

G. Wurm

Carbonsäure- und Sulfonsäurederivate von Chalkon und Chalkonepoxid

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 14. Juni 1974)

Die Synthese der 3- und 4-Carbonsäuren und der Salze und Methylester der 2-, 3- und 4-Sulfonsäuren des Chalkons sowie die Möglichkeit ihrer Epoxidierung wird beschrieben und die antimikrobielle Aktivität der dargestellten Verbindungen im Vergleich mit Benzoesäure untersucht.

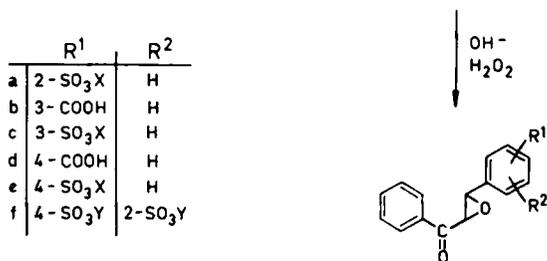
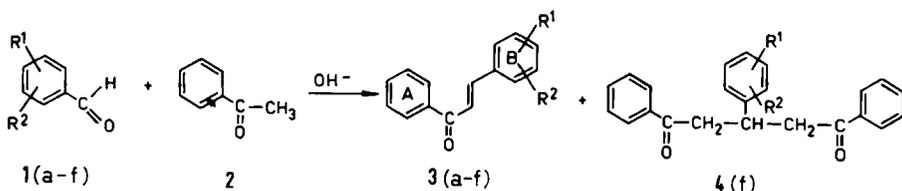
Carboxylic Acid and Sulfonic Acid Derivatives of Chalcone and Chalcone Epoxide

Synthesis of 3- and 4-carboxylic acids and of salts and esters of 2-, 3- and 4-sulfonic acids of chalcone and the possibility of their epoxidation are reported. The activity of the prepared compounds against microorganisms is investigated related to benzoic acid.

Sowohl Benzoesäure- als auch Chalkonderivate¹⁾ als α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen besitzen antimikrobielle Eigenschaften. Während nun die B-Ring Carbonsäuren des 2'-Hydroxychalkons²⁾ offenbar aufgrund ihrer schlechten Verteilung zwischen lipophilen und hydrophilen Phasen keinerlei antimikrobielle Aktivität besitzen, zeigen die analogen wasserlöslichen Sulfonsäuren und ihre lipophilen Ester wie auch das 2'-Hydroxychalkon selber eine schwache Wirkung gegen Schimmelpilze²⁾. Die gleiche schwache Wirkung hat auch das einfache Benzalacetophenon. Es sollte darum überprüft werden, ob die analogen Carbonsäure- und Sulfonsäurederivate des Benzalacetophenons eine Wirkungssteigerung gegenüber dem Grundkörper und der unsubstituierten Benzoesäure aufweisen. Die den 2'-Hydroxychalkonen isomeren Flavanone sind antimikrobiell unwirksam³⁾. Es sollte daher geprüft werden, ob die Beseitigung der Doppelbindung in den nicht zyklisierbaren Chalkonen durch Epoxidierung den gleichen Effekt oder im Gegenteil Vorteile für die antimikrobielle Aktivität besitzt.

Die Darstellung der Chalkone erfolgte in bekannter Weise mit speziellen Modifikationen durch Kondensation von Acetophenon (2) mit den Benzaldehydsulfonsäuren und -Carbonsäuren (1) in Methanol-Wasser mit verd. NaOH bei Raumtemperatur. Nur beim Einsatz der Benzaldehyd-2,4-disulfonsäure entsteht in beträchtlichem Anteil neben dem Benzalacetophenonderivat 3f das Benzaldiacetophenon 4f.

- 1 S. H. Dandegaonker und G. R. Revankar, Arch. Pharmaz. 300, 897 (1967).
- 2 G. Wurm und Ch. Lachmann, Arch. Pharmaz. 307, 695 (1974).
- 3 M. Gabor, J. Sallay und T. Széll, Arch. Pharmaz. 303, 593 (1970).



X = Na od. CH₃

Y = $\frac{Ba}{2}$ od. CH₃

[Ph 447.1]

Die Sulfonsäuremethylester entstanden aus den Natriumsalzen durch direktes Erhitzen mit Dimethylsulfat²⁾.

Die Chalkoncarbonsäuren und die Sulfonsäurederivate sind blaßgelbe Verbindungen. Eine Sonderstellung nimmt wie bei den analogen 2'-Hydroxychalkonderivaten²⁾ das Natriumsalz der Chalkon-2-sulfonsäure ein. Diese Verbindung kristallisiert als einzige aus Wasser als Komplex mit dem Lösungsmittel und ist auch im Unterschied zu den 3- und 4-Sulfonsäuren in reinem Methanol gut löslich. Aus diesem Lösungsmittel kristallisiert ein farbloser Komplex mit 1 Mol. Methanol. Die Carbonylbande des IR-Spektrums ist im Vergleich mit der reinen Verbindung (1660 cm⁻¹) aufgespalten (1655, 1670 cm⁻¹). Dieser Tatbestand deutet an, daß die Bindung des Alkohols zwischen Carbonylgruppe und Sulfonsäureanion erfolgt. Ebenfalls in Methanol sehr gut löslich ist das Natriumsalz der 2,4-Disulfonsäure. Diese Verbindung ist in H₂O und Methanol sogar so gut löslich, daß lediglich das Bariumsalz zur Kristallisation gebracht werden könnte. — Bei der Kondensation von Acetophenonderivaten mit Benzaldehyd-2-carbonsäure entstehen keine Chalkone, sondern bekannte Phenacylphthalidderivate⁴⁾. Die Epoxidierung erfolgte durch Umsetzung der Chalkone in Methanol mit H₂O₂ und wäßriger NaOH⁵⁾. In der Reihe der sulfonsauren Salze konnte lediglich für die Chalkon-4-sulfonsäure in guter Ausbeute das gesuchte Epoxid

4 G. Goldschmidt, Mh. Chem. 12, 474 (1891).

5 E. Weitz und A. Scheffer, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 2337 (1921).

Tab. 1: Kennzahlen der synthetisierten Verbindungen

Verbindung	Formel (Schmp.) Mol.-Gew. (ms)	Analyse		UV nm (log ε)	IR (cm ⁻¹) = CO -O-SO ₂ -	Chemical Structure
		Ber.: C	H			
3a	NaC ₁₅ H ₁₁ O ₄ S 310,3			10,35 301 (4,29) 10,01 230,5 (4,08) H ₂ O	1660 1220, 1190	
Methylester	C ₁₆ H ₁₄ O ₄ S (99°) 302,3	63,56 4,67 63,57 4,74	10,60 283 (4,14) 10,61 Dioxan	1360	1665 1220, 1180	
3b	C ₁₆ H ₁₂ O ₃ (199–201°) 252,3 (252)	76,17 4,79 76,11 4,93	309 (4,37) CH ₃ OH	3200–2500	1690, 1665	
5b	C ₁₆ H ₁₂ O ₄ (172–173°) 268,3 (268)	71,63 4,51 71,73 4,95	249,5 (4,26) CH ₃ OH	3200–2500	1710, 1690 1240, 885, 800	
3c	NaC ₁₅ H ₁₁ O ₄ S 310,3		10,35 303,5 (4,30) 10,30 230 (4,06) H ₂ O		1665 1215, 1190	
Methylester	C ₁₆ H ₁₄ O ₄ S (92°) 302,3	63,56 4,67 64,21 4,90	10,60 293 (4,40) 10,81 Dioxan	1355	1665 1215, 1170	
3d	C ₁₆ H ₁₂ O ₃ (228–229°) 252,3 (252)	76,17 4,79 75,85 4,41	315 (4,41) 232 (4,02) CH ₃ OH	3200–2500	1690, 1670	

Verbindung	Formel (Schmp.) Mol-Gew. (ms)	Analyse Ber.: C H S Gef.:	UV nm (log ε)	-OH -OCH ₃	IR (cm ⁻¹) = CO -O-SO ₂	
5d	C ₁₆ H ₁₂ O ₄ (180–181°) 268,3 (268)	71,63 4,51 71,25 4,86	250,5 (4,39) CH ₃ OH	3200–2500	1700, 1685	1240, 890, 800
3e	NaC ₁₅ H ₁₁ O ₄ S 310,3	10,35 308 (4,40) 9,93 226 (3,96)	H ₂ O		1665 1220, 1180	
Methylester	C ₁₆ H ₁₄ O ₄ S (103°) 302,3	63,56 4,67 63,47 5,07	10,60 298 (4,45) 9,96 222 (4,07)	1355	1670 1215, 1170	
			Dioxan			
5e	NaC ₁₅ H ₁₁ O ₅ S 326,3	55,21 3,40 55,83 3,60	9,82 253,5 (4,27) 9,96 H ₂ O		1670 1180	1240, 890, 800
3f	BaC ₁₅ H ₁₀ O ₇ S ₂ 503,7	35,77 2,00 36,19 2,66	299 (4,45) 222 (4,07)		1660 1220, 1190	
			H ₂ O			
Methylester	C ₁₇ H ₁₆ O ₇ S ₂ (167°) 396,4	51,50 4,07 52,02 4,11	16,18 282 (4,10) 15,63 243 (4,26)	1360	1670 1220, 1180	
			Dioxan			
Chalkon			308 (4,41) 226 (4,03) CH ₃ OH		1665	
-Epoxid			250,5 (4,24) CH ₃ OH		1690	1240, 890, 800

erhalten werden. Auffallend ist, daß das UV-Spektrum gerade dieses Chalkons identisch mit dem von Benzalacetophenon ist. Die gleiche Beobachtung wurde bei der 2'-Hydroxychalkon-4-sulfonsäure gemacht, deren UV-Spektrum praktisch identisch mit dem von 2'-Hydroxychalkon ist und die in viel höherer Ausbeute als die Natriumsalze der anderen 2'-Hydroxychalkonsulfonsäuren mit H_2O_2 -NaOH oxidiert wurden²⁾. Die UV-Spektren aller anderen dargestellten Sulfonsäuren zeigten starke Abweichungen vom Spektrum des Benzalacetophenons. Diese Verbindungen werden bei der Epoxidierung unter den Standardbedingungen zwar rasch umgesetzt, aber selbst nach Zugabe von Bariumionen konnten keine kristallisierbaren Produkte isoliert werden. — Bei den Carbonsäuren gibt das Phthalid — das ja in stark alkalischer Lösung als Anion der Chalkon-2-carbonsäure vorliegt — kein Epoxid. Im Standardansatz erfolgt praktisch keine Umsetzung, bei Erhöhung der Basenkonzentration tritt zwar Reaktion ein, es kann aber nur in geringer Ausbeute Reaktionsprodukt isoliert werden, das ein komplexes Gemisch darstellt, in dem ein Epoxid nicht enthalten ist.

Struktur-Wirkungs-Beziehung

Die Chalkonsulfonsäuren besitzen die gleiche Aktivität gegen Schimmelpilze wie die analogen 2'-Hydroxychalkonderivate; diese Wirkung übertrifft aber mit Ausnahme der 4-Sulfonsäure — wie schon bei der entsprechenden 2'-Hydroxyverbindung — in keinem Falle die des Benzalacetophenons. Die Aktivität wird durch Epoxidierung vollständig aufgehoben, was in Übereinstimmung mit dem Wirksamkeitsverlust bei der Zyklisierung der 2'-Hydroxychalkone zu den tautomeren Flavanonen steht. Wesentlich aktiver sind die Chalkoncarbonsäuren und auch hier zeigt die 4-Carbonsäure die stärkste Wirkung, wobei die antibakterielle Wirksamkeit die antifungale übertrifft. Trotzdem bleibt die antimikrobielle Aktivität hinter der der Benzoesäure als Standardsubstanz zurück. Bemerkenswert ist, daß Epoxidierung in dieser Reihe die Wirksamkeit praktisch nicht reduziert. Diese Tatsache scheint zu beweisen, daß die antimikrobielle Aktivität der Chalkoncarbonsäuren keine Wirkung der Chalkonderivate, sondern eine verringerte Benzoesäurewirkung ist.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Linström-Apparatur (nicht korr.). Elementaranalysen: Analysenabteilung des Instituts für Pharmazie der Freien Universität Berlin und Mikroanalytisches Labor *Ilse Beetz*. IR-Spektren (in KBr): Photometer 237 Perkin-Elmer. UV-Spektren: Spektralphotometer PM Q II (Zeiss). Massenspektren: Varian-MAT CH 7.

A. Chalkone

0,1 Mol Acetophenon und 0,1 Mol Benzaldehydcarbonsäure bzw. Benzaldehydsulfonsäure als Natriumsalz werden bei 20° in 100–150 ml Methanol mit 10–15 ml 10 proz. wäßrigem NaOH versetzt. Nach 12 stdg. Stehen bei Raumtemp. werden die Ansätze mit Essigsäure angesäuert.

Die Carbonsäuren fallen aus und werden aus Methanol kristallisiert. Ausbeuten 60–80 %. Die Natriumsalze der Sulfonsäuren und das Bariumsalz der Chalkon-2,4-disulfonsäure – nach Zusatz von 0,2 Mol Bariumacetat – kristallisieren nach Verringerung des Vol. und werden aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Ausbeuten 50–70 %. Das Natrium Salz der Chalkon-2-sulfonsäure kristallisiert aus reinem Methanol mit 1 Mol Alkohol, der beim Erhitzen auf 120° i. Vak. langsam abgegeben wird. Das Bariumsalz der 2,4-Disulfonsäure kristallisiert als 1. Fraktion, die 2. Fraktion ist ein Gemisch mit dem Benzaldiacetophenonderivat, das jedoch nicht frei von Chalkonresten erhalten werden konnte.

B. Chalkonsulfonsäuremethylester

0,5 g der Natriumsalze werden mit 1,5 ml Dimethylsulfat bis zur Lösung erhitzt. Die erkalteten Ansätze werden mit 10 ml Dioxan verdünnt und dann mit 100 ml H₂O bis zur Abscheidung der festen Substanzen gerührt, die aus Dioxan-Aceton kristallisiert werden. Ausbeuten 30 %.

C. 1,5-Diphenyl-3-(2,4-di-methoxysulfonyl-phenyl)-pentan-1,5-dion

Der Kondensationsansatz für die Darstellung der Chalkon-2,4-disulfonsäure wird nach dem Ansäuern mit Essigsäure zur Trockne eingengt und der Rückstand wie unter B. umgesetzt und aufgearbeitet. Aus Dioxan kristallisiert zunächst der gelbliche Chalkondisulfonsäuremethylester und danach der farblose Disulfonsäuremethylester des Benzaldiacetophenonderivats: farblose Nadeln, Schmp. 134°.

C₂₅H₂₄O₈S₂ (516,60) Ber.: C 58,13, H 4,68, S 12,31; Gef.: C 58,15, H 4,46, S 12,25.

UV (nm, log ε): 244 (4,56) 273 (3,64) 281 (3,63) – Dioxan. IR (cm⁻¹): 1685 (CO) 1220, 1180 (OSO₂) 1365 (OCH₃).

D. Chalkonepoxide

0,01 Mol der Chalkonderivate werden in 25 ml Methanol suspendiert und mit 2,5 ml 2 N NaOH sowie 3 ml 15 proz. H₂O₂ versetzt. Aus den zunächst in Lösung gehenden Suspensionen fallen die Epoxide erneut aus. Nach 1 Std. – die Temp. darf 30° nicht überschreiten – werden die Ansätze angesäuert und die Reaktionsprodukte abfiltriert. Die Carbonsäuren werden aus Methanol, das Salz der Sulfonsäure aus Methanol-Wasser kristallisiert. Ausbeuten 50–70 %.

Für die Mitarbeit danke ich *Ch. Lachmann, D. Ebert, K. Leitzow, K. Hilgenfeld, R. Rosenow* und *J. Lindemann*.