

NMR-Spektren von *trans*-Chalcon-oxim, -semicarbazon und -thiosemicarbazon und ihren cyclischen Isomeren (3,5-Diphenyl-2-isoxazolin und 1-substituierte 3,5-Diphenyl-2-pyrazoline)

Von

A. T. Balaban

Institut für Atomphysik, Bukarest, Rumänien

I. Zugrăvescu und S. Avramovici

Lehrstuhl für organische Chemie an der Universität Jassy, Rumänien

und

W. Silhan

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 5. Januar 1970)

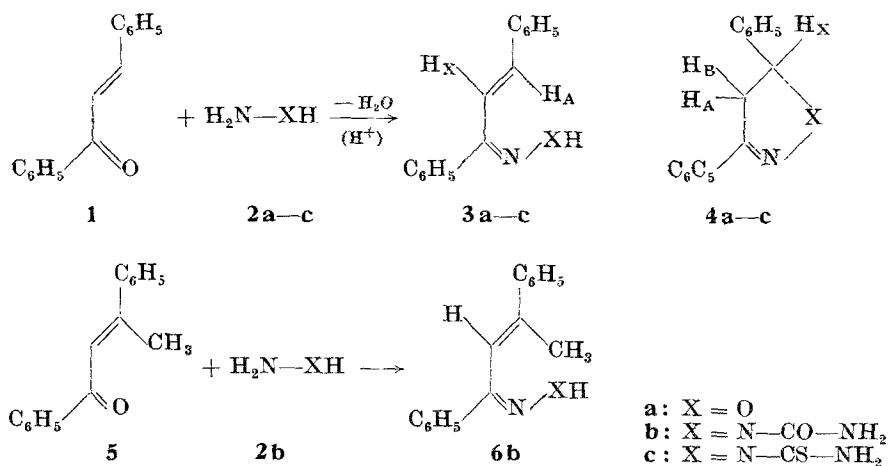
Frühere Strukturvorschläge für das *trans*-Chalcon-oxim, -semicarbazon und thiosemicarbazon¹ werden mit Hilfe von NMR-Spektren richtiggestellt: Die sauer katalysierte Reaktion führt zwar zum Oxim, Semicarbazon und Thiosemicarbazon des *trans*-Chalcons; basische Katalysatoren bewirken dagegen eine interne Cyclisierung zu 3,5-Diphenyl-2-isoxazolin bzw. zu 1-substituierten 3,5-Diphenyl-2-pyrazolinen. Die Zuordnungen in den NMR-Spektren wurden durch Vergleich mit *trans*-Dypton und seinem Semicarbazon getroffen.

NMR Spectra of trans-Chalcone Oxime, Semicarbazone and Thiosemicarbazone and Their Cyclic Isomers (3,5-Diphenyl-2-isoxazoline and 1-Substituted 3,5-Diphenyl-2-pyrazolines)

Earlier tentatively assigned structures for *trans*-chalcone oxime, semicarbazone and thiosemicarbazone, resp., have been corrected by means of NMR spectra: open-chain structures have been found for the title compounds formed in the acid catalyzed reaction, whereas basic catalysts lead to intramolecular cyclization with formation of 3,5-diphenyl-2-isoxazoline and 1-substituted 3,5-diphenyl-2-pyrazolines, resp. Assignments in the NMR spectra were made by comparison with those from authentic samples of *trans*-dyptone and its semicarbazone.

¹ S. Avramovici, I. Gabe und I. Zugrăvescu, a) Rev. Roumaine Chim. **10**, 471 (1965); b) Studii și Cercetări Chim. Acad. R. S. Romania **14**, 453 (1965).

Zwei verschiedene Reihen von isomeren Produkten erhält man bei der Herstellung der Semicarbazone und Thiosemicarbazone von *trans*-Chalcon (Benzyliden-acetophenon), je nachdem ob man in saurem (Reaktionsprodukte **3 a—c**, **6 b**) oder alkalischem Medium (Reaktionsprodukte **4 a—c**) arbeitet¹. Auf Grund von IR-Spektren wurde früher angenommen, daß es sich um geometrische (*cis*—*trans* und *syn*—*anti*) Isomere handelt¹. In einer späteren Arbeit² wurde jedoch auf Grund von NMR-Befunden erkannt, daß eine andere Art von Isomerie, nämlich zwischen cyclischen und offenen Strukturen, vorliegt. Dieser Befund erscheint verständlich, denn es ist bekannt, daß Oxime³, Hydrazone und Arylhydrazone von 2-Enonen^{4–7} unter basischer Katalyse leicht eine intramolekulare *Michael*-Addition erleiden, welche zu cyclischen Isomeren (2-Isoxazoline aus Oximen und 2-Pyrazoline aus Hydrazonen) führen. Die vorliegende Arbeit beschreibt die Festlegung der Strukturen des Oxims, Semicarbazons und Thiosemicarbazons des *trans*-Chalcons und ihrer in alkalischer Lösung entstehenden cyclischen Isomeren durch NMR-Spektroskopie.



² A. T. Balaban und W. Silhan, Tetrahedron (im Druck).

³ B. Unterhalt, Arch. Pharm. **299**, 274 (1966).

⁴ A. N. Kost und V. V. Ershov, Usp. khim. **27**, 431 (1958).

⁵ A. N. Kost und I. I. Grandberg, in: „Adv. in Heterocyclic Chem.“, (A. R. Katritzky and A. J. Boulton, editors), vol. 6, p. 347. Academic Press, New York, 1966.

⁶ C. H. Jarboe, in: „Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings“, vol. 22 of Weissberger's „Chem. of Heterocyclic Compounds“ (R. H. Wiley, L. C. Behr, R. Fusco, and C. H. Jarboe, editors), p. 175. Interscience — Wiley, New York, 1967.

⁷ E. Enders, in: Houben-Weyl's „Meth. der Org. Chemie“, 4. Aufl. (Herausgeber E. Müller), Bd. 10, Teil 2, S. 171. Thieme, Stuttgart, 1967.

Protonenresonanz-Spektren

Die NMR-Spektren, wenn nicht anders angegeben, wurden in CDCl_3 (innerer Standard *TMS*) bei Raumtemp. mit einem Varian A-60 A-Spektrometer aufgenommen (Tab. 1 und 2).

Tabelle 1. NMR-Daten von Chalcon-oxim (**3 a**), -semicarbazon (**3 b**) und -thiosemicarbazon (**3 c**) in CDCl_3 (*TMS*) bei Raumtemperatur

Verb.	X	H_A (τ)	H_X (τ)	J_{AX} (Hz)	OH (τ)	NH_2 (τ)
3 a	O	2,21	3,08	17,5	0,58	—
3 b	N—CO—NH ₂	2,82	3,55	17,0	—	4,08
3 c	N—CS—NH ₂	2,85	3,49	17,0	—	1,34

Tabelle 2. NMR-Daten von 3,5-Diphenyl-2-isoxazolin (**4 a**), 3,5-Diphenyl-1-acetamido-2-pyrazolin (**4 b**) und 3,5-Diphenyl-1-thioacetamido-2-pyrazolin (**4 c**) in CDCl_3 (*TMS*) bei Raumtemperatur

Verb.	X	H_A (τ)	H_B (τ)	H_X (τ)	J_{AB} (Hz)	J_{AX} (Hz)	J_{BX} (Hz)	NH_2 (τ)
4 a	O	6,70	6,20	4,22	17,0	8,7	10,9	—
4 b	N—CO—NH ₂	6,74	6,48	5,40	17,5	5,5	8,0	3,91
4 c	N—CS—NH ₂	6,80	6,12	3,87	17,9	4,0	11,0	3,30

Aus Tab. 1 geht hervor, daß alle drei Derivate, welche sauer katalysiert hergestellt wurden, erwartungsgemäß das für die Strukturen **3 a** bis **3 c** zu erwartende AX-Quadruplett für die zwei vinyllischen Protonen, welches z. T. vom Phenylmultipllett überlagert wird, aufweisen. Zum Vergleich: Das NMR-Spektrum des Chalcrons (**1**) bei 60 MHz zeigt die Absorptionssignale beider Vinylprotonen völlig vom Multipllett der Phenylprotonen im Bereich von τ 1,8—2,8 überlappt. Die Kopplungskonstanten $J_{AX} = 17$ —17,5 Hz für die Verbindungen **3 a** bis **3 c** sind normal für *trans*-olefinische Protonen. Zwecks der Zuordnung der zwei vinyllischen Protonen H_A und H_X in Formel 3 wurde das NMR-Spektrum des *trans*-Dyppnons (**5**) und seines Semicarbazons (**6 b**) als Modellsubstanzen aufgenommen, da sie nur *ein* vinyllisch gebundenes Proton in ähnlicher molekularer Umgebung besitzen wie H_X in Formel 3. Außer dem in der Literatur⁸ schon erwähnten Dublett der Methylgruppe (τ 7,47) und dem Phenylmultipllett zeigt das *trans*-Dyppnon⁹ ein Quadruplett für das vinyllische Proton bei τ 2,92; die allyllische Kopplungskonstante beträgt 1,4 Hz. Das Semicarbazon **6 b**¹⁰

⁸ E. F. Silversmith, J. Org. Chem. **27**, 4090 (1962).

⁹ W. Wayne und H. Adkins, Org. Synth. Coll., Vol. III, p. 367 (1955).

¹⁰ F. J. Wilson und R. M. Macaulay, J. Chem. Soc. **125**, 841 (1924); R. E. Lutz und L. T. Slade, J. Org. Chem. **26**, 4888 (1961).

zeigt die Methylgruppe als ein Dublett bei τ 8,02, koppelnd mit dem vinylischen Proton, Quadruplett bei τ 3,70, $J = 1,2$ Hz. Das NH-Signal findet man bei τ 1,96 und die NH₂-Gruppe absorbiert sehr breit um τ 4,5.

Man erkennt, daß in dieser Reihe bei Umwandlung der Ketone in ihre Semicarbazone eine Verschiebung nach höherem Feld um etwa 0,8 ppm für das vinylische Proton H_X eintritt und daß das H_X-Proton bei höherem Feld absorbiert als das Proton H_A. Das ist in Übereinstimmung mit der Zuordnung der zwei vinylischen Protonen in der *trans*-Zimtsäure¹¹, welche als ein *trans*-Chalcon betrachtet werden kann, bei welchem die der Carbonylfunktion benachbarte Phenylgruppe durch eine Hydroxylgruppe ersetzt ist. Die Protonensignale der OH- und NH₂-Gruppen in **3 a** bis **3 c** findet man bei den bekannten Absorptionslagen von Oximen bzw. (Thio)-Semicarbazonen.

Die Tab. 2 zeigt die NMR-Spektren der 3,5-Diphenyl-2-pyrazolin- bzw. -2-isoxazolin-Derivate **4 a—c**. Es tritt ein ABX-Multiplett für die drei aliphatischen Protonen auf. Alle drei Spektren zeigen drei gut aufgelöste Quadrupletts für diese drei Protonen. Die geminalen Protonen am C-4 absorbieren im Bereich von τ 6,1—6,5 (H_B) und 6,7—6,8 (H_A) mit der normalen geminalen Kopplungskonstante $J_{AB} = 17—18$ Hz; diese Werte sind in guter Übereinstimmung mit Literaturdaten für Methylenprotonen am C-4 in 3-Phenyl-2-isoxazolin (τ 6,2—6,3, $J = 17,6$ Hz¹² oder τ etwa 6,6¹³) und in -2-pyrazolin (τ 6,6¹⁴). Das Proton H_X am C-5 absorbiert in einem größeren Bereich: τ 3,8—5,4; seine Kopplungskonstanten mit H_A und H_B sind unterschiedlich und haben auch einen größeren Variationsbereich ($J_{AX} = 4—9$ Hz, $J_{BX} = 8—11$ Hz). Es ist anzunehmen, daß H_A und H_X *cis* zueinanderstehen (vgl.¹⁴).

Das NMR-Spektrum von **4 b**, aufgenommen in anderen Lösungsmitteln, wie z. B. Pyridin oder DMSO, ändert sich praktisch nicht; das NH₂-Signal wird nach tieferem Feld verschoben, während die H_A-, H_B- und H_X-Signale ihre Lage fast nicht ändern. Bei Aufnahme bei erhöhter Temperatur (100° C) tritt in DMSO eine irreversible Änderung der NMR-Spektren ein.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, daß alle Carbonylderivate (Oxime, Semicarbazone, Thiosemicarbazone) des *trans*-Chalcons normale offene Strukturen haben, wenn die Herstellung sauer katalysiert bei einem pH-Wert von 4 bis 5 erfolgte, daß aber cyclische 2-Isioxazolin- bzw. 2-Pyrazolinstrukturen erhalten werden, wenn die

¹¹ „NMR-Spectra Catalog“, Varian Associates, Palo Alto, Calif., No. 230.

¹² H. Reimlinger und J. J. M. Vandevale, Ann. Chem. **720**, 117 (1968).

¹³ M. C. Aversa, G. Cum und M. Crisafulli, Gazz. chim. ital. **96**, 1046 (1966).

¹⁴ H. Ferres und W. R. Jackson, Chem. Commun. **1969**, 261.

Derivate alkalisch katalysiert, bei einem pH-Wert von 8 bis 9, hergestellt wurden. Früher gemachte Strukturannahmen¹ müssen daher korrigiert werden.

Experimenteller Teil

trans-Chalcon (**1**) wurde aus Petroläther umkristallisiert¹⁵. Die Herstellung des Oxims (**3 a**) in saurem Medium^{3, 16}, Schmp. 108° C, und des 3,5-Diphenyl-2-isoxazolins (**4 a**), Schmp. 75° C, in basischem Medium^{3, 17} wurde, wie in der zitierten Literatur beschrieben, vorgenommen.

Das Semicarbazon (**3 b**)^{1, 18}, Schmp. 178° C*, und das Thiosemicarbazon (**3 c**)^{1, 19}, Schmp. 145° C, des *trans*-Chalcons wurden bei einem pH-Wert von 4—5, wie beschrieben¹, erhalten.

Die entsprechenden 3,5-Diphenyl-2-pyrazolin-Isomeren **4 b**¹, Schmp. 140° C, und **4 c**^{1, 20} wurden bei einem pH-Wert von 8—9, wie in¹ beschrieben, erhalten**. Die Verbindung **4 c**, aus Äthanol umkristallisiert, zeigt Umwandlungen, wenn sie erhitzt oder in aprotischen Lösungsmitteln gelöst wird: Bei raschem Erhitzen schmilzt sie bei 170—180° C und erstarrt zu einem Produkt vom Schmp. 204° C. In CDCl₃ ist sie leicht und klar löslich, nach etwa 2 Min. wird die Lösung trüb und nun fällt z. T. eine schwerer lösliche farblose Verbindung aus, die bei 204° C schmilzt.

Die IR-Spektren dieser Produkte (umkristallisiert aus Äthanol, Schmp. 170—180° C, bzw. aus CHCl₃, Schmp. 204° C) unterscheiden sich merklich voneinander.

Das NMR-Spektrum in dieser Abhandlung bezieht sich auf die Verbindung vom Schmp. 204° C.

Die Beobachtungen an den Verbindungen **3 b** und **4 c** lassen eine *syn*—*anti*-Isomerie annehmen und sollen in einer späteren Arbeit diskutiert werden.

Herrn Prof. O. Buchardt und Frau Dr. Ulla Swanholm (Kopenhagen) danken wir für die Aufnahme von 100 MHz-NMR-Spektren.

* In einem Versuch wurde eine unterschiedliche Verbindung vom Schmp. 168° C mit ähnlichem, aber nicht gleichem NMR-Spektrum erhalten: Proton H_A τ 2,65, H_X τ 3,14, J_{AX} = 16,8 Hz, NH- und NH₂-Signale bei τ 0,10 bzw. τ 4,08.

** Bei der in deutscher Sprache beschriebenen Herstellung der Thiosemicarbazone in alkalischem Medium^{1a} lese man (statt 25 Min.): 25 Stunden.

¹⁵ E. P. Kohler und H. M. Chadwell, Org. Synth. Coll. Vol. I, p. 78 (1941).

¹⁶ H. Rupe und F. Schneider, Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 965 (1895); F. Henrich, Ann. Chem. **351**, 172 (1907).

¹⁷ K. von Auwers und M. Seyfried, Ann. Chem. **484**, 178 (1930); K. von Auwers und H. Müller, J. prakt. Chem. **137**, 102 (1933); A. H. Blatt, J. Amer. Chem. Soc. **53**, 1133 (1931).

¹⁸ St. von Kostanecki und G. Rossbach, Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 1492 (1890); I. Heilbron und F. J. Wilson, J. Chem. Soc. **101**, 1482 (1912); **103**, 1504 (1913); H. Stobbe und K. Bremer, J. prakt. Chem. **123**, 243 (1929).

¹⁹ G. Combes, M. Hebbelynck und J. Ledrut, Bull. Soc. Chim. Fr. **1953**, 315.

²⁰ C. V. Gheorghiu und S. Avramovici, An. St. Univ. A. I. Cuza **3**, 381 (1957).