{27}H_{23}N_3O_2S$ (453.6) Ber. N 9.3 Gef. 9.2.

1-Acetyl-3-(2-hydroxyphenyl)-5-(2-phenyl-thiazol-4-yl)- Δ_2 -pyrazolin (5a)

A. 0.31 g **1a** (1 mMol) werden in der Wärme in 5 ml Essigsäure gelöst. Man fügt 0.11 ml 100proz. Hydrazinhydrat hinzu (2 mMol) und kocht 10 h. Nach Abkühlen und Filtrieren wird aus wäßrigem Ethanol umkristallisiert. Schmp. 169-71 °C.- Ausb. 64%.- $C_{20}H_{17}N_3O_2S$ (363.4) Ber. N 11.6 Gef. 11.4.- IR: 1615 (C=N), 1650 (CO Amid) und 3400 cm^{-1} (OH).- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 3.64 (H_a), 3.66 (H_b), 5.62 (H_c), 2.26 (Acetyl-H) und 10.10 (Phenol-H).

B. 0.1 g **6a** werden 10 min mit 1.5 ml Essigsäureanhydrid gekocht, auf Wasser gegossen, filtriert und aus wäßrigem Ethanol umkristallisiert. Schmp. 167-70 °C.- Ausb. 70%.

1-Acetyl-3-(2-hydroxy-phenyl)-5-[2-(4-methylphenyl)-thiazol-4-yl]- Δ_2 -pyrazolin (5b)

Analog zu **5a**. Schmp. 203-4 °C.- Ausb. 60%.- $C_{21}H_{19}N_3O_2S$ (377.5) Ber. N 11.1 Gef. 11.4.

1H-3-(2-Hydroxyphenyl)-5-(2-phenyl-thiazol-4-yl)- Δ_2 -pyrazolin (6a)

0.31 g **1a** (1 mMol) werden in der Wärme in 15 ml Ethanol gelöst und mit 0.11 ml 100proz. Hydrazinhydrat (2 mMol) 7 h gekocht. Beim

Abkühlen fällt eine Substanz aus, die man aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 152-3 °C.- Ausb. 58%.- $C_{18}H_{15}N_3OS$ (321.4) Ber. N 13.1 Gef. 13.2.

1-H-3-(2-Hydroxyphenyl)-5-[2-(4-methylphenyl)-thiazol-4-yl]- Δ_2 -pyrazolin (6b)

Analog zu **6a**. Schmp. 134-5 °C.- Ausb. 55%.- $C_{19}H_{17}N_3OS$ (335.4) Ber. N 12.5 Gef. 12.7.

3-(2-Acetoxyphenyl)-1-acetyl-5-(2-phenyl-thiazol-4-yl)- Δ_2 -pyrazolin (7a)

0.1 g **5a** oder **6a** werden 4 h mit 1.5 ml Essigsäureanhydrid gekocht. Dann wird auf Wasser gegossen, filtriert und aus wäßrigem Ethanol umkristallisiert. Schmp. 96-7 °C.- Ausb. 48%.- $C_{22}H_{19}N_3O_3S$ (405.5) Ber. N 10.4 Gef. 10.1.- IR: 1650 (CO Amid) und 1750 cm^{-1} (CO Ester).- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 3.61 (H_a), 5.69 (H_b) und 2.30 (O-Acetyl-H).

3-(2-Acetoxyphenyl)-1-acetyl-5-[2-(4-methylphenyl)-thiazol-4-yl]- Δ_2 -pyrazolin (7b)

Analog zu **7a**. Schmp. 124-6 °C.- Ausb. 42%.- $C_{23}H_{21}N_3O_3S$ (419.5) Ber. N 10.0 Gef. 10.3.

Literatur

- 1 I. Simiti, V. Zaharia, M. Coman, H. Demian und A. Mureşan, *Pharmazie* **43**, 82 (1988).
- 2 I. Simiti, V. Zaharia, S. Mager, M. Horn und T. Köteles-Popa, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **324**, 913 (1991).
- 3 L.M. Jackman und S. Sternhell, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, 2nd Edition, p. 103, Pergamon Press, 1969.

[KPh 584]