

Synthese und ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen neuer Curcuminanaloga

A. Arrieta und L. Beyer

Leipzig, Fachbereich Naturwissenschaften der Technischen Hochschule

E. Kleinpeter, J. Lehmann und M. Dargatz

Halle-Wittenberg, Fachbereich Chemie der Martin-Luther-Universität

Bei der Redaktion eingegangen am 21. August bzw. 30. Dezember 1991

Synthesis and ¹H-NMR Spectroscopic Investigations of New Curcumin Analoga

Abstract. The synthesis of numerous symmetric and non-symmetric curcumin(hetero) analoga (**1–3**) systematic variation of the conjugated chain and substituents is described. The structure of most com-

pounds is confirmed by ¹H-n.m.r.-spectroscopy. All compounds show E-configuration. Conjugation and tautomerism are discussed based on spectroscopic data.

Einleitung

Über eine Methode zur Darstellung unsymmetrisch substituierter 1,7-Diaryl-3,5-heptadione (Curcumin-oide) wurde von uns [1] berichtet.

Daran anschließend publizieren wir nun zur Synthese und ¹H-NMR-spektroskopischen Charakterisierung von strukturverwandten vinylogenen Dibenzoylmethanen **1** und **2** sowie heterocyclischen Analoga **3** mit dem Ziel, durch Einführung systematisch variiertes, zusätzlicher formaler Doppelbindungsinkremente unter Einbeziehung der β-Diketonstruktureinheit in einer erweiterten Substanzpalette das vorliegende Polymethinsystem zu verändern und zu vergrößern.

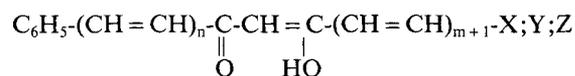
Daraus folgt eine Modifizierung des elektronischen Spektralverhaltens in Emission und Absorption, das Gegenstand einer nachfolgenden Arbeit sein wird [2]. An Borkomplexen verwandter Verbindungen wurden von anderen Autoren [3] zahlreiche Untersuchungen unter dem Aspekt einer möglichen Laserfarbstoffapplikation vorgenommen.

Ein weiteres Motiv in Hinblick auf die gezielte Erweiterung der Substanzpalette curcuminoider Verbindungen besteht darin, die bekannten bioaktiven Wirkungen [4] der auch als Lebensmittelfarbstoffe und Gewürze verwendeten natürlichen Curcumin-oide zu modifizieren bzw. zu optimieren.

Ergebnisse und Diskussion

Synthese

In der Tabelle 1 sind die dargestellten Verbindungen



$n=0,1$

$m=-1,0,1,2$

1 X = C₆H₅

2 Y = substitut. Phenyl

3 Z = Heterocycl.,

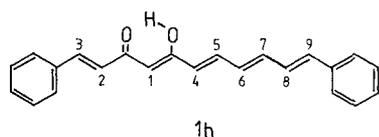
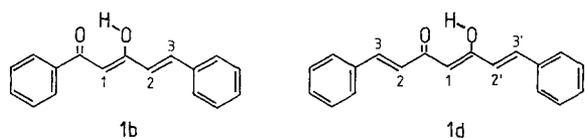
die eine ungeradzahlige Kohlenstoffkette enthalten, in einer systematischen Übersicht zusammengestellt (s. Tab. 1)

Die Darstellung der unsymmetrischen Verbindungen **1** (**1a–1c**; **1e–1f**; **1h**), **2** (**2a–2f**; **2h–2i**) und **3** (s. Formelschema 2) erfolgt durch Kondensation des entsprechenden Aldehyds mit Cinnamoylacetone oder Benzoylacetone mittels n-Butylamin über ihre Borkomplexe, an die sich eine mehrstündige Umsetzung bei Raumtemperatur und eine salzsaure Hydrolyse anschließen.

Dabei wurden Ausbeuten bis zu 60 % der Theorie in Anlehnung an eine von uns früher [5] mitgeteilte Methode erzielt, die gegenüber der ursprünglichen von Pavolini [6] modifiziert ist.

Tabelle 2 Physikalische und chemische Charakterisierung der Verbindungen **1** und **2**

Nr.	F. [°C] (EtOH)	Summenformel (Molmasse ber./gef.)	Analyse ber./gef.			λ_{\max} [nm] (lg ϵ) CHCl ₃
			C	H	N	
1a	78 – 79	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ (224,25)			[8]	343(4,34)
1b	97 – 98	C ₁₇ H ₁₄ O ₂ (250,29/ 250)	81,57 81,22	5,63 5,46	–	367(4,58) 395(Sch.)
1c	123 – 124	C ₁₉ H ₁₆ O ₂ (276,33/ 276)	82,58 82,37	5,83 6,11	–	385(4,61) 400(Sch.)
1d	139 – 140	C ₁₉ H ₁₈ O ₂ (276,33)	82,58 82,29	5,83 5,82	–	396(4,60) 420(Sch.)
1e	124 – 125	C ₂₁ H ₁₈ O ₂ (302,37/ 302)	83,41 83,48	6,00 6,08	–	303(3,97) 412(4,82)
1f	145 – 146	C ₂₁ H ₁₈ O ₂ (302,37/ 302)	83,41 83,35	6,00 6,20	–	305(4,04) 418(4,75)
1g	184 – 185	C ₂₃ H ₂₀ O ₂ (328,41/ 328)	84,11 83,24	6,13 6,41	–	427(4,24) 454(Sch.)
1h	166 – 167	C ₂₃ H ₂₀ O ₂ (328,41/ 328)	84,11 84,79	6,13 6,14	–	320(4,20) 424(4,86)
2a	167 – 168	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ (266,29)	76,67 76,15	5,29 5,50	–	391(4,60)
2b	120 – 121	C ₁₈ H ₁₆ O ₃ (280,32)	77,12 77,04	5,75 5,89	–	388(4,54)
2c	154 – 155	C ₁₈ H ₁₆ O ₄ (296,32)	72,96 72,74	5,44 4,97	–	395(4,59)
2d	156 – 157	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂ (293,36)	77,79 77,83	6,52 6,95	4,77 4,84	283(4,18) 447(4,47)
2e	157 – 158	C ₂₁ H ₂₁ NO ₂ (319,40/ 319)	78,96 78,31	6,62 6,65	4,38 4,34	337(4,09) 460(4,57)
2f	123 – 124	C ₂₀ H ₁₈ O ₄ (322,36/ 322)	74,51 74,25	5,62 5,97	–	410(4,66)
2g	184 – 185	C ₂₁ H ₂₀ O ₈ (368,38)	68,46 68,23	5,47 5,37	–	423(4,63)
2h	173 – 174	C ₂₁ H ₂₁ NO ₂ (319,40/ 319)	78,96 78,30	6,62 6,95	4,38 4,90	345(4,16) 461(4,35)
2i	183 – 184	C ₂₃ H ₂₃ NO ₂ (345,44)	79,97 79,15	6,71 7,12	4,05 4,19	476(4,77)



Aus den Kopplungskonstanten (Tab. 5) ist ersichtlich, daß alle Doppelbindungen E-Konfiguration besitzen. Außerdem erhält man bei den länger-kettigen Verbindungen **1e** und **1h** und aus der Änderung der Größe der Kopplungskonstanten die Information (vgl. **1c**; **1f**), daß durch Konjugationseffekte der Doppelbindungscharakter der formalen Einfachbindungen zunimmt und der der Doppelbindungen abnimmt.

Alle ¹H-NMR-spektroskopisch untersuchten Verbindungen liegen in Chloroform bei Raumtemperatur als Enol-Tautomere vor, da keine Signalaufspaltung für die Enolprotonen auftritt und kein zusätzliches

Tabelle 3 Physikalische und chemische Charakterisierung der Verbindungen 3

Nr.	F. [°C] (EtOH)	Summenformel (Molmasse)	Analyse ber./gef.				λ_{\max} [nm] (lg ϵ) CHCl ₃
			C	H	N	S	
3a	168 –	C ₁₅ H ₁₃ O ₂	75,29	5,47	5,85	–	419(4,56)
	169	(239,27)	75,42	5,61	5,71	–	
3b	206 –	C ₁₉ H ₁₅ NO ₂	78,87	5,22	4,84	–	416(4,51)
	207	(289,33)	78,45	5,32	4,81	–	
3c	79 –	C ₁₅ H ₁₂ O ₃	74,98	5,03	–	–	390(4,91)
	80	(240,25)	74,75	4,94	–	–	
3d	89 –	C ₁₆ H ₁₄ O ₃	75,57	5,54	–	–	403(4,63)
	90	(254,28)	75,41	5,90	–	–	
3e	109 –	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ S	70,28	4,71	–	12,50	388(4,56)
	110	(256,32)	70,22	4,77	–	12,16	
3f	114 –	C ₁₇ H ₁₄ O ₃	76,67	5,29	–	–	414(4,44)
	115	(266,29)	76,40	5,45	–	–	
3g	175 –	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂	76,96	5,69	5,27	–	434(4,56)
	176	(265,31)	76,73	5,77	5,41	–	
3h	197 –	C ₂₁ H ₁₇ NO ₂	79,97	5,43	4,44	–	430(4,54)
	198	(315,37)	79,90	5,81	5,03	–	
3i	150 –	C ₁₇ H ₁₄ O ₂ S	72,31	4,99	–	11,35	408(4,25)
	151	(282,36)	72,10	5,23	–	11,45	

Signal für die Methylengruppe des Keto-Tautomeren beobachtet wurde. Der durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke gebildete Sechsring wirkt dafür energetisch stabilisierend.

Bei den symmetrischen Verbindungen **1d**, **1g** und **2g** treten keine Signalverdoppelungen für die Protonen der Kohlenstoffkette auf.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der unsymmetrischen vinylogenen Dibenzoylmethane 1 (außer 1d, 1g); der vinylogenen Benzoyl (subst. benzoyl)methane 2 (außer 2a); der vinylogenen Benzoyl(heteroaroyl)methane 3

Tabelle 4 Chemische Verschiebung der Protonen (in ppm): (Numerierung der Protonen entsprechend Strukturformeln in Formelschema Nr. 3)

Verb. Nr.	1	2	3	4	Proton Nr. 5	6	7	8	9
1b	6,34	6,64	7,68	–	–	–	–	–	–
1c	6,25	6,94	6,9	≈ 7,4	6,16	–	–	–	–
1d	5,84	6,62	7,65	–	–	–	–	–	–
1e	6,23	6,78	7,0 ^{a)}	6,8 ^{a)}	6,48	7,34	6,11	–	–
1f	5,76	6,60	7,64	≈ 6,9	≈ 6,9	≈ 7,4 ^{b)}	6,17	–	–
1g	5,68	≈ 6,9	≈ 6,9	≈ 7,4 ^{b)}	6,16	–	–	–	–
1h	5,73	6,59	7,62	6,78	6,9 ^{c)}	6,7 ^{c)}	6,46	7,40	6,09
2c	6,31	6,50	7,62	–	–	–	–	–	–
2d	6,27	6,44	7,65	–	–	–	–	–	–
2f	5,81	6,47	7,59	6,59	7,63	–	–	–	–
2h	5,77	6,43	7,60	6,58	7,62	–	–	–	–
2i	5,72	6,58	7,61	^{d)}	^{d)}	^{d)}	6,07	–	–
2g	5,76	6,43	7,55	–	–	–	–	–	–
3a	6,24	6,21	7,55	–	–	–	–	–	–
3b	6,33	6,70	7,96	–	–	–	–	–	–
3e	6,28	6,43	7,79	–	–	–	–	–	–
3h	5,83	6,61	7,62	6,68	7,94	–	–	–	–

^{a),c)} oder umgekehrte Zuordnung, ^{b)} Zuordnung nicht sicher, ^{d)} nicht zuordnen

Tabelle 5 Kopplungskonstanten $^3J_{H,H}$ (in Hz): (Numerierung der Protonen entsprechend Strukturformeln in Formelschema Nr. 3)

Verb. Nr.	Kopplung						
	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9
1b	16,0	—	—	—	—	—	—
1c	15,0	5,2	15,0	—	—	—	—
1d	15,9	—	—	—	—	—	—
1e	15,0	a)	14,5	11,2	16,2	—	—
1f	15,8	—	≈ 14 ^{b)}	5,4	15,1	—	—
1g	≈ 15	5,6	15,4	—	—	—	—
1h	15,8	—	14,6	a)	14,8	11,3	14,8
2c	15,8	—	—	—	—	—	—
2d	15,7	—	—	—	—	—	—
2f	15,7	—	15,9	—	—	—	—
2g	15,8	—	—	—	—	—	—
2h	15,9	—	16,0	—	—	—	—
2i	15,9	—	b)	b)	14,9	—	—
3a	15,7	—	—	—	—	—	—
3b	15,8	—	—	—	—	—	—
3e	15,5	—	—	—	—	—	—
3h	15,8	—	15,8	—	—	—	—

a) nicht beobachtbar, b) Wert nicht sicher

Die Ausgangsverbindungen Indol-3-carbaldehyd [8], 6-Phenyl-hex-5-en-2,4-dion[12](Cinnamoylacetone), 5-Phenyl-penta-2,4-dienaldehyd (Benzylidencrotonaldehyd) [13], 3-(Fur-2'-ylprop-2-enaldehyd (Furfuracrolein) [14] wurden nach Literaturangaben dargestellt.

Alle anderen Chemikalien sind handelsüblich.

27,5 mmol β -Diketon werden mit 24,4 mmol Boroxid mit Hilfe von wenig Essigester unter Rühren bei 60 °C 15 min erwärmt. Dann werden 0,137 mol n-Tributylborat bei Raumtemperatur und nach einer Stunde 27,5 mmol in 300 ml Essigester gelösten Aldehyds zugegeben. Nach 15 min werden 0,50 ml n-Butylamin in 4 ml Essigester im Laufe von 5 min addiert. Dann wird bei Raumtemperatur 10 h gerührt. Man versetzt den Komplex mit 18 ml 0,5 n Salzsäure. Die organische Phase wird abgetrennt, zuerst mit 5proz. NaHCO_3 -Lösung, dann mit Wasser gewaschen und mit Natriumchlorid ausgesalzt. Die organische Phase wird nun erneut abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum (10 Torr) bei 40 °C abdestilliert. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert. Die Ausbeute, bezogen auf reines Produkt, beträgt ca. 60 % der Theorie.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden in CDCl_3 bei Raumtemperatur an einem WP-200-NMR-Spektrometer der Firma BRUKER bei 200.13 MHz ^1H -Meßfrequenz aufgenommen. Die Aufnahme der UV/VIS-Spektren erfolgte in Chloroform

mit einem Specord Carl Zeiss Jena bzw. Beckmann DU-64. Die in der Tabelle 2 angegebenen Molmassen wurden massenspektrometrisch mit einem Gerät CH-6 der Firma Varian Mat. GmbH ermittelt. Die Schmelzpunkte wurden mit einem Boëtius-Heiztischmikroskop bestimmt und sind korrigiert.

Literatur

- [1] G. Mann, L. Beyer, A. Arrieta, Z. Chem. **27** (1987) 172
- [2] L. Bauriegel, U. Zimmer, L. Beyer, A. Arrieta, Publikation in Vorbereitung
- [3] H.D. Ilge, D. Faßler, H. Hartmann, Z. Chem. **24** (1984) 218; G.A. Reynolds, C.H. Chen, J. Heterocycl. Chem. **22** (1985) 657; H. Hartmann, T. Schumann, R. Dusi, U. Bartsch, H.D. Ilge, Z. Chem. **26** (1986); H. Hartmann, R. Hultsch, H.D. Ilge, B. Friedrich, J. Hebenstreit, D. Faßler, U. Meinel, Patentschrift DD (1984) 225884; Chem. Abstr. **104** (1986) 139107z
- [4] H.H. Tønnesen, J. Karlsen, S.R. Adhikary, R. Pandey, Z. Lebensm. Unters. Forsch. **189** (1989) 116; A.K. Giri, S.K. Das, G. Talukder, A. Sharma, Cytobios **62** (1990) 111
- [5] A. Arrieta, G. Mann, L. Beyer, H. Wilde, Bol. Soc. Quím. Perú **53** (1987) 85
- [6] T. Pavolini, Ann. Chim. **40** (1950) 289
- [7] H.J.H. Pabon, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **83** (1964) 379
- [8] Organikum, Organisch-chemisches Grundpraktikum: Autorenkollektiv. 16. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaft, Berlin 1986
- [9] K. Gustav, U. Bartsch, Z. Chem. **28** (1988) 444; *ibid.* **29** (1989) 68; K. Gustav, M. Storch, Monatsh. Chem. **120** (1989); K. Gustav, U. Bartsch, H. Schütz, W. Machinek, W. Lüttke, J. prakt. Chem. **333** (1991) 101; K. Gustav, U. Bartsch, Monatsh. Chem. **122** (1991) 269
- [10] A. Arrieta, Diss. Universität Leipzig 1986
- [11] Spektrensimulation mit Hilfe des Simulations- und Interpretationsprogramm Panic der Firma Bruker
- [12] W. Borsche, M. Lewinsohn, Ber. Deutsch. Chem. Ges. **66** (1933) 1792
- [13] G. Engelberg, Diss. Universität Berlin 1914
- [14] W. König, Ber. Deutsch. Chem. Ges. **58** (1925) 2559

Korrespondenzanschrift:

Dr. A. Arrieta
 Fachbereich Naturwissenschaften der Technischen
 Hochschule Leipzig
 Karl-Liebknecht-Str. 132
 O-7030 Leipzig, Bundesrepublik Deutschland