

67. Substituierte Alkylsulfonate durch Addition von Natriumhydrogensulfit an Chalkone

von Karl-Heinz Pfoertner

Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

(5. II. 80)

Substituted Alkyl Sulfonates by Addition of Sodium Hydrogen Sulfite to Chalcones

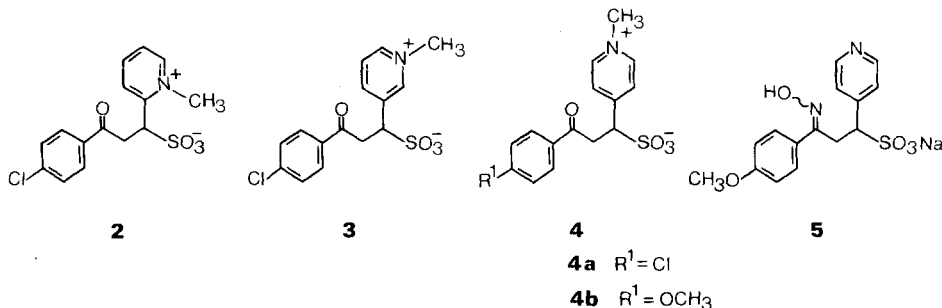
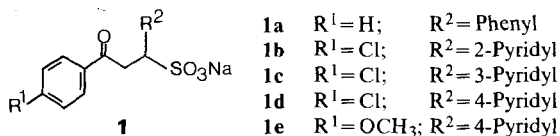
Summary

Sodium hydrogen sulfite adds to the C,C double bond of chalcones to give substituted alkyl sulfonates **1**. Reaction of methyl iodide with the pyridyl substituted alkyl sulfonates **1b-1e** yields the inner salts **2-4**.

Abgesehen von ihrer Verwendung als Detergentien haben Alkylsulfonsäuren u.a. deswegen nicht die Bedeutung der aromatischen Sulfonsäuren erlangt, weil sie schwerer zugänglich sind. Bei der direkten Sulfonierung, bei der Sulfoxydation und bei der Sulfochlorierung von Alkanen fallen meistens Gemische aus verschiedenen Alkylsulfonsäuren an. Zur gezielten Synthese substituierter Alkylsulfonsäuren stehen im wesentlichen nur zwei Methoden zur Verfügung, nämlich die Oxydation von Thiolen [1] und die Umsetzung von Halogenverbindungen mit Natriumsulfit (Strecker-Reaktion [2]). Die Wahl der Substituenten ist dadurch erheblich eingeschränkt.

Berichte über antibakterielle und germicide Wirkungen von Chalkonen [3] veranlassten uns, die bei uns als Zwischenprodukte aus anderen Synthesen [4] vorhandenen Chalkone abzuwandeln. In diesem Zusammenhang fanden wir, dass sich Natriumhydrogensulfit fast ausschliesslich an die C,C-Doppelbindung der Chalkone und nicht an ihre Ketogruppe addiert. Aus der Literatur sind als Beispiele für konjugierte Ketone, welche Natriumhydrogensulfit an ihre C,C-Doppelbindung addieren, nur Acetonderivate wie z. B. Phoron bekannt [5]. In diesen Fällen wird jedoch die Addition an die C,C-Doppelbindung von einer Addition an die Keto-gruppe begleitet. Mit der von uns gefundenen Addition von Natriumhydrogensulfit an Chalkone ergibt sich somit ein weiteres Verfahren zur Herstellung substituierter Alkylsulfonsäuren.

Die hier u.a. verwendeten Pyridylanalogen des Chalkons erhielten wir in Abänderung der Vorschrift von Marvel *et al.* [6] durch Kondensation der entsprechend substituierten Acetophenone mit den betreffenden Pyridinaldehyden in 1proz. wässriger NaOH-Lösung ohne Lösungsvermittler bei Raumtemperatur (vgl. [7]).



Die Addition von Natriumhydrogensulfit erfolgte bei 60–65° in Methanol/Wasser und lieferte die Sulfonate **1**. Die so gewonnenen Sulfonate **1b–1e** wurden mit Methyljodid in Dimethylformamid zu den Zwitterionen **2–4** umgesetzt und am Beispiel des Sulfonates **1e** konnte gezeigt werden, dass sich die Ketogruppe in **1** normal mit Hydroxylamin zum Oxim **5** umsetzen lässt.

Wie zu erwarten war, ist das hervorstechende Merkmal der inneren Salze ihre geringe Löslichkeit in Wasser und in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

Für ihre experimentelle Mitarbeit danke ich den Herren *M. Haldimann*, *P. Stohler* und *H. P. Heiz*, für die Aufnahme und Interpretation der Spektren Herrn *Y. Mercadal* und Frau Dr. *M. Grosjean* sowie für die Elementaranalysen unserem Mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *A. Dirscherl*.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Siehe [7].

1. Herstellungsverfahren für die Sulfonate 1. – Die Lösung von 0,2 mol des betreffenden Chalkons in 1 l Methanol wird mit einer Lösung von 0,11 mol Natriumpyrosulfit und 0,11 mol Natriumsulfit in 100 ml Wasser vermischt und 45 Std. unter Rückfluss und intensivem Rühren gekocht. Dann wird zur Trockne eingedampft, der feste Rückstand fein zerrieben und unter Rühren mit 1 l siedendem Methanol extrahiert. Die heisse Lösung wird durch Filtration von den unlöslichen anorganischen Bestandteilen befreit. Aus ihr kristallisiert beim Abkühlen das betreffende Sulfonat **1**.

1.1. *Natrium-2-benzoyl-1-phenyläthansulfonat (1a).* Ausbeute: 60,6 g (91,8%), Smp. 135°. – IR. (KBr): 1676, 1650 (konj. Keton); 1594, 1579, 1499 (Aromat); 1244, 1220, 1180 (SO₃⁻); 755, 709 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (D₂O): 3,7–4,1 (*m*, 2 H–C(2)); 4,76 (*d* × *d*, Summe der Kopplungen ~ 15, H–C(1)); 7,0–7,81 (*m*, arom. H).

C ₁₅ H ₁₃ NaO ₄ S · H ₂ O	Ber.	C 54,54	H 4,58	S 9,71	H ₂ O 5,45%
(312,31 + 18,02)	Gef. „	54,55	„ 4,65	„ 9,85	„ 5,50%

1.2. *Natrium-2-(p-chlorbenzoyl)-1-(2-pyridyl)äthansulfonat (1b).* Ausbeute: 38 g (54,6%); Zersetzung oberhalb 250°. – IR. (KBr): 1680 (konj. Keton); 1591, 1570, 1481 (Aromat, Heteroaromat); 1242, 1216, 1205 (SO₃⁻); 798 (*p*-disubst. Benzol); 750 (2-Pyridyl). – ¹H-NMR. (90 MHz, DMSO-*d*₆): 3,58 und 4,09 (2*d* × *d*, *J* = 17, *J* = 3,5 und *J* = 17, *J* = 9,5 (CH₂CO)); 4,41 (*d* × *d*, *J* = 9,5, *J* = 3,5, H–C(1)); 7,13 (*d* × *d* × *d*, *J* = 7, *J* = 5, *J* = 2, H–C(5) des Pyridinringes); 7,4–7,8 (*m*, H–C(3) und H–C(4) des Pyridin-

ringes sowie H-C(3) und H-C(5) des Phenylesters); 7,95 (*AA'*-Teil eines *AA'BB'*-Systems, H-C(2) und H-C(6) des Phenylesters); 8,31 ($d \times d \times d$, $J = 5$, $J = 1,5$, $J \sim 1$, H-C(6) des Pyridinringes).

$C_{14}H_{11}ClNNaO_4S \cdot H_2O$ (347,75 + 18,02)	Ber. C 45,97	H 3,03	Cl 9,69	N 3,83	S 8,77	H ₂ O 4,93%
	Gef. „ 45,77	„ 3,02	„ 9,57	„ 3,94	„ 8,66	„ 5,00%

1.3. *Natrium-2-(p-chlorbenzoyl)-1-(3-pyridyl)äthansulfonat (1c)*. Ausbeute: 59 g (84,6%); Smp. 240°. - IR. (KBr): 1680 (konj. Keton); 1591, 1580, 1571, 1481 (Aromat, Heteroaromat); 1249, 1239, 1262, 1179, 1169 (SO_3^-); 836, 833 (*p*-disubst. Benzol); 863, 797, 716 (3-Pyridyl). - ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 3,59 und 3,98 ($2d \times d$, $J = 17$, $J = 9$ und $J = 17$, $J = 4,5$, CH_2CO); 4,28 ($d \times d$, $J = 9$, $J = 4,5$, H-C(1)); 7,26 ($d \times d \times d$, $J = 8$, $J = 5$, $J \approx 1$, H-C(5) des Pyridinringes); 7,57 und 7,98 (Zentren eines *AA'BB'*-Systems, H-C(3), H-C(5) und H-C(2), H-C(6) des Phenylesters); 7,83 ($d \times d \times d$, $J = 8$, $J = 2$, $J = 2$, H-C(4) des Pyridinringes); 8,38 ($d \times d$, $J = 5$, $J = 2$, H-C(6) des Pyridinringes); 8,55 ($d \times d$, $J = 2$, $J \approx 1$, H-C(2) des Pyridinringes).

$C_{14}H_{11}ClNNaO_4S \cdot 1/2 H_2O$ (347,75 + 9,01)	Ber. C 47,13	H 3,11	Cl 9,94	N 3,93	S 8,99	H ₂ O 2,52%
	Gef. „ 47,20	„ 3,11	„ 9,92	„ 4,03	„ 8,99	„ 2,60%

1.4. *Natrium-2-(p-chlorbenzoyl)-1-(4-pyridyl)äthansulfonat (1d)*¹⁾. Ausbeute: 30,5 g (43,9%); Zersetzung ab 241°. - IR. (KBr): 1680 (konj. Keton); 1605, 1590, 1570, 1561, 1490 (Aromat, Heteroaromat); 1237, 1223 (SO_3^-); 799 (*p*-disubst. Benzol). - ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 3,59 und 3,97 ($2d \times d$, $J = 17,5$, $J = 9$ und $J = 17,5$, $J = 5$, CH_2CO); 4,25 ($d \times d$, $J = 9$, $J = 5$, H-C(1)); 7,40 und 8,47 (Zentren eines *AA'BB'*-Systems, H-C(3), H-C(5) und H-C(2), H-C(6) des Pyridinringes); 7,59 und 8,01 (Zentren eines weiteren *AA'BB'*-Systems, H-C(3), H-C(5) und H-C(2), H-C(6) des Phenylesters).

$C_{14}H_{11}ClNNaO_4S$ (347,75)	Ber. C 48,36	H 3,19	Cl 10,20	N 4,03	S 9,22%
	Gef. „ 48,24	„ 3,21	„ 10,08	„ 4,12	„ 9,11%

1.5. *Natrium-2-(p-methoxybenzoyl)-1-(4-pyridyl)äthansulfonat (1e)*²⁾. Ausbeute: 38 g (53%); Zersetzung zwischen 260 und 270°. - IR. (KBr): 1674 (konj. Keton); 1606, 1575, 1560, 1510 (Aromat, Heteroaromat); 1239, 1211 (SO_3^-); 1173, 1058 (Aryläther); 844, 800 (*p*-disubst. Benzol). - ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 3,5-4,0 (*m*, CH_2CO) darin eingeschlossen 3,87 (*s*, OCH_3); 4,21 ($d \times d$, Summe der Kopplungen ~ 14 , H-C(1)); 7,03 und 7,94 (Zentren eines *AA'BB'*-Systems, H-C(3), H-C(5) und H-C(2), H-C(6) des Phenylesters); 7,36 und 8,41 (Zentren eines weiteren *AA'BB'*-Systems, H-C(3), H-C(5) und H-C(2), H-C(6) des Pyridinringes).

$C_{15}H_{14}NNaO_5S$ (343,33)	Ber. C 52,48	H 4,11	N 4,08	S 9,34%
	Gef. „ 52,36	„ 4,11	„ 4,13	„ 9,30%

2. **Oxime**. - *Natrium-3-hydroximino-3-(p-methoxyphenyl)-1-(4-pyridyl)propan-sulfonat (5)*. Die durch intensives Rühren unter Stickstoff hergestellte Aufschlämmung von 100 g (0,29 mol) **1e** in 4,5 l Methanol wurde auf 63° erhitzt und rasch mit einer methanolischen Lösung von Hydroxylamin versetzt, die folgendermassen hergestellt worden war: 27,6 g Hydroxylaminhydrochlorid wurden in 300 ml Methanol gelöst und unter Kühlung mit einer Lösung von 30,3 g Natriummethanolat in 300 ml Methanol vermischt. Durch Filtration wurde vom ausgefallenen Natriumchlorid befreit. Nach der Hydroxylamin-Zugabe wurde das Gemisch mit 10 ml Eisessig versetzt und 18 Std. bei 63° gerührt. Dann wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand mehrfach aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 46 g³⁾ (44%), Zersetzung ab 216°. - IR. (KBr): 3290 (OH); 1673 (C=N); 1608, 1575, 1560, 1518 (Aromat, Heteroaromat); 1250, 1220 (SO_3^-); 1059 (Aryläther); 841 (*p*-disubst. Benzol).

$C_{15}H_{15}N_2NaO_5S$ (358,34)	Ber. C 50,28	H 4,22	N 7,82	S 8,95%
	Gef. „ 50,18	„ 4,23	„ 7,64	„ 8,85%

- 1) Als Nebenprodukt wurden 6 g 1,4-Bis(*p*-chlorphenyl)-2-(4-pyridyl)-1,4-butandion vom Smp. 172-174° isoliert. Durch teilweise Hydrolyse des Chalkons wird offenbar *p*-Chloracetophenon zurückgebildet und in Konkurrenz zum Natriumhydrogensulfat an noch intaktes Chalkon addiert.
- 2) Auch bei der Herstellung von **1e** wurde eine teilweise Hydrolyse des eingesetzten Chalkons beobachtet.
- 3) Die vorgeschlagene Struktur ist mit dem ¹H-NMR.-Spektrum in Einklang, jedoch werden die einzelnen Signale nicht angegeben, da es sich um ein (*Z*)/(*E*)-Gemisch handelte.

3. Herstellungsverfahren für die inneren Salze. - Die Lösung bzw. die Aufschlammung von 0,08 mol Sulfonat **1** in 200 ml Dimethylformamid werden mit 100 ml Methyljodid versetzt und 36 Std. bei 50° gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert. Durch mehrmaliges Verreiben mit Wasser wird das nicht umgesetzte Sulfonat **1** herausgelöst. Das zurückbleibende innere Salz ist analysenrein und wird bei 110°/10 Torr getrocknet.

3.1. 2-(*p*-Chlorbenzoyl)-1-(1-methyl-4-pyridinio)äthansulfonat (**2**). Ausbeute: 25 g (91,6%); Zersetzung ab 210°. - IR. (KBr): 1672 (konj. Keton); 1629, 1590, 1577, 1544, 1488 (Aromat, Heteroaromat); 1247, 1234, 1221 (SO₃⁻); 1091 (*p*-Chlorphenyl); 854, 809 (*p*-disubst. Benzol). - ¹H-NMR. (90 MHz, DMSO-d₆): 4,03 und 4,22 (2*d* × *d*, *J* ≈ 14, *J* = 5,5 und *J* ≈ 14, *J* = 9, 2 H-C(2)); 4,56 (*s*, *N*-Methyl); 4,95 (*d* × *d*, *J* = 9, *J* = 5,5, H-C(1)); 7,59 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, H-C(3) und H-C(5) des Phenylrestes); 7,80-8,05 (*m*, H-C(2), H-C(6) des Phenylrestes und H-C(5) des Pyridinringes); 8,18 (*d* × *d*, *J* = 8, *J* ≈ 2, H-C(3) des Pyridinringes); 8,45 (*d* × *d* × *d*, *J* = 8, *J* = 8, *J* ≈ 2, H-C(4) des Pyridinringes); 9,02 (*d* × *d*, *J* = 6,5, *J* ≈ 2, H-C(6) des Pyridinringes).

C ₁₅ H ₁₄ ClNO ₄ S	Ber. C 53,02	H 4,15	Cl 10,43	N 4,12	S 9,44%
(339,79)	Gef. „ 53,05	„ 4,11	„ 10,34	„ 4,05	„ 9,38%

3.2. 2-(*p*-Chlorbenzoyl)-1-(1-methyl-3-pyridinio)äthansulfonat (**3**). Ausbeute: 24,2 g (89,1%); Zersetzung ab 245°. - IR. (KBr): 1679 (konj. Keton); 1633, 1590, 1570, 1506, 1490 (Aromat, Heteroaromat); 1240, 1223, 1204 (SO₃⁻); 836 (*p*-disubst. Benzol). - ¹H-NMR. (D₂O): 3,9-4,3 (*m*, 2 H-C(2)); 4,48 (*s*, *N*-Methyl); 4,8-5,2 (*m*, H-C(1)); 7,40 und 7,86 (Zentren eines AA'BB'-Systems, H-C(3), H-C(5) und H-C(2), H-C(6) des Phenylrestes); 8,10 (*d* × *d* × *d*, *J* = 8,5, *J* = 6, *J* ≈ 1, H-C(5) des Pyridinringes); 8,61 (*d* × *d* × *d*, *J* = 8,5, *J* ≈ 1, *J* ≈ 1, H-C(4) des Pyridinringes); 8,72 (*d* × *d* × *d*, *J* = 6, *J* ≈ 1, *J* ≈ 1, H-C(6) des Pyridinringes); 8,93 (br. *s*, H-C(2) des Pyridinringes).

C ₁₅ H ₁₄ ClNO ₄ S	Ber. C 53,02	H 4,15	Cl 10,43	N 4,12	S 9,44%
(339,79)	Gef. „ 53,05	„ 4,02	„ 10,33	„ 4,14	„ 9,42%

3.3. 2-(*p*-Chlorbenzoyl)-1-(1-methyl-4-pyridinio)äthansulfonat (**4a**). Ausbeute: 14,6 g (53,7%); Zersetzung ab 238°. - IR. (KBr): 1690 (konj. Keton); 1645, 1586, 1570, 1525, 1484 (Aromat, Heteroaromat); 1220 (SO₃⁻); 831 (*p*-disubst. Benzol). - ¹H-NMR. (90 MHz, DMSO-d₆): 3,99 (*d*, *J* = 7, 2 H-C(2)); 4,26 (*s*, *N*-Methyl); 4,48 (*t*, *J* = 7, H-C(1)); 7,59 und 7,96 (Zentren eines AA'BB'-Systems, H-C(3), H-C(5) und H-C(2), H-C(6) des Phenylrestes); 8,11 und 8,79 (Zentren eines weiteren AA'BB'-Systems, H-C(3), H-C(5) und H-C(2), H-C(6) des Pyridinringes).

C ₁₅ H ₁₄ ClNO ₄ S	Ber. C 53,02	H 4,15	Cl 10,43	N 4,12	S 9,44%
(339,79)	Gef. „ 52,92	„ 4,02	„ 10,29	„ 4,13	„ 9,38%

3.4. 2-(*p*-Anisoyl)-1-(1-methyl-4-pyridinio)äthansulfonat (**4b**). Ausbeute: 20,3 g (75,7%); Zersetzung ab 210°. - IR. (KBr): 1685 (konj. Keton); 1643, 1600, 1573, 1520, 1506 (Aromat, Heteroaromat); 1255, 1212 (SO₃⁻); 1040 (Aryläther); 851 (*p*-disubst. Benzol). - ¹H-NMR. (90 MHz, DMSO-d₆): 3,84 (*s*, *N*-Methyl); 3,93 (~*d*, *J* = 7, 2 H-C(2)); 4,25 (*s*, OCH₃); 4,45 (~*t*, *J* = 7, H-C(1)); 7,03 und 7,91 (Zentren eines AA'BB'-Systems, H-C(3), H-C(5) und H-C(2), H-C(6) des Phenylrestes); 8,09 und 8,78 (Zentren eines weiteren AA'BB'-Systems, H-C(3), H-C(5) und H-C(2), H-C(6) des Pyridinringes).

C ₁₆ H ₁₇ NO ₅ S	Ber. C 57,30	H 5,11	N 4,18	S 9,56%
(335,37)	Gef. „ 57,42	„ 5,24	„ 4,27	„ 9,59%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Müller, «Methoden der Organischen Chemie» 9, 368, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.
- [2] A. Strecker, Liebigs Ann. Chem. 148, 90 (1868).
- [3] S. S. Misra & S. C. Kushwaha, J. Indian chem. Soc. 52, 564 (1975).
- [4] L. Aepli, K. Bernauer, F. Schneider, K. Strub, W. E. Oberhänsli & K.-H. Pfoertner, Helv. 63, 630 (1980).
- [5] F. Raschig, Ber. deutsch. chem. Ges. 59, 859, 2025 (1925); *ibid.* 61, 179 (1928); F. Raschig, W. Prahl, Liebigs Ann. Chem. 448, 265 (1926).
- [6] C. S. Marvel, L. E. Coleman, jr., G. P. Scott, J. org. Chemistry 20, 1785 (1955).
- [7] K.-H. Pfoertner, J. Foricher, Helv. 63, 658 (1980).