

WALTER RIED und GERHARD DANKERT<sup>1)</sup>

## NOTIZ ÜBER HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE PYRAZOLINE

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 11. Juli 1957)

Durch Umsetzung von heterocyclisch substituierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen mit Phenylhydrazin werden heterocyclisch substituierte Pyrazoline erhalten.

E. FISCHER und O. KNOEVENAGEL<sup>2)</sup> fanden schon 1887 bei ihren Untersuchungen über das Verhalten der Aldehyde bei der Umsetzung mit Phenylhydrazin, daß sich beim Acrolein statt des erwarteten Phenylhydrazons das 1-Phenyl-pyrazolin bildet.

Von 1908 an untersuchten u. a. F. STRAUS<sup>3)</sup>, L. CHAS. RAIFORD<sup>4)</sup> und vor allem K. v. AUWERS und H. VOSS<sup>5)</sup> die Reaktionen von ungesättigten aliphatischen und aromatischen Aldehyden und Ketonen mit Hydrazinen. Diese Arbeiten zeigen, daß im allgemeinen die Phenylhydrazone ungesättigter Ketone so unbeständig sind, daß sie sich sofort nach ihrer Bildung in die stabilen isomeren Pyrazolinderivate umlagern.

Wir haben nun eine Reihe ungesättigter Ketone des Typs  $R-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-R'$  auf ihr Verhalten gegenüber Phenylhydrazin untersucht, bei denen R oder R' und R und R' heterocyclische Reste darstellen. Die Synthese dieser Ketone gelang im Durchschnitt mit 50% Ausbeute durch Kondensation heterocyclischer Aldehyde mit Acetophenon oder heterocyclischen Acetylverbindungen bzw. durch Kondensation von Benzaldehyd mit heterocyclischen Acetylverbindungen in alkohol.-alkalischer Lösung unter Eiskühlung. Dabei bilden sich direkt die ungesättigten Ketone.

Bei allen Umsetzungen mit Phenylhydrazin ist das reaktive Verhalten der Carbonylgruppe maßgebend, und es wurden keine Anlagerungsreaktionen an die olefinische Doppelbindung beobachtet. Die Umsetzung von heterocyclisch substituierten ungesättigten Ketonen mit Phenylhydrazin bereitet jedoch insofern immer Schwierigkeiten, als in säurefreiem Medium erwartungsgemäß keine Reaktion eintritt, andererseits in Gegenwart von geringen Mengen Essigsäure oder Salzsäure die heterocyclischen Ketone leicht polymerisieren. Deshalb konnten auch nur Ausbeuten an reinen, gut kristallisierten Pyrazolinen von 15 bis 30% d. Th. erzielt werden. Der Beweis für die Pyrazolinstruktur der erhaltenen Verbindungen ergibt sich aus folgenden Reaktionen:

- Der intensiv blaue bis blaugrüne Farbtest nach L. KNORR<sup>6)</sup> bzw. der Test von L. CHAS. RAIFORD und W. J. PETERSON<sup>7)</sup> für Pyrazolinbasen war bei allen Substanzen positiv.
- Die von uns erhaltenen Verbindungen veränderten sich beim Kochen in Eisessig nicht. Dadurch ist bewiesen, daß sich sofort bei der Umsetzung der ungesättigten

<sup>1)</sup> G. DANKERT, Diplomarb., Univ. Frankfurt a. M. 1957.

<sup>2)</sup> Liebigs Ann. Chem. 239, 194 [1887]. <sup>3)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 51, 1458 [1918].

<sup>4)</sup> L. CHAS. RAIFORD und H. L. DAVIS, J. Amer. chem. Soc. 50, 159 [1928].

<sup>5)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 4412 [1909]. <sup>6)</sup> Liebigs Ann. Chem. 238, 200 [1887].

<sup>7)</sup> J. org. Chemistry 1, 544 [1937].

heterocyclischen Ketone mit Phenylhydrazin die entsprechenden Pyrazolinverbindungen bilden.

Tab. 1. Übersicht über die heterocyclisch substituierten Pyrazoline, dargestellt aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen und Phenylhydrazin

Exp.	Keton	Reaktionsprodukt	Schmp.
6	$\alpha$ -Thionaphthalen-acetophenon	1,3-Diphenyl-5- $\alpha$ -thio-naphthetyl-pyrazolin	170°
7	$\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -[thionaphthalen-(3)-]propiophenon	1,3-Diphenyl-5- $\beta$ -thio-naphthetyl-pyrazolin	124,5 – 125,5°
8	$\alpha$ -Thionaphthalen- $\alpha$ -acetofuron	1-Phenyl-3- $\alpha$ -furyl-5- $\alpha$ -thionaphthalen-pyrazolin	166°
9	Cinnamyliden- $\alpha$ -acetothienon	1-Phenyl-3- $\alpha$ -thienyl-5-styryl-pyrazolin	140,5°
10	Benzal- $\alpha$ -acetofuron	1,5-Diphenyl-3- $\alpha$ -furyl-pyrazolin	131°
11	Benzal- $\alpha$ -acetothienon	1,5-Diphenyl-3- $\alpha$ -thienyl-pyrazolin	134,5°
12	$\alpha$ -Fural-acetophenon	1,3-Diphenyl-5- $\alpha$ -furyl-pyrazolin	125°
13	$\alpha$ -Thienal-acetophenon	1,3-Diphenyl-5- $\alpha$ -thienyl-pyrazolin	136°
14	$\alpha$ -Thienal- $\alpha$ -acetothienon	1-Phenyl-3,5-di- $\alpha$ -thienyl-pyrazolin	155°
15	$\alpha$ -Fural- $\alpha$ -acetofuron	1-Phenyl-3,5-di- $\alpha$ -furyl-pyrazolin	99°
16	$\alpha$ -Fural- $\alpha$ -acetothienon	1-Phenyl-3- $\alpha$ -thienyl-5- $\alpha$ -furyl-pyrazolin	139°
17	$\alpha$ -Thienal- $\alpha$ -acetofuron	1-Phenyl-3- $\alpha$ -furyl-5- $\alpha$ -thienyl-pyrazolin	128°

Die heterocyclisch substituierten Pyrazoline ergeben stark blau bis grün fluoreszierende Lösungen. Die Fluoreszenz zeigt sich besonders schön in indifferenten Lösungsmitteln und tritt bereits mit sehr geringen Pyrazolinmengen auf. Dieser

Tab. 2. Stabile Phenylhydrazone

Exp.	Formel	Name	Schmp.
18	 $\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2(2,4)$	$\alpha$ -Thionaphthalen- $\alpha$ -aceto-thienon-[2,4-dinitro-phenylhydrazone]	266°
9a		Cinnamyliden- $\alpha$ -acetothienon-phenylhydrazone	146 – 147°

Fluoreszenzeffekt tritt bei allen Pyrazolinen auf, die sich von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen ableiten. Dagegen fluoresziert das Pyrazolin aus Cinnamyliden- $\alpha$ -acetothienon nicht.

Die  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -2-fach ungesättigten heterocyclisch substituierten Ketone ergeben wegen der erhöhten Mesomerieenergie dieser Systeme stabile — aber zu Pyrazolinen umlagerungsfähige — Phenylhydrazone.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für Sachbeihilfen, den FARBWERKEN HOECHST AG., insbesondere Herrn Prof. Dr. A. SIEGLITZ und Herrn Prof. Dr. G. EHRHART, für die Überlassung von Chemikalien.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE\*

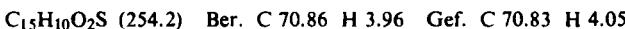
1.  *$\alpha$ -Thionaphthalen-acetophenon*: Zu einer Lösung von 3.2 g (0.02 Mol) *Thionaphthen-aldehyd-(2)* und 3.6 g (0.03 Mol) *Acetophenon* in 40 ccm Äthanol lässt man unter Eiskühlung langsam 10 ccm 10-proz. Natronlauge zutropfen. Die Mischung wird etwa 10 Stdn. bei 0° stehengelassen. Gelbe Nadelchen (aus Äthanol), Schmp. 117°. Ausb. 4 g (77 % d. Th.).



2.  *$\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -(thionaphthenyl)-(3)- $\gamma$ -propiophenon*: 3.2 g (0.02 Mol) *Thionaphthen-aldehyd-(3)* und 3.6 g (0.03 Mol) *Acetophenon* werden, wie unter 1. angegeben, kondensiert. Gelbe Blättchen (aus Äthanol), Schmp. 128°. Ausb. 3.5 g (63 % d. Th.).



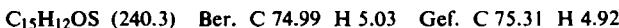
3.  *$\alpha$ -Thionaphthalen- $\alpha$ -acetofuron*: 3.2 g (0.02 Mol) *Thionaphthen-aldehyd-(2)* und 2.2 g (0.02 Mol) *2-Acetyl-furan* werden in 35 ccm Äthanol gelöst. Bei 0° werden vorsichtig einige Tropfen konz. Kalilauge zugegeben. Man schüttelt die hellbraune Lösung kräftig durch, bis sich das Reaktionsprodukt abzuscheiden beginnt. Zitronenfarbige Blättchen (aus Äthanol), Schmp. 155°. Ausb. 3.0 g (60 % d. Th.).



4.  *$\alpha$ -Thionaphthalen- $\alpha$ -acetothienon*: 3.2 g (0.02 Mol) *Thionaphthen-aldehyd-(2)* und 2.5 g (0.02 Mol) *2-Acetyl-thiophen* werden in 30 ccm Äthanol gelöst und, wie unter 3. angegeben, kondensiert. Die Temperatur darf dabei 0° nicht übersteigen. Gelbe Nadelchen (aus Ligroin oder Äthanol), Schmp. 146°. Ausb. 2.8 g (52 % d. Th.).



5. *Cinnamyliden- $\alpha$ -acetothienon*: Zu 2.7 g (0.02 Mol) *Zimtaldehyd* und 2.5 g (0.02 Mol) *2-Acetyl-thiophen* in 10 ccm Methanol gibt man bei guter Kühlung einige Tropfen konz. Kalilauge. Nach einigen Stunden scheidet sich aus der hellbraunen Lösung ein braunes Öl ab. Dieses erstarrt beim Reiben. Gelbe, verfilzte Nadelchen (aus Äthanol), Schmp. 103°. Ausb. 2.5 g (51 % d. Th.).

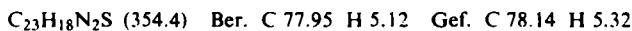


Allgemeine Darstellungsvorschrift für die Pyrazolinderivate: 0.01 Mol des ungesättigten Ketons wird in wenig Äthanol in der Wärme gelöst. Hierzu wird die klare Lösung von 0.02 Mol Phenylhydrazin in 20 ccm Wasser und 2 ccm 50-proz. Essigsäure gegeben. Manchmal empfiehlt es sich auch, ohne Wasserzusatz zu arbeiten. Eine Farbvertiefung der Reaktionslösung zeigt den Beginn der Kondensation an. Die Mischung wird einige Stunden zum

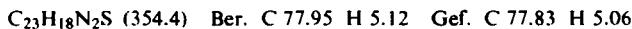
\* ) Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Sieden erhitzt. Das so erhaltene Öl wird entweder mit Essigester aufgenommen und durch Ausschütteln mit verd. Salzsäure vom überschüssigen Phenylhydrazin befreit oder direkt mit Alkohol/Benzol und Kohle gereinigt.

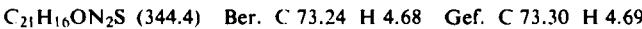
6\*) *1,3-Diphenyl-5- $\alpha$ -thionaphthalenyl-pyrazolin*: Gelbe Nadeln, Schmp. 170°. Grüne Fluoreszenz der Lösungen. Knorr-Test: tiefblau. Bromdämpfe-Test: blau, grünlich. Die Verbindung wird durch Erhitzen in Eisessig nicht verändert. Ausb. 0.75 g (14 % d. Th.).



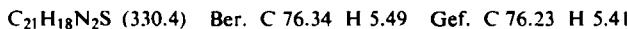
7. *1,3-Diphenyl-5- $\beta$ -thionaphthalenyl-pyrazolin*: Das ausgeschiedene Öl ergibt stark blau-violett fluoreszierende Lösungen und eine tiefblaue Reaktion mit Eisen(III)-chlorid. Das Öl konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden und wurde deshalb gleich in Eisessig erhitzt. Aus der erkalteten Lösung scheiden sich gelbe, derbe Kristalle ab. Schmp. 124.5 – 125.5°. Knorr-Test: tiefblau. Bromdämpfe-Test: blau. Ausb. 0.73 g (21 % d. Th.).



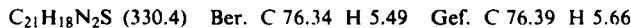
8. *1-Phenyl-3- $\alpha$ -furyl-5- $\alpha$ -thionaphthalenyl-pyrazolin*: Zitronengelbe Nadeln, Schmp. 166°. Grüne Fluoreszenz der Lösungen. Knorr-Test: grünlich. Bromdämpfe-Test: blauviolett. Die Verbindung wird durch Eisessig nicht verändert. Ausb. 0.7 g (20.5 % d. Th.).



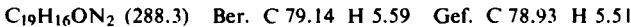
9. *1-Phenyl-3- $\alpha$ -thienyl-5-styryl-pyrazolin*: 0.2 g des *Cinnamyliden- $\alpha$ -acetothienon-phenylhydrazons* (Schmp. 146 – 147°) werden in wenig Eisessig 1 Stde. auf 80 – 90° und 5 Stdn. auf 60 – 70° erwärmt. Die Lösung wird daraufhin über Kalk und Ätznatron i. Vak. eingedunstet. Man nimmt die schwarze, schmierige Masse mit Äthanol auf und reinigt mehrmals mit Kohle. Gelbe, derbe Nadeln, Schmp. 140.5°. Keine Fluoreszenz der Lösungen. Knorr-Test: blaugrün. Bromdämpfe-Test: tiefviolet. Ausb. 0.1 g (50 % d. Th.).



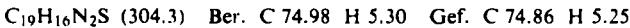
9a) *Cinnamyliden- $\alpha$ -acetothienon-phenylhydrazone*: Goldgelbe Nadelchen, Schmp. 146 bis 147°. Keine Fluoreszenz der Lösungen. Knorr-Test: gelb. Bromdämpfe-Test: gelborange. Ausb. 0.45 g (13.5 % d. Th.). Ergibt mit 9. einen Misch-Schmp. von 125°.



10. *1,5-Diphenyl-3- $\alpha$ -furyl-pyrazolin*: Gelbrötliche Nadeln, Schmp. 131°. Blauviolette Fluoreszenz der Lösungen. Knorr-Test: braun → grün → blau. Bromdämpfe-Test: violett. Ausb. 0.65 g (23 % d. Th.). Die Verbindung wird durch Eisessig nicht verändert.



11. *1,5-Diphenyl-3- $\alpha$ -thienyl-pyrazolin*: Gelbe Nadeln (aus verd. Methanol), Schmp. 134.5°. Blaue Fluoreszenz der Lösungen. Knorr-Test: tiefgrün, blauviolett. Bromdämpfe-Test: blauviolett. Ausb. 1.0 g (33 % d. Th.). Durch Eisessig wird die Verbindung nicht verändert.



12. *1,3-Diphenyl-5- $\alpha$ -furyl-pyrazolin*: Das erhaltene Öl konnte nicht kristallin erhalten werden. Die Verbindung wurde deshalb gleich in Eisessig 30 Min. erwärmt. Aus der rotvioletten Lösung tritt in der Kälte Kristallabscheidung ein. Gelbbraune Nadeln, Schmp. 125°. Blau-

\*1) Die folgenden Nummern stimmen mit den in Tab. 1 und 2 unter der Rubrik Exp. aufgeführten überein. Dort werden auch die jeweiligen ungesättigten Ketone, die mit Phenylhydrazin umgesetzt werden, genannt.

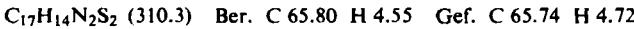
violette Fluoreszenz der Lösungen. Knorr-Test: tiefgrün, blaustrichig. Bromdämpfe-Test: intensiv grün. Ausb. 0.7 g (25 % d. Th.).



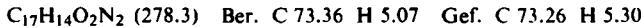
13. *1,3-Diphenyl-5-a-thienyl-pyrazolin*: Schwachgelbe Nadeln, Schmp. 136°. Blaue Fluoreszenz der Lösungen. Knorr-Test: blaugrün. Bromdämpfe-Test: blaugrün. Ausb. 0.8 g (27 % d. Th.). Die erhaltene Verbindung wird durch Eisessig nicht verändert.



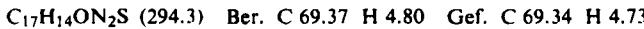
14. *1-Phenyl-3,5-di-a-thienyl-pyrazolin*: Hellgelbe Nadeln (aus verd. Methanol), Schmp. 155°. Blaue Fluoreszenz der Lösungen. Knorr-Test: tiefblau. Bromdämpfe-Test: tiefviolett. Ausb. 1.2 g (26 % d. Th.). Durch Eisessig wird die Verbindung nicht verändert.



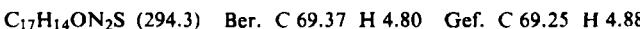
15. *1-Phenyl-3,5-di-a-furyl-pyrazolin*: Das erhaltene Öl wird in 10 ccm Eisessig gelöst und 6 Stdn. auf 65–70° erwärmt. Die rotbraune Lösung wird dann über Kalk und Ätznatron eingedunstet. Schwachgelbe Nadeln (aus verd. Methanol), Schmp. 99°. Blauviolette Fluoreszenz der Lösungen. Knorr-Test: rotbraun. Bromdämpfe-Test: violett. Ausb. 0.8 g (19 % d. Th.).



16. *1-Phenyl-3-a-thienyl-5-a-furyl-pyrazolin*: Goldgelbe Nadeln, Schmp. 139°. Blaue Fluoreszenz der Lösungen. Knorr-Test: blau. Bromdämpfe-Test: violett. Ausb. 0.7 g (24 % d. Th.).



17. *1-Phenyl-3-a-furyl-5-a-thienyl-pyrazolin*: Auch hier kann das Öl nicht zur Kristallisation gebracht werden und wird deshalb in wenig Eisessig gelöst und die Lösung 3 Stdn. auf 60–70° erwärmt. Das so erhaltene braune Pulver wird in Methanol mit Kohle gereinigt. Seidenweiche, hellgelbe Nadeln, Schmp. 128°. Blauviolette Fluoreszenz der Lösungen. Knorr-Test: braun → grün, gelbstichig. Bromdämpfe-Test: violett. Ausb. 0.4 g (13 % d. Th.).



18. *a-Thionaphthalen-a-acetothienon-, 2,4-dinitro-phenylhydrazone*): 1.3 g (0.005 Mol) *a*-Thionaphthalen-*a*-acetothienon werden in 25 ccm Äthanol und 5 ccm Pyridin in der Wärme gelöst und mit 1 g (0.005 Mol) 2,4-Dinitro-phenylhydrazin kondensiert. Rote Nadelchen (aus Benzol), Schmp. 266°. Keine Fluoreszenz. Bromdämpfe-Test: unverändert rot. Knorr-Test: gelbrot. Ausb. 0.8 g (35 % d. Th.).

