

Studies in the Synthesis of Some 4-Hydroxy-3,5-Disubstituted 1-*p*-Tosyl-2-pyrazolines

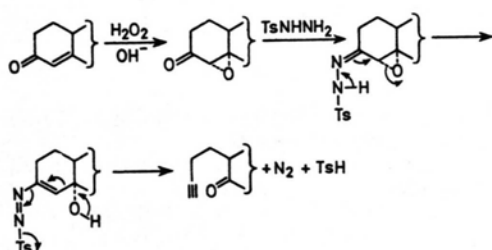
DURGA NATH DHAR and RAMESH C. MUNJAL

Department of Chemistry, Indian Institute of Technology, Kanpur, U.P.

(Z. Naturforsch. 28b, 369-370 [1973]; received October 23, 1972)

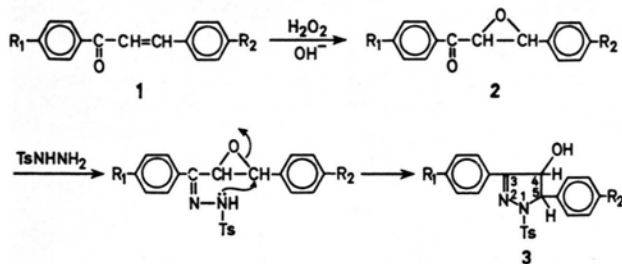
Hydroxypyrazolines, synthesis, spectroscopic studies

ESCHENMOSER *et al.*^{1a} observed that alicyclic α,β -unsaturated carbonyl compounds can be readily converted into acetylenic ketones in accordance with the Scheme 1^b



Scheme 1

This was, however, not found to be the case when aromatic α,β -unsaturated carbonyl compound (chalcone, $R_1 = R_2 = H$) was used in the reaction. Instead of obtaining the acetylenic ketone, PADWA² isolated the corresponding hydroxypyrazoline (**3**, $R_1 = R_2 = H$).



Scheme 2

Based on this reaction HAMON and HOLDING³ synthesised 4-hydroxy-5,5-dimethyl-1-*p*-tosyl-2-pyrazoline. In an attempt to study the generality of this reaction we carried out the reaction of various chalcone epoxides (carrying para substituent(s) in either one or both the rings) with *p*-tosylhydrazine under ESCHEN-

MOSER as well as PADWA's reaction conditions. We found that ESCHENMOSER's reaction conditions are milder and give better yield of the desired product, viz. 62% **3** ($R_1 = R_2 = H$), compared to 47% reported by PADWA. In the present communication we wish to report the synthesis of eleven hitherto unknown hydroxypyrazolines, involving the reaction outlined in Scheme 2.

The chalcones, prepared by CLAISEN-SCHMIDT condensation, were converted into their corresponding epoxides, in almost quantitative yields, by the methods described in literature⁴. Some of the epoxides synthesised during the course of present work are new and were characterised by elemental analyses, as well as by their characteristic infrared absorption⁵, viz. ν_{\max} 1245 (C-O-C sym. stretch), 900 (C-O-C asym. stretch) and 760 cm^{-1} . The hydroxypyrazolines (Table I) described herein show characteristic peaks in the infrared ν_{\max} 3300, 1605, 1360 and 1180 cm^{-1} . The elemental analyses were found satisfactory in all the compounds examined.

Table I. Chalcone-epoxides and hydroxypyrazolines.

Substituents		2	3	
R_1	R_2	M. P.* [° C]	M. P.* [° C]	Yield** [%]
H	Me	77 (4b)	202	31
H	OMe	83-4 (4a)	186-7	10
H	Cl	74 (4a)	197-8	50
F	H	84-5 ^a	207	45
F	Me	96-7 ^a	197-8	40
F	Cl	91 ^a	183-4	56
Br	H	128	219-219.5	64
Br	Me	132-3	187-8	50
Br	Cl	127-8	163	40
MeO	Cl	114-5	186-7	67
MeO	Me	79-80	180-1	61

* Melting points were determined on Thomas Hoover *Unimelt* apparatus and are uncorrected.

** Yields are based on the amount of epoxides used. The figures in parentheses indicate the reference numbers.

^a Analysis was done by mass spectrometry, because the carbon and hydrogen analysis is vitiated in presence of fluorine⁶.

The proton nuclear magnetic resonance (60 MHz) signals of the hydroxypyrazolines, in either acetone- d_6 or DMSO- d_6 , appeared at τ 7.21 (br. s, 1H, OH), τ 5.36 (d, 1H, H₄) and τ 4.79 (d, 1H, H₅; $J_{45} = 7$ Hz). In Table I are listed the compounds which were synthesised for the present work.

The general method for the synthesis of hydroxypyrazolines is typified by the preparation of 4-hydroxy-3(*p*-methoxyphenyl)-5(*p*-chlorophenyl)-1(*p*-tosyl)-2-pyrazoline. Thus a mixture of 4-chloro-4'-methoxychalcone epoxide (150 mg, 0.5 mmole) and *p*-tosylhydrazine⁷ (200 mg, 1 mmole) in methylene dichloride (4 ml) and glacial acetic acid (2 ml) was kept at room temperature ($\sim 25^\circ\text{C}$) for 48 hours. A solid

Requests for reprints should be sent to Dr. D. N. DHAR, Assistant Professor in Chemistry, Indian Institute of Technology, Kanpur-16 (U. P.) Indien.

had separated out, which was collected by filtration and crystallised several times from ethanol to yield the desired hydroxypyrazoline (160 mg, 67%), m.p. 186–7°C.

Authors wish to thank Dr. NITYANAND, Central Drug Research Institute Lucknow, for making available the microanalysis and mass spectral data.

- ¹ a) A. ESCHENMOSER, D. FELIX, and G. OHLÖFF, *Helv. chim. Acta* **50**, 705 [1967].
b) M. TANABE, D. F. CROWE, and G. DETRE, *Tetrahedron Letters* [London] **1967**, 3741.

- ² A. PADWA, *J. org. Chemistry* **30**, 1274 [1965].
³ D. P. G. HAMON and L. J. HOLDING, *Chem. Commun.* **1970**, 1330.
⁴ a) H. O. HOUSE and G. D. RYERSON, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 979 [1961].
b) S. BODFROSS, *Liebigs Ann. Chem.* **534**, 2266 [1938].
⁵ K. NAKANISHI, *Infrared Absorption Spectroscopy*, p. 36, Holden-Day, San Francisco 1966.
⁶ A. STEYERMARK, *Organic Micro-Analysis*, p. 222, Academic Press, Inc., 2nd Ed., New York 1961.
⁷ A. ALBERT and R. ROYER, *J. chem. Soc. [London]* **1949**, 1148.

Nachweis der *cis-trans*-Isomerie bei Diprolinpeptiden mit ¹³C NMR Spektroskopie

Studies on the *cis/trans* Isomerism of Diproline Peptides by ¹³C NMR Spectroscopy

WOLFGANG VOELTER, OSKAR OSTER
und EBERHARD BREITMAIER

Chemisches Institut der Universität Tübingen

(*Z. Naturforsch.* **28b**, 370–373 [1973];
eingegangen am 26. Oktober/20. Dezember 1972)

¹³C NMR spectroscopy, conformation, proline, peptides

Die *cis-trans*-Isomerie von Prolinderivaten ist Gegenstand mehrerer theoretischer und experimenteller Arbeiten¹. Zum experimentellen Nachweis der Stereoisomeren werden besonders optische Rotationsdispersion², Circular dichroismus³ und Protonenresonanz² verwendet. Im Gegensatz zur NH-Funktion von Aminosäuren kann die Iminogruppe im Prolin *cis*- und *trans*-ständige Bindungen eingehen. Die genaue Kenntnis dieser *cis-trans*-Isomerie erleichtert daher die Aufklärung der Sekundärstruktur von Prolinpeptiden.

Abb. 1 zeigt die Strukturen *cis*- und *trans*-isomere Prolinpeptide. Im *cis*-Isomeren ist die Carbonylgruppe der Peptidbindung dem δ -Kohlenstoffatom des Prolinrestes räumlich näher als im *trans*-Isomeren.

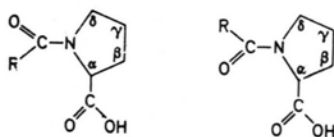


Abb. 1. *Cis*- und *trans*-isomere Prolinpeptide.

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. W. VOELTER, D-7400 Tübingen, Chemisches Institut, Auf der Morgenstelle.

Diese Arbeit beschreibt erstmals die Verwendung der Puls-Fourier-Transform (PFT)-¹³C-NMR-Spektroskopie zum Nachweis von *cis-trans*-Isomeren von Prolinpeptiden.

Abb. 2a zeigt das PFT-¹³C-NMR-Spektrum von *tert*-Boc-Pro-Pro-OBzl⁴ bei 30°C, Abb. 2b dieselbe Substanz bei –23°C aufgenommen. In Abb. 2c ist das PFT-¹³C-NMR-Spektrum von *tert*-Boc-Pro-Pro abgebildet.

In der Tabelle sind die ¹³C-chemischen Verschiebungen der drei folgenden synthetischen⁵ Dipeptide zusammengestellt: *tert*-Boc-Pro-Pro(1), *tert*-Boc-Pro-Pro-OMe(2) und *tert*-Boc-Pro-Pro-OBzl(3). Die Signaluordnungen erfolgen nach bekannten ¹³C-chemischen Verschiebungsregeln⁶ und durch Vergleich der Spektren mit denen von anderen Aminosäuren und Peptiden⁷. Da sowohl die Peptidbindungen von 1 bis 3 als auch die Urethan-Carbonyl-Stickstoff-Bindungen von 1 bis 3 partiellen Doppelbindungscharakter besitzen, ist die Rotation um diese Bindungen behindert, wie schon beim einfachsten Modell dieser Art, dem Dimethylformamid durch ¹H-⁸ und ¹³C-Resonanz⁹ nachgewiesen werden kann. Theoretisch sind daher für die hier untersuchten *tert*-Boc-Diprolinpeptide vier verschiedene *cis-trans*-Isomere möglich: *Cis-cis*-, *cis-trans*-, *trans-cis* und *trans-trans*. Abb. 3 zeigt die Anordnung für die *tert*-Boc-*trans-cis*-Diprolinderivate 1 bis 3.

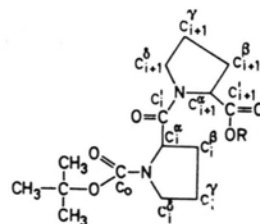


Abb. 3. *Trans-cis-tert*-Boc-Diprolinderivate. – *tert*-Boc-Pro-Pro (1), R = H; – *tert*-Boc-Pro-Pro-OMe (2), R = CH₃; – *tert*-Boc-Pro-Pro-OBzl (3), R = –CH₂–C₆H₅.

Tab. ^{13}C -Chemische Verschiebungen von *tert*-Boc-Diprolinpeptiden (bez. auf TMS = 0).

Name Lösungsmittel/ °C	$\text{C}\alpha_1$, $\text{C}\alpha_{1+1}$	$\text{C}\beta_1$, $\text{C}\beta_{1+1}$	$\text{C}\gamma_1$, $\text{C}\gamma_{1+1}$	$\text{C}\delta_1$, $\text{C}\delta_{1+1}$	C'_1 , C'_{1+1}	C_0	CH_3	C_{tert}	OCH_3 , OCH_2	Aromat
<i>tert</i> -Boc-Pro-Pro (1) $\text{CDCl}_3/30$	-57,60	-29,15	-23,40	-46,85	-172,30	-153,75	-28,40	-79,75		
	-59,15	-29,90	-24,05		-172,75	-154,60				
			-24,80		-173,70					
					-174,15					
<i>tert</i> -Boc-Pro-Pro (1) DMSO/30	-57,50	-28,70	-23,30	-46,60	-170,45	-153,20	-28,15	-78,55		
	-58,80	-29,65	-24,80		-171,00	-156,65				
					-173,50					
<i>tert</i> -Boc-Pro-Pro (1) H_2O , pH 7/30	-58,05	-29,35	-23,50	-46,60	-172,85	-155,35	-27,60	-81,85		
<i>tert</i> -Boc-Pro-Pro-OMe (2); $\text{CDCl}_3/30$	-61,80		-24,40	-47,35	-179,10					
	-49,50 a	-28,70	-24,05	-46,05	-171,20	-153,00	-27,95	-79,75	-49,50 a	
	-51,70 a	-30,85	-25,00	-46,40		-153,75			-51,70 a	
	-53,95 a	-31,40	-25,70	-47,05		-154,60			-53,95 a	
	-55,25 a	-32,25							-55,25 a	
	-57,30 a	-34,55							-57,30 a	
	-57,95 a								-57,95 a	
	-58,25 a								-58,25 a	
	-58,80 a							-58,80 a		
<i>tert</i> -Boc-Pro-Pro-OBzl (3); $\text{CDCl}_3/30$	-49,75	-28,70	-22,85	-46,20	-170,45	-153,55	-28,05	-79,10	-66,80	-127,55
	-54,05	-29,70	-23,40	-46,50	-171,10			-79,95		-127,95
	-57,40	-31,00	-23,95	-47,15	-171,55					-135,20
	-58,05	-31,50	-24,40							
	-58,50	-32,40	-24,90	-25,45						
<i>tert</i> -Boc-Pro-Pro- OBzl (3) $\text{CDCl}_3/-23$	-53,60	-28,25	-22,55	-44,55 b	-170,60	-153,30	-27,85	-79,10	-66,45	-127,85
	-57,10	-28,50	-23,00	-45,55 b	-171,85	-153,65		-79,85		-128,20
	-57,70	-29,45	-23,20	-45,95 b	-171,10	-154,20				-134,75
	-58,25	-31,10	-23,50	-46,05 b		-154,40				-134,95
	-59,90	-31,50	-24,05	-47,45 b						
		-32,25	-24,50							
		-24,90	-25,35							

a In diesem Bereich erscheinen das Methylsignal des Esters und die $\text{C}\alpha$ -Resonanzen.

b In diesem Bereich erscheinen die Resonanzen von CD_3OD und der $\text{C}\delta$ -Atome; bei -23°C mußte zur Deuteriumstabilisation CD_3OD (extern) verwendet werden.

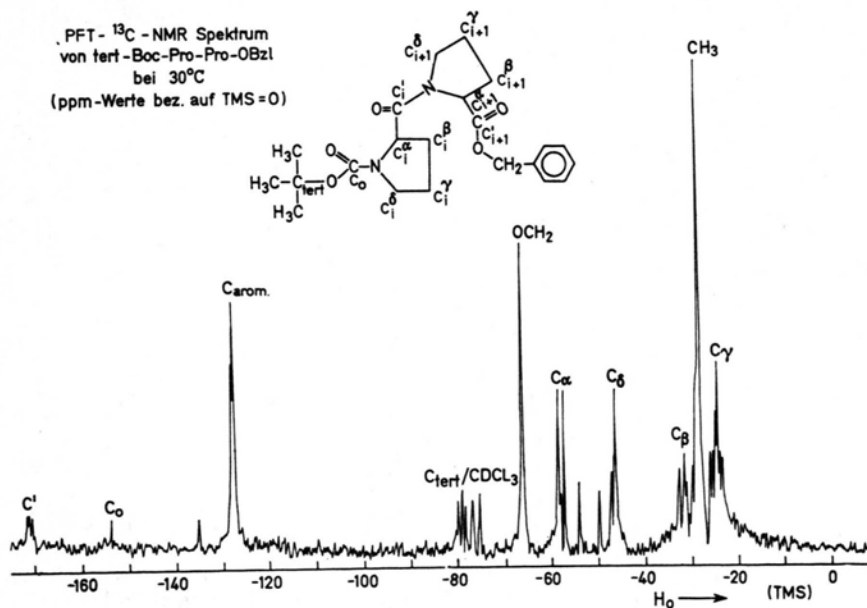


Abb. 2a.
PFT- ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von *tert*-Boc-Pro-Pro-OBzl, 22,63 MHz, 370 mg/ml CDCl_3 , Temperatur 30°C , Akkumulation von 4096 Pulsinterferogrammen (4 K Datenpunkte), Pulsbreite $5\mu\text{sec.}$, Pulsintervall: 0,4 sec., 100 Hz/cm.

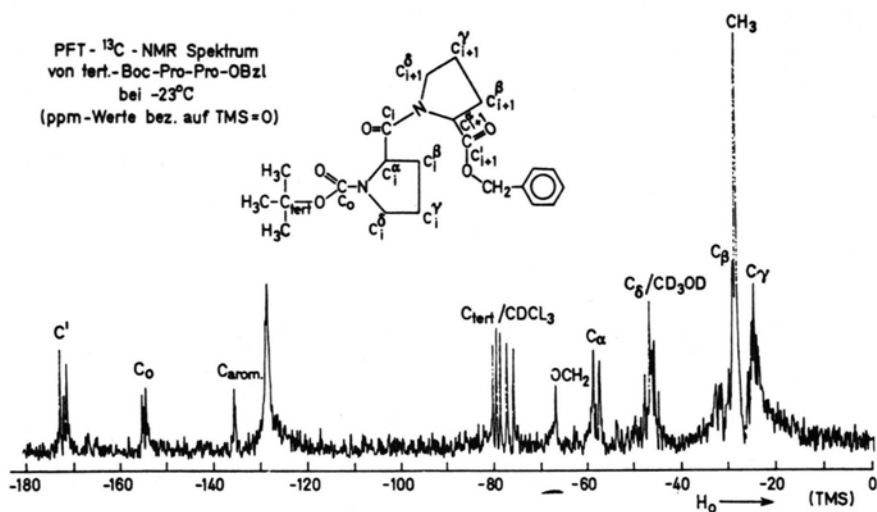


Abb. 2b.
vgl. 1a, jedoch bei -23°C
aufgenommen.

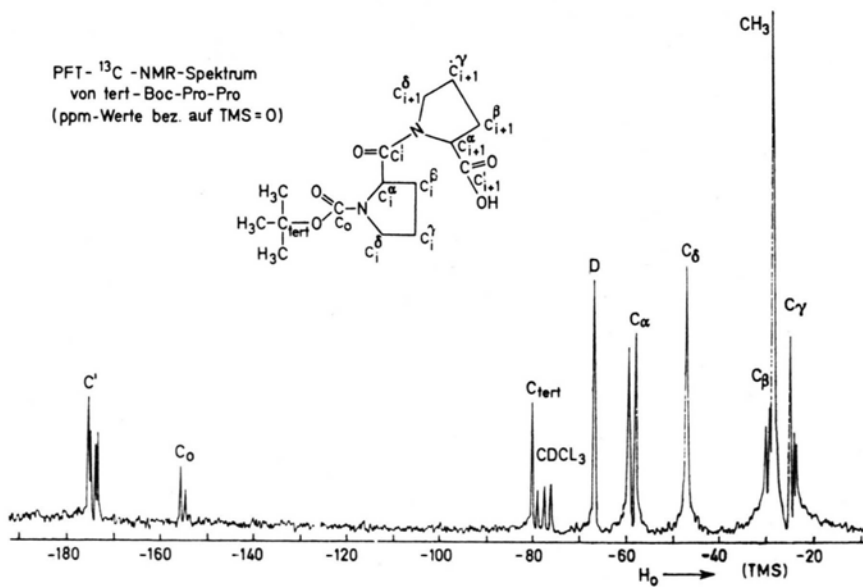


Abb. 2c.
PFT- ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ -NMR-
Spektrum von *tert*-Boc-
Pro-Pro, Aufnahmebe-
dingungen vgl. 1a.

A. E. TONELLI¹⁰ hat die *cis*- und *trans*-Isomeren von Oligoprolinpeptiden für 25 °C und CDCl₃ als Lösungsmittel (Dimere bis Pentamere) berechnet. Nach diesen Untersuchungen sollten bei Diprolinderivaten mit zwei Amidbindungen die *cis-cis*-Isomeren sterisch am wenigsten begünstigt sein und dürften daher im Isomerengleichgewicht in Lösung nur zu einem geringen Prozentsatz vorliegen.

Durch 220 MHz Protonenresonanzmessungen konnten bei 3 drei der vier möglichen Konformationen nachgewiesen werden².

Die Abbildungen 2a–c und die Tabelle zeigen, daß die Abschirmungen der ¹³C γ -Atome von der *cis-trans*-Stellung am stärksten beeinflusst werden. Im C γ -Bereich zeigt zum Beispiel das bei Zimmertemperatur aufgenommene Spektrum von *tert*-Boc-Pro-Pro-OBzl sechs deutlich getrennte Signale und im C α - und C β -Bereich jeweils fünf Resonanzen (vgl. Abb. 2a). Im Spektrum der Verbindung 2 sind im C γ -Bereich drei, im C β -Bereich fünf und im Urethancarbonylbereich wiederum drei Linien zu erkennen. Beim Abkühlen auf –23 °C erhöht sich im C γ -Bereich des Spektrums von 3 die Zahl der Resonanzen auf 8, im Urethancarbonylbereich auf 4. Mit ¹³C-NMR-Spektroskopie können somit in CDCl₃ und bei Zimmertemperatur von 2 und 3 3 Stereoisomere nachgewiesen werden. Auf Grund der Messungen liegen bei –23 °C vom *tert*-Boc-Pro-Pro-OBzl vermutlich 4 Stereoisomere vor.

Experimentell lassen sich bei 1 in CDCl₃ und DMSO, d. h. nach Abspalten der Estergruppen von 2

bzw. 3, nur 2 Stereoisomere nachweisen. In wäßrigen Lösungen (pH 7) kann sogar nur ein Isomeres festgestellt werden. Die Estergruppe scheint daher einen entscheidenden Einfluß auf die Konformation von Prolinpeptiden zu haben.

Sämtliche Spektren wurden mit einem Gerät HFX-90 der Firma Bruker aufgenommen. Zur Akkumulation der Pulsinterferogramme wurde ein Fabritek 1074-Rechner (4K) und zur Fouriertransformation ein PDP-8-I-Rechner (4 K) verwendet. Zur besseren Trennung dicht beieinander liegender Resonanzen wurden die Magnitude-Spektren aufgezeichnet.

- ¹ G. RAMACHANDRAN, Treatise on Collagen, BND. 1, Academic Press, New York, N. Y. 1967.
- ² C. M. DEBER, F. A. BOVEY, J. P. CARVER u. E. R. BLOUT, J. Amer. chem. Soc. **92**, 6191 [1970].
- ³ M. ROTHE, R. THEYSSON, K.-D. STEFFEN, M. KOSTRZEWA u. M. ZAMANI, Peptides **1969**, 179.
- ⁴ Abkürzungen nach IUPAC, Eur. J. Biochem. **1**, 375 [1967].
- ⁵ Dissertation O. Oster, Tübingen 1973.
- ⁶ E. BREITMAIER, G. JUNG u. W. VOELTER, Angew. Chem. **83**, 659 [1971]; Angew. Chem. internat. Edit. **10**, 673 [1971].
- ⁷ W. VOELTER, G. JUNG, E. BREITMAIER u. E. BAYER, Z. Naturforsch. **26b**, 213 [1971].
- ⁸ H. S. GUTOWSKY u. C. H. HOLM, J. chem. Physics **25**, 1228 [1956].
- ⁹ Eigene Beobachtungen.
- ¹⁰ A. E. TONELLI, J. Amer. chem. Soc. **92**, 6187 [1970].

Synthese neuartiger Mannich-Basen des 4-Hydroxy-Cumarins

Syntheses of a New Type of Mannich-Bases from 4-Hydroxy-Coumarin

M. TRKOVNIK, B. BOBAREVIC, M. KEKIC und N. KRITALIC

Laboratorium für Organische Chemie des Technischen Fakultäts Banja Luka und Chemischen Institutes der Universität Sarajewo, Jugoslawien

(Z. Naturforsch. **28b**, 373–374 [1973]; eingegangen am 30. Oktober 1972/4. Januar 1973)

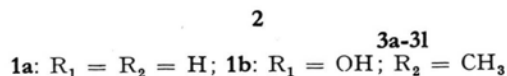
Mannich bases 4-hydroxy-coumarin *N,N*-Bis-(4-hydroxy-coumarin-3-yl-methyl)-arylamines, *N,N,N',N'*-Tetra-(4-hydroxy-coumarin-3-yl-methyl)-arylendiamines

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. M. TRKOVNIK, Tehnicki fakultet, YU-78000 Banja Luka, Mes-trovica 4, Jugoslawien.

Mannich-Basen des unsubstituierten 4-Hydroxy-cumarins mit primären und sekundären aliphatischen Aminen wurden fast gleichzeitig von LINK¹ und PROHASKA² beschrieben. Analoge Derivate der 6-Halogen-4-hydroxy-cumarine konnten von uns³ sowohl mit aliphatischen als auch mit aromatischen Aminen in neutralem Medium gewonnen werden. Durch Einwirkung von *p*-formaldehyd auf Cumarinderivate mit phenolischen Hydroxylgruppen im benzoiden Ring erhielten indische Autoren^{4–6} sowohl normale Mannich-Basen als auch (in Gegenwart von zwei Äquivalenten *p*-formaldehyd) 1,3-Oxazinderivate der verwendeten Cumarine.

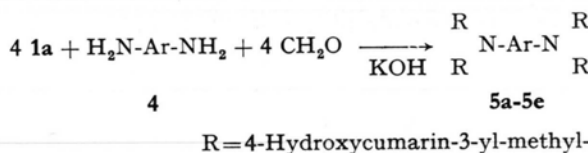
Durch Anwendung der Mannich-Reaktion auf 4-Hydroxycumarine (1a, 1b) konnten wir nunmehr mit *p*-formaldehyd und primären aromatischen Aminen in alkalischem Reaktionsmedium neuartige Mannich-Basen erhalten. Diese Reaktionen verlaufen in wasserfreiem Medium unter der katalytischen Wirkung von Kaliumhydroxid. Unter diesen Bedingungen reagieren je zwei Mol des 4-Hydroxy-cumarins und *p*-formaldehyds mit einem Mol des aromatischen

Amins unter Bildung der *N,N*-Bis-(4-hydroxycumarin-3-yl-methyl)-arylamine **3a–3e** (Tab. I).



Tab. I. *N,N*-Bis-(4-Hydroxy-cumarin-3-yl-methyl)-arylamine (**3a–3l**).

3	Ar	R ₁	R ₂	Ausb. % d.Th.	Schmp. [°C]
a	Phenyl	H	H	92	215–217
b	<i>p</i> -Methylphenyl	H	H	90	255–258
c	<i>m</i> -Methylphenyl	H	H	88	221
d	<i>o</i> -Methylphenyl	H	H	87	198–202
e	<i>p</i> -Methoxyphenyl	H	H	85	230–232
f	<i>m</i> -Methoxyphenyl	H	H	84	247–249
g	<i>o</i> -Methoxyphenyl	H	H	86	241–243
h	α -Naphthyl	H	H	75	265–267
i	β -Naphthyl	H	H	73	255–257
j	<i>p</i> -Hydroxyphenyl	H	H	78	219–221
k	Phenyl	OH	CH ₃	50	222
l	<i>p</i> -Methylphenyl	OH	CH ₃	47	>300



Tab. II. *N,N,N',N'*-Tetra-(4-hydroxy-cumarin-3-yl-methyl)-arylendiamine (**5a–5e**).

5	Ar	Ausb. % d. Th.	Schmp. [°C]
a		68	255
b		65	273
c		66	265
d		68	284
e		73	288–290

Mit aromatischen Diaminen (**4**) wie den *p*, *m*- oder *o*-Phenylendiaminen bzw. Benzidin oder Tolidin entstehen die *N,N,N',N'*-Tetra-(4-hydroxy-cumarin-3-yl-methyl)-arylendiamine **5a–5e** (Tab. II).

Bemerkenswert erscheint, daß unter den genannten Reaktionsbedingungen mit aliphatischen primären Aminen nur die bereits bekannten *N*-Alkyl-3-amino-methyl-4-hydroxy-cumarine entstehen.

Alle Verbindungen ergaben korrekte CHN-Analysen und zeigen im IR-Spektrum die Carbonylabsorption bei 1660–1650/cm. Die OH-Bande liegt bei ca. 3300/cm. Die CH₂-Gruppen lassen sich durch drei Banden im Bereich von 2960–2860 (Valenzschwingung), sowie durch Absorptionen zwischen 1470 und 1430/cm (Deformationsschw.) und bei 750/cm (CH₂-Rockingschw.) erkennen.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der *N,N*-Bis-(4-hydroxycumarin-3-yl-methyl)-arylamine (**3a–3e**)

Zur Lösung von 1,2 g (40 mMol CH₂O) *p*-formaldehyd in 5 ml abs. Äthanol fügt man 15 mg KOH und erwärmt vorsichtig bis zur klaren Lösung. Nach dem Erkalten fügt man unter Kühlung langsam 20 mMol des entsprechenden aromatischen Amins zu. Dieser Mischung werden 40 mMol des in abs. Äthanol gelösten 4-Hydroxycumarins zugesetzt, dann erwärmt man 2 Stdn. unter Rückfluß im Wasserbad. Nach dem Abkühlen wird der ausgeschiedene Niederschlag filtriert und mit abs. Äther gewaschen. Eine Umkristallisation kann nicht durchgeführt werden, da die Verbindungen **3a–3l** in Lösung sehr zersetzlich sind.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der *N,N,N',N'*-Tetra-(4-hydroxy-cumarin-3-yl-methyl)-arylendiamine (**5a–5e**)

Analog aus 2,4 g (80 mMol) *p*-formaldehyd und 30 mg KOH in 10 ml abs. Äthanol, 20 mMol des entsprechenden aromatischen Diamins **4** und 80 mMol 4-Hydroxy-cumarin **1a**.

¹ D. N. ROBERTSON u. K. P. LINK, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1883 [1953].

² Ž. PROHASKA, Chem. Listy **47**, 59 [1953].

³ M. TRKOVNIK, B. BOBAREVIĆ u. V. KNEZ, Croat. Chem. Acta **42**, 57 [1970].

⁴ R. V. DESAI, J. org. Chemistry **26**, 5251 [1961].

⁵ M. G. PATEL u. S. SETHNA, J. Indian chem. Soc. **39**, 595 [1962].

⁶ N. MOHANTY, K. K. PATNAIK u. N. K. ROUT, J. Indian chem. Soc. **45**, 969 [1968].