

F. Eiden und H. Haverland

Reaktionen von 3-Acylchromonen mit Phenylhydrazin

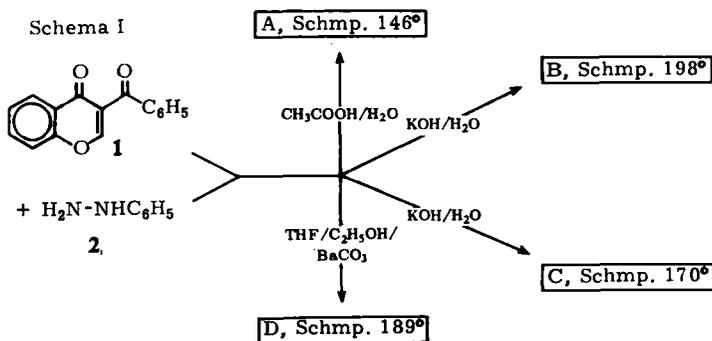
18. Mitt. über Untersuchungen an 4-Pyronen¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 6. März 1968)

3-Acylchromone (**1**, **13**) reagieren mit Phenylhydrazin zu Phenylhydrazonen (**4**, **7**, **14**) oder Pyrazol-Derivaten (**6**, **8**, **15**).
 3-Acylchromones (**1**, **13**) react with phenylhydrazine forming phenylhydrazones (**4**, **7**, **14**) or pyrazole-derivatives (**6**, **8**, **15**).

Wie wir fanden, lassen sich nach dem Umsetzen von 3-Benzoylchromon²⁾ (**1**) mit Phenylhydrazin (**2**), abhängig von Umsetzungsbedingungen, vier verschiedene, strukturisomere Reaktionsprodukte isolieren (Schema I). Die gefundenen Verbindungen sind kristallin, gelb (A und B) oder farblos (C und D) und besitzen die Summenformel $C_{22}H_{16}N_2O_2$.



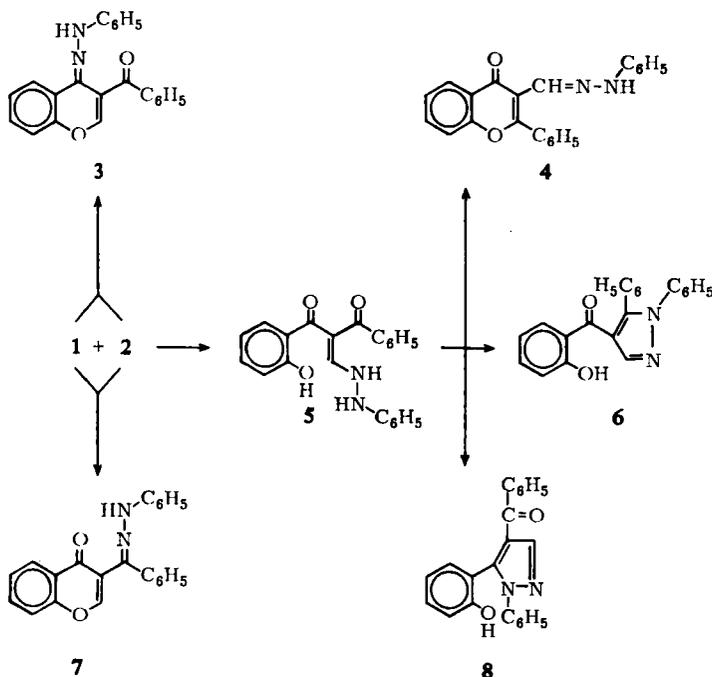
Der Summenformel der Verbindungen nach haben sich äquimolare Mengen Benzoylchromon und Phenylhydrazin unter Abspalten von Wasser umgesetzt. Folgende Reaktionswege sind denkbar (Schema II).

Die gelben Substanzen A und B zeigen in alkoholischer Lösung keine Eisenchlorid-Reaktion, die farblosen Verbindungen C und D geben unter gleichen Bedingungen rote Lösungen.

¹⁾ 17. Mitt. F. Eiden, H. Müller und G. Bachmann, Tetrahedron Letters 1968, 2903.

²⁾ F. Eiden und H. Haverland, Chem. Ber. 100, 2554 (1967).

Schema II



Für Substanz A sollte demnach eine Pyrazol-Formulierung nach **6** oder **8** weniger wahrscheinlich sein. Auch die Bildung des Phenylhydrazons **3** war nicht zu erwarten: Pyrone kondensieren erfahrungsgemäß nur in Ausnahmefällen mit Carbonyl-Reagenzien in 4-Stellung. Das UV-Spektrum der Verbindung A mit Maxima bei 335 und 265 nm zeigt bei bathochromer Verschiebung der Banden den gleichen Kurvenverlauf wie das Spektrum des Benzoylchromons (λ_{max} 295, 250 nm) und weist somit auf Formel **7** hin. Im IR-Spektrum fehlt die Benzoyl-Carbonylbande bei 1680/cm, eine starke Bande bei 1640/cm und eine geringe Absorption im NH-Bereich sprechen bei Annahme der Phenylhydrazonformeln **4** oder **7** für eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der NH-Gruppe und dem Pyron-carbonyl.

Das NMR-Spektrum paßt am besten zu einer Formulierung nach **7**: ein Singulett bei $\delta = 8,1$ ppm [1³] ist dem C-2-Proton des Chromonringes zuzuordnen⁴), ein bei 7,8 ppm [1⁴] auftretendes Doppeldoublett dem C-5-Proton, ein Multiplett bei 7,4 ppm [13] den übrigen aromatischen Protonen und ein Singulett bei 12 ppm [1] dem NH-Proton.

³) In eckigen Klammern die durch elektronische Integration erhaltenen Protonenzahlen.

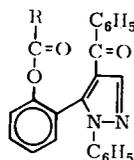
⁴) Vgl. A. Schönberg, K. Praefcke und J. Koltz, Chem. Ber. 99, 3076 (1966).

Substanz C kondensierte mit Hydroxylamin zum Oxim **11**, das mit Acetanhydrid in den Ester **12** überführt werden konnte. Beim Erhitzen von **12** i. Vak. spaltete Essigsäure unter Bildung des Benzisoxazolo-pyrazols **13** ab.

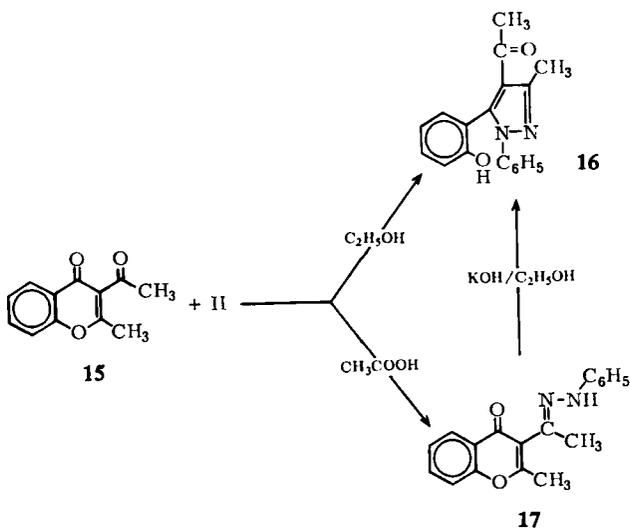
Für Substanz D schließlich bleibt dann die Pyrazolformel **8** übrig. Das IR-Spektrum paßt mit einer OH-Bande bei 3200/cm und einer C=O-Bande bei 1650/cm gut zu **8**. Die UV-Spektren der Pyrazol-Derivate **6** und **8** haben einen ähnlichen Kurvenverlauf (Maxima bei 261 und 253 nm), **6** unterscheidet sich jedoch von **8** durch eine Vorbande bei 335 nm.

D ließ sich mit Benzoylchlorid in Pyridin zum Benzoessäureester **14a** ($R = C_6H_5$; IR-Spektrum: C=O-Banden bei 1740 und 1670/cm), mit Acetanhydrid und Natriumacetat zum Essigsäureester **14b** ($R = CH_3$; C=O-Banden bei 1770 und 1655/cm) umsetzen.

Auch das NMR-Spektrum von D mit Signalen bei $\delta = 8,7$ ppm [1], 8,1 ppm [1] und 6,7—7,9 ppm [14] stimmt gut mit der Formel **8** überein.

**14**

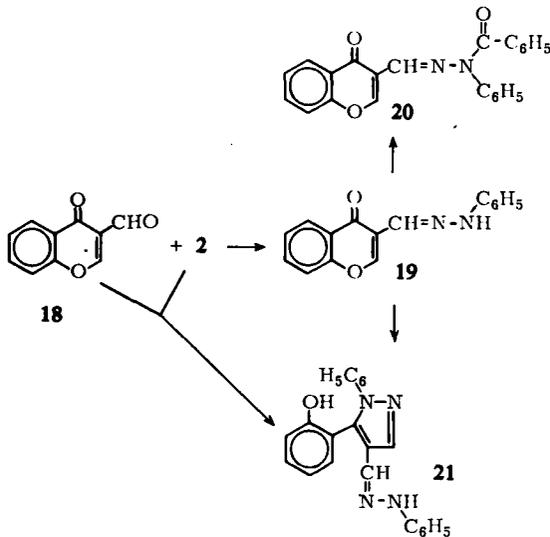
Die Pyrazolformeln **6** und **8** werden durch die Massenspektren der Verbindungen C und D gestützt: beim o-Hydroxybenzoyl-Derivat **6** (=C) werden Bruchstücke mit den Massenzahlen 220 und 247 registriert, die gut durch Abtrennen von Hydroxybenzoyl- bzw. Hydroxyphenylfragmenten erklärbar sind. Beim Benzoylpyrazol-Derivat **8** (=D) treten Peaks bei m/e 235 und 105 auf, passend zu einem Hydroxyphenylpyrazol- und einem von **8** abgespaltenen Benzoylrest.



Auch *Baker* und *Butt*⁵⁾ haben die Reaktion eines 3-Acylchromons, und zwar des 2-Methyl-3-acetylchromons **15**, mit Phenylhydrazin beschrieben. Dabei entstand in alkoholischer Lösung das Pyrazol **16**, in essigsaurer Lösung das Phenylhydrazon **17**; **16** kann aus **17** durch Einwirkung alkoholischer Kalilauge gebildet werden.

Wir haben auf dem von *Baker* beschriebenen Weg **16** hergestellt und das UV-Spektrum dieser Verbindung mit dem der Substanz D (= **8**) verglichen: die Spektren stimmen weitgehend überein (λ max. 253 und 258 nm).

Auch das aus ω -Formyl-*o*-hydroxy-acetophenon und *o*-Ameisensäureester darstellbare 3-Formylchromon⁶⁾ **18** reagierte mit Phenylhydrazin (**2**). Nach Erwärmen der Reaktionspartner in Äthanol ließ sich ein gelbes, kristallines Reaktionsprodukt **E** isolieren, das der Summenformel nach aus je einem Äquivalent **18** und **2** unter Wasserabspaltung entstanden sein mußte. Das IR-Spektrum zeigt eine scharfe NH-Bande bei 3280/cm sowie eine Carbonylbande bei 1640/cm. Die NH-Gruppe ließ sich mit Benzoylchlorid in Pyridin zum Säureamid umsetzen, dessen IR-Spektrum nun keine NH-Bande mehr zeigt, jedoch zusätzlich eine C=O-Bande bei 1660/cm. Verbindung **E** zeigte in alkoholischer Lösung keine Eisenchlorid-Reaktion. Die Eigenschaften von **E** und dem daraus gewonnenen Benzoessäureamid sprechen dafür, daß sich das 3-Formylchromon **18** zum Phenylhydrazon **19** umgesetzt hat und dieses dann zum Amid **20**.



⁵⁾ W. Baker und V. S. Butt, J. chem. Soc. (London) 1949, 2142.

⁶⁾ F. Eiden und H. Haverland, Arch. Pharmaz. 300, 806 (1967).

Wir ließen nun auf das Phenylhydrazon **19** in heißer Essigsäure wiederum Phenylhydrazin einwirken und erhielten ein gelbes, kristallines Reaktionsprodukt (**F**), das eine positive Eisenchlorid-Reaktion zeigte und im IR-Spektrum keine Carbonylbande aufwies. Diese Eigenschaften und die Summenformel von **F** passen gut zur Pyrazolformel **21**. Der Angriff des Phenylhydrazins auf das Phenylhydrazon **19** erfolgte demnach in 2-Stellung unter Ringöffnung und anschließendem erneuten Ringschluß zu **21**. Das Pyrazol-Derivat **21** ließ sich auch direkt aus **18** und Phenylhydrazin in heißer Essigsäure darstellen.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Opfer-Schaumgerät (nicht korr.); UV-Spektren: Spektralphotometer M4QII (Zeiss), in Methanol; IR-Spektren: Photometer 237 (Perkin-Elmer), in KBr; NMR-Spektren: A 60 (Varian), TMS als innerer Standard, in CDCl_3 ; Elementaranalysen: Analysenabteilung des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin und Fa. I. Beetz, Kronach/Ofr.; Mol.-Gew.-Bestimmungen: Dampfdruck-Osmometer Mechrolab und Knauer, Lösungsmittel jeweils angegeben.

3-Flavonaldehyd-phenylhydrazon (4)

Eine Lösung von 2,5 g (0,01 Mol) **1^a** in 75 ml 10proz. Kalilauge wurde mit 1,5 g (0,015 Mol) **2** versetzt und 5 Min. stehengelassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch in 150 ml 10proz. Salzsäure gegeben und 3 Std. stehengelassen. Nach dem Ausschütteln mit Methylenchlorid wurde das Lösungsmittel am Umlaufverdampfer i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Dioxan umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. 198°. Ausbeute 22% d. Th.

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (340,4)	Ber.: C 77,63	H 4,74	N 8,23
	Gef.: C 77,38	H 5,04	N 8,01

3-Flavonaldehyd-N-benzoyl-phenylhydrazon (9)

3,4 g (0,01 Mol) **4** und 1,4 g (0,01 Mol) Benzoylchlorid wurden in 50 ml Pyridin gelöst und 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde das Reaktionsgemisch in 200 ml 10proz. Salzsäure gegeben, die zuvor mit 50 g Eis und 10 ml Äthanol versetzt worden war. Es wurde dann mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit wenig Äther zur Kristallisation gebracht und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 196°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (444,5)	Ber.: C 78,37	H 4,54	N 6,30
	Gef.: C 78,50	H 4,38	N 6,25

3-Benzoylchromon-phenylhydrazon (7)

Eine Lösung von 2,5 g Benzoylchromon (0,01 Mol) in 50 ml Eisessig wurde mit 1,5 g Phenylhydrazin (0,15 Mol) versetzt und 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Es wurde sechs Tage stehengelassen, das Lösungsmittel dann i. Vak. entfernt und der kristalline Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 146°. Ausbeute 32% d. Th.

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	Ber.: C 77,63	H 4,74	N 8,23	Mol.-Gew.: 340,4
	Gef.: C 77,91	H 4,70	N 8,16	Mol.-Gew.: 336,4 (Aceton)

2,3-Diphenyl-4-o-hydroxybenzoyl-pyrazol (6)

Zu einer auf 50° erwärmten Lösung von 6,0 g Phenylhydrazin in 10proz. Kalilauge wurden 10,0 g **1** gegeben. Das Gemisch wurde 4 Std. gerührt und dann in 500 ml 15proz. Salzsäure, die 20 ml Äthanol und 150 g Eis enthält, gegeben. Der Niederschlag wurde aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 170°. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{22}H_{16}N_2O_2$	Ber.: C 77,63	H 4,74	N 8,23	Mol.-Gew.: 340,4
	Gef.: C 77,84	H 5,02	N 8,18	Mol.-Gew.: 340

(Massenspektrogramm)

2,3-Diphenyl-4-o-acetoxybenzoyl-pyrazol (10)

1,0 g **6** wurde in Acetanhydrid unter Zusatz von wenig Natriumacetat 2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvak. wurde mit wenig Wasser geschüttelt und der ausfallende Ester aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 150°.

$C_{24}H_{18}N_2O_3$ (382,4)	Ber.: C 75,38	H 4,74	N 7,33
	Gef.: C 75,51	H 4,78	N 7,39

2-Phenyl-3-o-hydroxyphenyl-4-benzoyl-pyrazol (8)

Eine Lösung von 2,5 g (0,01 Mol) Benzoylchromon in 150 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Äthanol wurde mit 2,2 g (0,02 Mol) Phenylhydrazin und 30 g Bariumcarbonat versetzt und 10 Std. rückfließend erhitzt. Die heiße Lösung wurde dann filtriert, das Lösungsmittel im Wasserstrahlvak. abdestilliert, der Rückstand mit wenig Isopropanol zur Kristallisation gebracht und aus Toluol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 189°. Ausbeute 55% d. Th.

$C_{22}H_{16}N_2O_2$	Ber.: C 77,63	H 4,74	N 8,23	Mol.-Gew.: 340,4
	Gef.: C 77,52	H 4,51	N 8,02	Mol.-Gew.: 340

(Massenspektrogramm)

2-Phenyl-3-o-acetoxy-phenyl-4-benzoyl-pyrazol (14a)

Darstellung wie unter **10** beschrieben. Farblose Kristalle (Äthanol) vom Schmp. 134°.

$C_{24}H_{18}N_2O_3$ (382,4)	Ber.: C 75,38	H 4,74	N 7,33
	Gef.: C 75,30	H 4,67	N 7,27

2-Phenyl-3-o-benzoyloxy-phenyl-4-benzoyl-pyrazol (14b)

Darstellung durch Reaktion mit Benzoylchlorid und Pyridon wie unter **9** beschrieben. Farblose Kristalle (Dimethylformamid) vom Schmp. 160°.

$C_{28}H_{20}N_2O_3$ (444,5)	Ber.: C 78,37	H 4,54
	Gef.: C 78,42	H 4,55

2,3-Diphenyl-4-o-hydroxybenzoyl-pyrazol-oxim (11)

6,8 g (0,02 Mol) **6** und 5,6 g (0,04 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid wurden in 22 ml Pyridin und 60 ml Äthanol gelöst und 4 Tage rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in 200 ml 10proz. Salzsäure gegeben und der Niederschlag aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 170°. Ausbeute 35% d. Th.

$C_{22}H_{17}N_3O_2$ (355,4)	Ber.: C 74,35	H 4,82	N 11,82
	Gef.: C 74,36	H 4,97	N 12,06

2,3-Diphenyl-4-o-hydroxybenzoyl-pyrazol-oxim-essigsäureester (12)

1,0 g **11** wurde in 10 ml Acetanhydrid gelöst und über Nacht stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus Toluol umkristallisiert. Bräunlich-farblose Kristalle, Schmp. 152°. Ausbeute 95% d. Th.

$C_{22}H_{19}N_3O_3$ (397,4)	Ber.: C 72,53	H 4,82	N 10,57
	Gef.: C 71,99	H 4,74	N 10,58

2,3-Diphenyl-4-benzisoxazolyl-(3)-pyrazol (13)

1,0 g **12** wird in einer Trockenpistole, in der sich Natriumhydroxid befindet, 6 Std. im Wasserstrahlvak. auf 160° erhitzt, wobei die Substanz schmilzt. Die abgekühlte Substanz wird aus Methanol umkristallisiert. Bräunlich-farblose Nadeln, Schmp. 158°. Ausbeute 80% d. Th.

$C_{22}H_{15}N_3O$	Ber.: C 78,32	H 4,48	N 12,46	Mol.-Gew.: 337,4
	Gef.: C 78,69	H 4,67	N 12,55	Mol.-Gew.: 331 (Aceton)

2-Phenyl-3-o-hydroxyphenyl-4-acetyl-5-methyl-pyrazol (16)

Nach ⁵⁾ aus 2-Methyl-3-acetylchromon und Phenylhydrazin in warmem Äthanol, umkristallisiert aus Pyridin/Äthanol. Schmp. ab 235°, Zers. (Lit. 237°, Zers.), keine Eisenchloridreaktion.

$C_{18}H_{16}N_2O_2$ (292,3)	Ber.: C 73,95	H 5,52	N 9,58
	Gef.: C 73,38	H 5,51	N 9,69

3-Formylchromon-phenylhydrazon (19)

a) 1,7 g (0,01 Mol) **18** wurden mit 100 ml Äthanol durch Erwärmen gelöst, die heiße Lösung mit 1,0 g Phenylhydrazin (0,01 Mol) versetzt und dann 10 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Die beim Erkalten ausfallenden gelben Kristalle wurden aus Dioxan umkristallisiert.

b) 1,7 g **18** wurden in 50 ml Eisessig gelöst und mit 1,0 g Phenylhydrazin versetzt. Nach etwa 1stdg. Stehen kristallisiert **19** aus. Schmp. 208°. Ausbeute 85% d. Th.

$C_{16}H_{12}N_2O_2$	Ber.: C 72,72	H 4,58	N 10,60	Mol.-Gew.: 264,3
	Gef.: C 72,49	H 4,58	N 10,41	Mol.-Gew.: 279 (Dioxan)

N-Benzoyl-3-formylchromon-phenylhydrazon (20)

Darstellung wie unter **9** beschrieben. Farblose Kristalle (Dioxan) vom Schmp. 240°.

$C_{23}H_{16}N_2O_3$ (368,4)	Ber.: C 74,99	H 4,38	N 7,61
	Gef.: C 75,20	H 4,48	N 7,61

2-Phenyl-3-o-hydroxyphenyl-4-formyl-phenylhydrazon-pyrazol (21)

a) 1,7 g (0,01 Mol) **18** wurden in 50 ml heißem Eisessig gelöst und die warme Lösung mit 2,2 g (0,02 Mol) Phenylhydrazin versetzt. Beim Erkalten schieden sich gelbbraune Kristalle ab, die aus Toluol umkristallisiert wurden. Schmp. 180°.

b) 1,3 g (0,005 Mol) **19** wurden in 50 ml heißem Eisessig gelöst und mit 1,0 g Phenylhydrazin versetzt. Beim Erkalten kristallisierten gelbbraune Kristalle ab, die aus dem Toluol umkristallisiert wurden. Schmp. 180°. Ausbeute 45% d. Th.

$C_{22}H_{18}N_4O$	Ber.: C 74,56	H 5,12	N 15,81	Mol.-Gew.: 354,4
	Gef.: C 74,22	H 5,09	N 15,52	Mol.-Gew.: 340 (Aceton)