Chalkon-5'- und Flavanon-6-carbonsäuren

Gotthard Wurm* und Dorothea Schnetzer

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 24. Oktober 1991

Während 3-Acetyl-4-hydroxybenzoesäure (**1**) mit den Aldehyden **2a-c** durch *Claisen-Schmidt*-Kondensation zu den Chalkoncarbonsäuren **3a-c** reagiert, führt die entspr. Reaktion mit **2d** nicht zum Ziel. Die Chalkone **3a-b** können durch Standardreaktionen in die isomeren Flavanoncarbonsäuren **4a-b** überführt werden, nicht jedoch **3c**. **3c** bildet in $MeOH/H_2SO_4$ den Flavanoncarbonsäuremethylester **4c**, der bei der sauren Hydrolyse nicht die Carbonsäure zu **4c** liefert, sondern quantitativ in die Chalkoncarbonsäure **3c** gespalten wird. Die 4'-Nitroflavanoncarbonsäure **4d** kann ebenfalls nur in Form des Methylesters durch Kondensation der Diaroylmethancarbonsäurederivate **5a-b** mit 4-Nitrobenzaldehyd (**2d**) gewonnen werden. Hiebei entstehen nicht die erwarteten α-Aroylchalkone **6** bzw. ihre tautomeren 3-Aroylflavanone, sondern **4d** unter hydrolytischer Abspaltung der Arylcarbonsäuren **7a-b**. Die alkalische Hydrolyse dieser Verbindung führt nicht zur gesuchten Chalkoncarbonsäure **3d**, sondern zu einem Gemisch von Zersetzungsprodukten.

Chalcone-5'- and Flavanone-6-carboxylic Acids

While 3-acetyl-4-hydroxybenzoic acid (**1**) reacts with the aldehydes **2a-c** by *Claisen-Schmidt* reaction to the chalcone carboxylic acids **3a-c**, the parent reaction with **2d** is not successful. The chalcones **3a-b** but not **3c** can be transformed to the isomeric flavanone carboxylic acids **4a-b** by common methods. **3c** in $MeOH/H_2SO_4$ forms the methyl flavanone-carboxylate **4c** which does not lead to the carboxylic acid of **4c** by acid hydrolysis. Instead, **4c** is split to chalcone carboxylic acid **3c** quantitatively. 4'-nitroflavanone-6-carboxylic acid (**4d**) can only be obtained by condensation of the diketones **5a-b** with 4-nitrobenzaldehyd (**2d**) as the methyl carboxylate, too. Here, instead of the expected α-aroylchalcone **6** or its tautomeric 3-aroylflavanone derivative, **4d** is formed by hydrolytic removal of the arylcarboxylic acids **7a-b**. The alkaline hydrolysis of compound **4d** does not quantitatively afford the chalconecarboxylic acid **3d** but results in destruction to a complex mixture of several compounds.

In Erweiterung unserer Arbeiten über anti-anaphylaktische Flavon- und Flavonol-6-carbonsäuren[1,2] haben wir uns auch mit den analogen Flavanonen als nicht planaren, reduzierten Vorstufen und den isomeren azyklischen 2-Hydroxychalkoncarbonsäuren beschäftigt.

Für die Synthese der 2'-Hydroxychalkone **3** wählten wir die *Claisen-Schmidt*-Kondensation als Methode der Wahl (Schema 1). So ließen sich die Verbindungen **3a**[3], **3b**[4] und **3c** problemlos aus der Acetylhydroxybenzolcarbonsäure **1** und den Aldehyden **2a-c** herstellen. Bei der Synthese des 4-Nitroderivats **3d** versagte das Verfahren, es entstand ein komplexes, nicht trennbares Substanzengemisch, in dem das Chalkon **3d** nicht enthalten war.

Das Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der Beobachtung, daß die *Baker-Venkataraman*-Umlagerung - eine basenkatalysierte intramolekulare Esterkondensation - der Ester aus 2'-Hydroxy-5'-nitroacetophenon und Nitrobenzoesäure auch unter drastischen Reaktionsbedingungen nicht erzwungen werden konnte[5].

Die Überführung der Hydroxychalkone **3** in die isomeren Flavanone **4** wurde zunächst nach dem von uns früher erprobten Verfahren zur Synthese von Flavanon-4'-carbonsäuren[6] durchgeführt. Hierbei werden die 2'-Hydroxychalkoncarbonsäuren in H_2O mit $KHCO_3$ gelöst, anschließend wird mit H_2SO_4 angesäuert, wobei ein Flavanonchalkongemisch ausfällt. Trotz des hohen Flavanonanteils von 98%[6] ist die Abtrennung der Chalkonreste schwierig, so daß die Ausbeuten an reinen Flavanoncarbonsäuren mäßig (30%, **4a**) bis gering (10%, **4b**) sind. Die Methode versagte bei der Synthese von **4c**, der Flavanonanteil im Gemisch war in Umkehrung der Verhältnisse bei **3a/4a** und **3b/4b** so gering, daß eine Isolierung der 2',4',6'-Trimethylflavanon-6-carbonsäure unmöglich war.

Auch beim Erhitzen in Methanol mit wäßriger H_2SO_4, 30proz. Essigsäure oder Polyphosphorsäure trat keinerlei Isomerisierung ein.

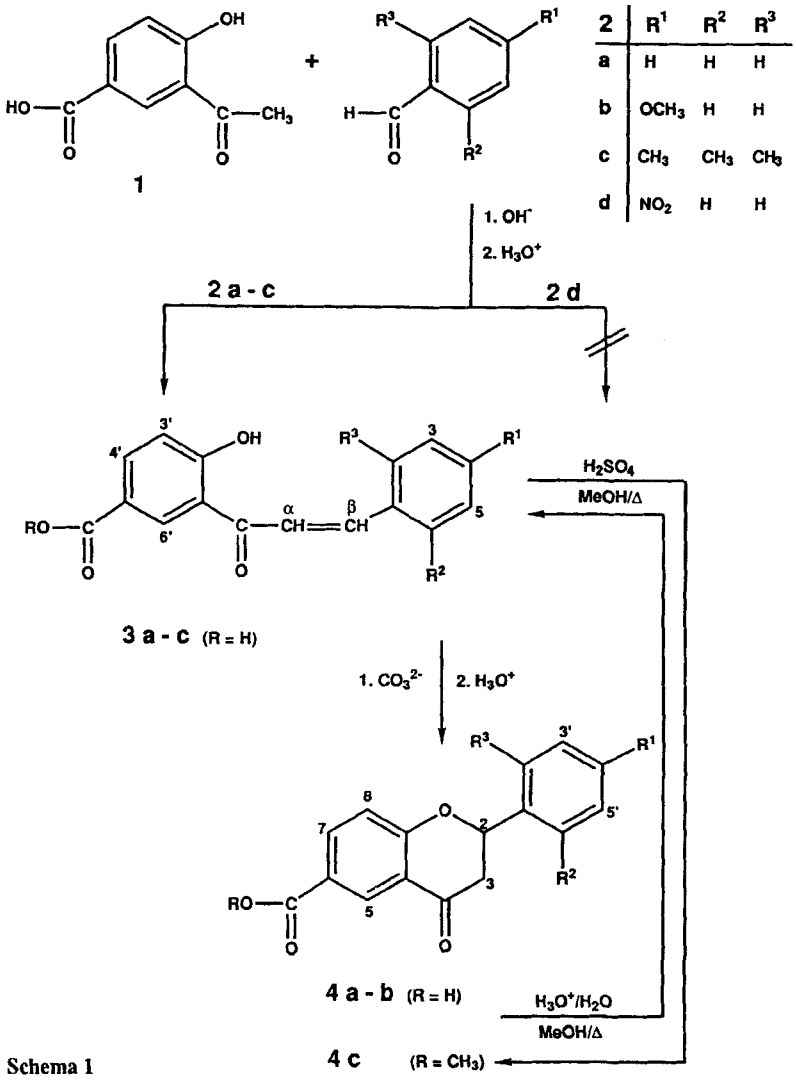
Diese wurde erst in Methanol mit konz. H_2SO_4 in der Siedehitze und dann nahezu quantitativ erreicht, das Flavanon **4c** lag allerdings als Methylester vor. Versuche zur Esterspaltung mit wäßriger H_2SO_4 überführten die Verbindung wieder quantitativ in die Chalkoncarbonsäure **3c**. Die Existenz eines durch Säuren nicht zum isomeren Flavanon zyklisierbaren Chalkons bzw. eines in stark saurem Milieu quantitativ zum Chalkon isomerisierenden Flavanons wurde unseres Wissens bisher nicht beschrieben.

Im Kontext mit unseren oben aufgezeigten Untersuchungen über anti-anaphylaktische Flavoncarbonsäuren sollten als ebenfalls azyklische Flavonoidcarbonsäuren im Vergleich mit den Chalkonen 3-Diaroylmethanderivate vom Typ **5** erzeugt werden (Schema 3). Diese kondensieren mit aromatischen Aldehyden zu Aroylchalkonen (**A**), die wieder im Gleichgewicht mit den isomeren Aroylflavanonen (**B**) stehen, das Gleichgewicht liegt weitgehend auf der Seite von **B**[7] (Schema 2).

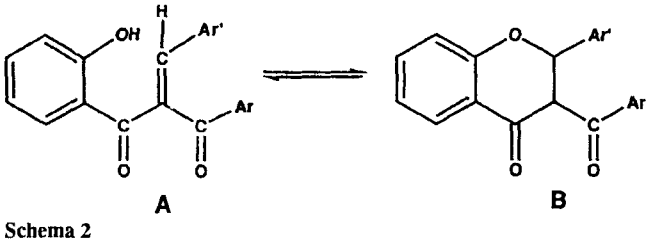
Aroylflavanone können als rigidisierte Diaroylmethanderivate angesehen werden und waren als solche im Vergleich mit diesen von Interesse.

Bei der Reaktion von **5a-b**[8,1] mit 4-Nitrobenzaldehyd (**2d**) zeigte sich nun, daß die zunächst entstehenden Kondensationsprodukte **6** (Schema 3) bzw. die isomeren 3-Aroylflavanone nicht abgefangen werden können, sondern spontan mit dem Reaktionswasser zu **4d** und sehr geringen Mengen **3d** ($R = CH_3$) hydrolysiert werden.

 ©VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1992 0365-6233/92/1111-0717 $ 3.50+.25/0



Schema 1



Schema 2

Auf diesem Umweg sind Ester der 4'-Nitroflavanon-6-carbonsäure zugänglich, aber bei der alkalischen Hydrolyse von **4d** zur Gewinnung der 4-Nitrochalkon-5'-carbonsäure zerfällt die Verbindung zu einem ähnlich komplexen Substanzgemisch wie beim Versuch der *Claisen-Schmidt*-Kondensation mit **1** und **2d**.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben:

Schmp.: Linström-Apparatur (nicht korr.).- IR-Spektren: Gitterspektralphotometer 421 (Perkin-Elmer).- MS: Spektrometer MAT CH 7 (Varian).- ^{1}H-NMR-Spektren: Spektrometer WM 250 (Bruker), TMS als inn. Stand.- Elementaranalysen: Elemental Analyser 240 B (Perkin-Elmer).- Temp. °C.

2'-Hydroxychalkon-5'-carbonsäuren **3**

Die Lösungen von 0.01 mol 2-Acetyl-4-hydroxybenzolcarbonsäure (**1**)[1)] und 0.01 mol der Aldehyde **2a-c** in 100 ml MeOH werden mit 20 ml 50proz. KOH versetzt und 24 h bei RT stehengelassen. Die Ansätze werden in 500 ml mit Eis versetzte 10proz. HCl gegossen, die gelben Präzipitate abgesaugt, mit H_2O neutral gewaschen und an der Luft getrocknet.

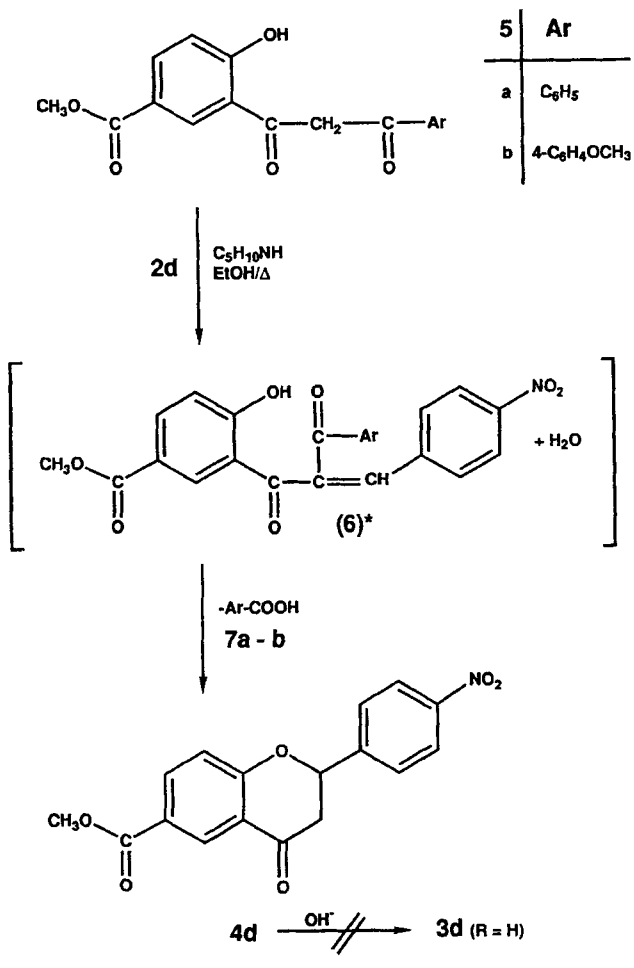
2'-Hydroxy-2,4,6-trimethylchalkon-5'-carbonsäure[*)] (**3c**)

Gelbe Nadeln (Ethanol), Ausb. 50%, Schmp. 234°.- $C_{19}H_{18}O_4$ (310.2) Ber. C 73.5 H 5.85 Gef. C 73.2 H 5.75.- MS (70 eV): m/z = 310 (27%, M^+), 295 (100, M - CH_3)$^+$.- IR (KBr): 3540-3300 (OH), 3200-2500 (CO-OH), 1685, 1630 (CO) cm^{-1}.- ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 12.49 (s; 1H, OH); 8.37 (d; 1H, J = 2.1 Hz, H-6'); 8.04 (dd; 1H, J_1 = 8.6 Hz, J_2 = 2.1 Hz, H-4'); 7.87 (d; 1H, J = 16 Hz, H-α); 7.37 (d; 1H, J = 16 Hz, H-β); 7.10 (d; 1H, J = 8.6 Hz, H-3'); 6.97 (s; 2H, H-3,5); 2.37 (s; 6H, 2,6-CH_3); 2.26 (s; 3H, 4-CH_3).

Flavanon-6-carbonsäuren **4**

Jeweils 1 g der Chalkonderivate **3a-b** wird in 250 ml 5proz. $KHCO_3$-Lösung unter Erwärmen gelöst. Nach dem Erkalten wird die Lösung vorsichtig mit verd. H_2SO_4 angesäuert, der Niederschlag abgesaugt, mit H_2O neu-

*) IUPAC-Nomenklatur: 3-(2,4,6-Trimethylcinnamoyl)-4-hydroxybenzolcarbonsäure



*) Nicht isolierbar

Schema 3

tral gewaschen und an der Luft getrocknet. Anschließend werden die blaßgelben Präzipitate feinpulverisiert und so lange mit warmem Methanol in kleinen Portionen digeriert, bis die Rückstände farblos geworden sind. Diese werden dann aus Ethanol kristallisiert:

2-Phenyl-4-oxo-chroman-6-carbonsäure (**4a**)[3],

Ausb. 30% und

2-(4-Methoxyphenyl)-4-oxo-chroman-6-carbonsäure (**4b**)[9],

Ausb. 10%, stimmen in allen analytischen Daten mit der Lit. überein.

Methyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-4-oxo-chroman-6-carboxylat (**4c**)

1 g Chalkon **3c** wird in 100 ml absol. Methanol gelöst, die Lösung mit 5 ml H_2SO_4 versetzt und 6 h unter Rückfluß erhitzt.- Der nach dem Erkalten ausgefallene weiße Niederschlag wird aus THF kristallisiert: farblose Nadeln, Ausb. 60%, Schmp. 210°.- $C_{20}H_{20}O_4$ (324.4) Ber. C 74.1 H 6.21 Gef. C 74.2 H 6.22.- MS (70 eV): m/z = 324 (52%; M^+), 309 (100; M - CH_3)$^+$.- IR (KBr): 1720, 1685 (CO) cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.67 (d; 1H, J = 2.2 Hz, H-5); 8.18 (dd; 1H, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.2 Hz, H-7); 7.08 (d; 1H, J = 8.8 Hz, H-8); 6.93 (s; 2H, H-3',5'); 5.92 (dd; 1H, J_1 = 14.9 Hz, J_2 = 3.0 Hz, H-2); 3.93 (s; 3H, OCH_3); 3.40 (dd; 1H, J_1 = 14.9 Hz, J_2 = 17.6 Hz, H-3_{ax}); 2.72 (dd; 1H, J_1 = 3.0 Hz, J_2 = 17.6 Hz, H-3_{eq}); 2.43 (s; 6H, 2',6'-CH_3); 2.30 (s; 3H, 4'-CH_3).

Methyl-2-(4-nitrophenyl)-4-oxo-chroman-6-carboxylat (**4d**)

0.02 mol der Diketone **5a-b**[8,1] und 0.02 mol 4-Nitrobenzaldehyd (**2d**) werden in 100 ml absol. Methanol mit 0.2 ml Piperidin 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen des Ansatzes auf 25 ml kristallisiert ein weißer Niederschlag, der aus Methanol umkristallisiert wird: farblose Nadeln, Ausb. 25%, Schmp. 181°.- $C_{17}H_{13}NO_6$ (327.3) Ber. C 62.4 H 4.00 N 4.28 Gef. C 62.4 H 3.89 N 4.29.- MS (70 eV): m/z = 327 (6%; M^+), 178 (100; $CH_3OOCC_6H_3(O)CO)^+$.- IR (KBr): 1720, 1690 (CO) cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.64 (d; 1H, J = 2.1 Hz, H-5); 8.33 (d; 2H, J = 8.7 Hz, H-3',5'); 8.23 (dd; 1H, J_1 = 8.7 Hz, J_2 = 2.1 Hz, H-7); 7.69 (d; 2H, J = 8.7 Hz, H-2',6'); 7.16 (d; 1H, J = 8.7 Hz, H-8); 5.68 (dd; 1H, J_1 = 11 Hz, J_2 = 5.1 Hz, H-2); 4.23 (s; 3H, CH_3); 3.08 (m; 2H, H-3_{ax}/H-3_{eq}).

Literatur

1 G. Wurm und U. Geres, Arch. Pharm. (Weinheim) *310*, 119 (1977).
2 G. Wurm und U. Geres, Arch. Pharm. (Weinheim) *311*, 177 (1978).
3 F. Shinichiro und A. Nobuo, Nippon Kagaku Zasshi *77*, 1313 (1956); C.A. *53*, 2191a.
4 J.R. Pfister, W.E. Wymann, M.E. Schuler und A.P. Roszkowski, J. Med. Chem. *23*, 335 (1980).
5 M. Nordmann, Dissertation Freie Universität Berlin, 1986.
6 H. Loth und G. Wurm, Arch. Pharm. (Weinheim) *301*, 897 (1968).
7 H. Köhne, Dissertation Freie Universität Berlin, 1971.
8 A.V. Rama Rao, S.A. Telang und P. Mdhavan Nair, J. Ind. Chem. *11*, 431 (1964).
9 D.N. Shah, S.K. Parikh und N.M. Shah, J. Am. Chem. Soc. *77*, 2223 (1955).

[Ph990]