

Synthese einiger biologisch interessanter 4'-Azaflavonoide

Von

A. C. Annigeri und S. Siddappa

Aus dem Department of Chemistry, Karnatak University,
Dharwar (Mysore), Südindien

(Eingegangen am 4. Januar 1965)

Verschiedene, brom-, chlor-, dichlor-, brommethoxy- und phenylsubstituierte 2'-Hydroxy-4-azachalkone wurden durch basenkatalysierte Kondensation geeigneter o-Hydroxy-acetophenone mit Pyridin-4-aldehyd hergestellt und in die entsprechenden 4'-Azaflavone, 4'-Azaflavonole und 4'-Azaflavanone umgewandelt.

Several bromo-, chloro-, dichloro-, bromomethoxy- and phenylsubstituted 2'-hydroxy-4-azachalcones have been prepared by base catalyzed condensation of the appropriate o-hydroxy-acetophenones with 4-pyridinealdehyde, and subsequently converted into the corresponding 4'-azaflavones, 4'-azaflavonols and 4'-azaflavanones.

Chalkone erwiesen sich als bakteriostatisch^{1, 2}, einige ihrer Pyridinanaloge besitzen tuberkulostatische Wirksamkeit³. In jüngster Zeit sind verschiedene heterocyclische Verbindungen der Chalkonreihe hergestellt worden, von denen einige infolge ihrer bakteriostatischen⁴ und insecticiden⁵, andere wieder wegen tumorhemmender⁶ und cardiovascularer Wirksamkeit Interesse ge-

¹ D. H. Marrian, P. B. Russell und A. R. Todd, J. Chem. Soc. [London] **1947**, 1419.

² E. Schraufstätter und S. Deutsch, Z. Naturforsch. **3 b**, 430 (1948); Chem. Abstr. **44**, 3463 (1950); Z. Naturforsch. **4 b**, 276 (1949); Chem. Abstr. **44**, 3568 (1950).

³ R. Kuhn und H. R. Hensel, Chem. Ber. **86**, 1333 (1953).

⁴ N. P. Buu-Hoi, N. D. Xuong und M. Sy, Bull. Soc. Chim. France **1956**, 1946; Chem. Abstr. **51**, 12063 (1957).

⁵ Z. S. Ariyan und H. Suschitzky, J. Chem. Soc. [London] **1961**, 2242.

⁶ P. B. Devitt, A. Timoney und M. A. Vickars, J. Org. Chem. **26**, 4941 (1961).

funden haben. Chromone sollen bronchodilatatorisch wirksam sein⁷, solche mit basischen oder heterocyclischen Substituenten in der 2-Stellung hingegen coronarspasmolytisch^{8, 9} und das Zentralnervensystem dämpfend. Die Synthese derartiger Chromone zur Prüfung ihrer biologischen Wirksamkeit hat eine gewisse Aufmerksamkeit auf sich gezogen⁸⁻¹¹.

Im Hinblick auf das erwähnte Interesse an heterocyclischen Chalkonen und Chromonen haben wir eine Reihe von 2'-, 3'- und 4'-Azachalkonen synthetisiert und festgestellt, daß sie gegen *St. aureus* und *E. coli*¹² hinlänglich wirksam sind. In Fortsetzung dieser Arbeiten wurden einige 3'-Azaflavonoide¹³ und 2'-Azaflavonoide¹⁴ dargestellt. In der vorliegenden Arbeit soll nunmehr über die Synthese von 4'-Azaflavonoiden berichtet werden.

Die Darstellung der verschiedenen 2'-Hydroxy-4-azachalkone (I) erfolgte durch alkalische Kondensation geeigneter o-Hydroxy-acetophenone mit Pyridin-4-aldehyd. Im Verlaufe der Darstellung der Azachalkone I a, I e und I f bilden sich hierbei (als Folge der Anwendung 50proz. Alkalis als Kondensationsmittel) als Nebenprodukte auch die entsprechenden Azaflavanone, welche sich mit den nach der allgemeinen Methode (s. exper. Teil) erhaltenen Azaflavanonen II a, II e und II f als identisch erwiesen. Die Anwendung von 25proz. Alkali führte hingegen zu einer beträchtlichen Verringerung der Azaflavanonbildung in diesen Fällen. Die Azaflavanone II wurden durch Cyclisierung der entsprechenden 2'-Hydroxy-4-azachalkone mit Hilfe von Orthophosphorsäure erhalten¹⁵. Die Darstellung der Azaflavone III und der Azaflavonole IV schließlich erfolgte durch oxydativen Ringschluß der entsprechenden 2'-Hydroxy-4-azachalkone unter Verwendung von Selendioxid in Pentanol¹⁶ bzw. durch alkalisches Wasserstoffperoxid¹⁷.

⁷ P. F. Wiley, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 4326 (1952).

⁸ J. Schmutz, R. Hirt, F. Kunzle, E. Eichenberger und H. Launer, Helv. Chim. Acta **26**, 620 (1953).

⁹ J. Koo, J. Org. Chem. **26**, 4125 (1961).

¹⁰ J. Koo, J. Org. Chem. **26**, 635 (1961).

¹¹ K. B. Raut und S. H. Wender, J. Org. Chem. **25**, 50 (1960).

¹² A. C. Annigeri und S. Siddappa, Indian J. Chem. **1**, 4, 484 (1963).

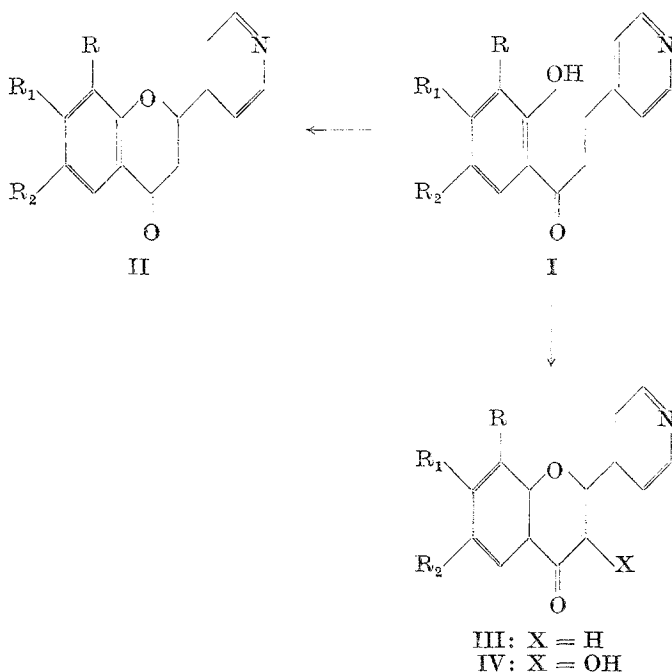
¹³ A. C. Annigeri und S. Siddappa, Indian J. Chem. **2**, 413 (1964).

¹⁴ A. C. Annigeri und S. Siddappa, J. Karnatak Univ., Sci. No. (1964), im Druck.

¹⁵ H. Tatsuta, J. Chem. Soc. Japan **63**, 935 (1942); Chem. Abstr. **41**, 4128 (1947).

¹⁶ H. S. Mahal, H. S. Rai und K. Venkataraman, J. Chem. Soc. [London] **1935**, 866.

¹⁷ J. Algar und J. P. Flynn, Proc. Roy. Irish Acad. **42 B**, 1 (1934).



(Unbezeichnete R bedeuten Wasserstoffatome)

- | | |
|----------------------|--|
| a: $R_1 = \text{Br}$ | e: $R = R_2 = \text{Cl}$ |
| b: $R_2 = \text{Br}$ | f: $R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{Br}$ |
| c: $R_1 = \text{Cl}$ | g: $R + R_1 = \text{Benzogruppe}$ |
| d: $R_2 = \text{Cl}$ | |

Experimenteller Teil

2-Hydroxy-4-brom-, 2-Hydroxy-5-brom-, 2-Hydroxy-4-chlor- und 2-Hydroxy-5-chloracetophenon wurden nach der Methode von *Chen* et al.^{18, 19} dargestellt, 2-Hydroxy-3,5-dichloracetophenon nach *Sen* et al.²⁰, 2-Hydroxy-4-methoxy-5-bromacetophenon nach *Adams*²¹ und 2-Acetyl-1-naphthol schließlich nach *Ghiya* et al.²².

Allgemeine Methode zur Darstellung von 2'-Hydroxy-4'-azachalkonen (I)

(Tab. I)

0,03 Mol Pyridin-4-aldehyd und 0,02 Mol eines substituierten 2-Hydroxyacetophenons wurden in Äthylalkohol gelöst, bei einer 25° nicht überstei-

¹⁸ *F. C. Chen* und *C. T. Chang*, *J. Chem. Soc. [London]* **1958**, 146.

¹⁹ *F. C. Chen*, *C. T. Chang*, *T. S. Chen*, *K. K. Hsu*, *T. S. Ueng* und *M. Hung*, *J. Chem. Soc. [London]* **1961**, 3414.

²⁰ *A. B. Sen* und *P. M. Bhargava*, *J. Indian Chem. Soc.* **36**, 368 (1949).

²¹ *R. Adams*, *J. Amer. Chem. Soc.* **41**, 247 (1919).

²² *B. J. Ghiya* und *M. G. Marathe*, *J. Indian Chem. Soc.* **48**, 331 (1961).

genden Temp. 25 ml wässrige 50proz. oder 25proz. KOH zugetropft und 4 Stdn. in einem entsprechend verschlossenen Kolben mechanisch geschüttelt. Das resultierende Reaktionsgemisch goß man auf ein Gemenge aus Eis und einer ausreichenden Menge Essigsäure. Die sich abscheidenden festen Anteile filtrierte man ab, wusch mit Wasser und verrieb sie mit kalter 5proz. NaHCO_3 -Lösung. Nach neuerlichem Waschen wurde aus Alkohol umkristallisiert.

Tabelle 1. 2'-Hydroxy-4-azachalkone (I)

Substanz Nr.	R	R ₁	R ₂	Ausb., % d. Th.	Aussehen	Schmp. °C	Formel*
Ia	H	Br	H	75	gelbe seidige Nadeln	168—169	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$
Ib	H	H	Br	97	orange seidige Nadeln	143—144	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$
Ic	H	Cl	H	76	gelbe seidige Nadeln	158—159	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$
Id	H	H	Cl	95	gelbe seidige Nadeln	146—147	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$
Ie	Cl	H	Cl	97	gelbe seidige Nadeln	149—150	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$
If	H	OCH_3	Br	83	leuchtend gelbe Nadeln	175—176	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$
Ig		Benzo	H	73	orange Nadeln	171—172	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

* Die angeführten Verbindungen gaben bei der Analyse richtige C-, H- und N-Werte.

Farbreaktionen mit

1. NaOH. Alle Azachalkone geben eine rötlich-orange Färbung mit grüner Fluoreszenz.

2. FeCl_3 . Die Azachalkone Ia—If geben eine rötlich-braune Färbung, Ig dunkelbraune.

3. H_2SO_4 , konz. Die Azachalkone Ib—Ig geben eine rötlich-orange Färbung mit Fluoreszenz, Ia eine orange Färbung mit Fluoreszenz.

4. Mg/HCl . Alle Verbindungen gaben eine gelbe Färbung mit Fluoreszenz.

Allgemeine Methode zur Darstellung von 4'-Azaflavanonen (II)
(Tab. 2)

0,0035 Mol des Azachalkons und 5 ml Orthophosphorsäure wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 30 Min. auf 150° erhitzt. Das flüssige Reaktionsgemisch goß man auf Eis, neutralisierte sorgfältig mit verd. NH_3 und extrahierte mit Äther. Die äther. Lösungen wurden mit kalter 1proz. NaOH solange gewaschen, bis sich die alkal. Phase nicht mehr färbte, anschließend mit Wasser; dann mit Na_2SO_4 getrocknet. Aus dem nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibenden farblosen Rückstand gewann man das Azaflavanon durch fraktionierte Kristallisation.

Allgemeine Methode zur Darstellung von 4'-Azaflavonen (III)
(Tab. 3)

0,003 Mol des Azachalkons und 1 g SeO_2 in 14 ml Pentanol erhitzte man unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß 16 Stdn. auf 140°. Die noch heiße Lösung filtrierte man zur Abtrennung des ausgeschiedenen Selen, wusch den Rückstand auf dem Filter mit heißem Äthylalkohol und unterwarf das Filtrat der Wasserdampfdestillation zur Entfernung des Pentanols. Das zurückbleibende feste Azaflavan wurde aus Dioxan umkristallisiert.

Allgemeine Methode zur Darstellung von 4'-Azaflavonolen (IV)
(Tab. 4)

0,0014 Mol des Azachalkons wurden in 15 ml Methanol und 2 ml 16proz. NaOH gelöst und 2 ml 15proz. H₂O₂ unter Eiskühlung und kräftigem Schütteln zutropft. Nach 24stdg. Stehenlassen im Kühlschrank wurde filtriert und das Filtrat mit verd. Essigsäure vorsichtig angesäuert. Der ausfallende Niederschlag wurde gesammelt, gewaschen und aus Dioxan die leuchtend gelben Verbindungen kristallisiert.

Wir danken den Herrn *V. A. Desai* und *C. H. Itagi* für die Mikroanalysen und dem Ministry of Education, Government of India, für ein *A. C. A.* gewährtes Stipendium.

Tabelle 2. 4'-Azaflavanone (II)

Substanz Nr.	R	R ₁	R ₂	Ausb., % d. Th.	Aussehen	Schmp., °C	Formel*
IIa	H	Br	H	80	farblose Nadeln	117—118	C ₁₄ H ₁₀ BrNO ₂
IIb	H	H	Br	80	farblose Nadeln	135—136	C ₁₄ H ₁₀ BrNO ₂
IIc	H	Cl	H	90	farblose Nadeln	123—124	C ₁₄ H ₁₀ ClNO ₂
IId	H	H	Cl	17	farblose Nadeln	139—140	C ₁₄ H ₁₀ ClNO ₂
IIf	Cl	H	Cl	77	farblose Nadeln	167—168	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ NO ₂
IIe	H	OCH ₃	Br	40	hellbraune Nadeln	181—182	C ₁₅ H ₁₂ BrNO ₃
IIg		Benzo	H	66	farblose Nadeln	138—139	C ₁₈ H ₁₃ NO ₂

* Alle tabellierten Verbindungen gaben richtige C-, H- und N-Werte.

Farbreaktionen mit

1. 10proz. NaOH. Die Azaflavanone IIa, b, d—f geben eine gelbe Färbung, welche sich beim Erhitzen nach rot verändert; IIc und IIg geben in der Kälte eine gelbe Färbung, welche sich beim Stehenlassen nach orange verändert und beim Erhitzen rot wird.

2. 5proz. FeCl₃. Die Azaflavanone IIa—c, IIe—g geben eine Gelbfärbung, IId eine intensive Gelbfärbung.

3. H₂SO₄, konz. Alle Verbindungen geben eine gelbe Färbung mit Fluoreszenz.

4. Mg/HCl. Alle Azaflavanone geben eine hellgelbe Färbung.

Tabelle 3. 4'-Azaflavone (III)

Substanz Nr.	R	R ₁	R ₂	Ausb., % d. Th.	Aussehen	Schmp., °C	Formel*
IIIa	H	Br	H	28	orange Nadeln	240 (Zers.)	C ₁₄ H ₈ BrNO ₂
IIIb	H	H	Br	55	orange Platten	244—245	C ₁₄ H ₈ BrNO ₂
IIIc	H	Cl	H	75	orange Nadeln	285 (Zers.)	C ₁₄ H ₈ ClNO ₂
IIId	H	H	Cl	39	braune Nadeln	188—189	C ₁₄ H ₈ ClNO ₂
IIIe	Cl	H	Cl	77	gelbe Prismen	295—296	C ₁₄ H ₇ Cl ₂ NO ₂
IIIf	H	OCH ₃	Br	49	braune Nadeln	239—240	C ₁₅ H ₁₀ BrNO ₃
IIIg		Benzo	H	75	braune Körnchen	210—211 (Zers.)	C ₁₈ H ₁₁ NO ₂

* Alle angeführten Verbindungen gaben richtige C-, H- und N-Werte.

Farbreaktionen mit

1. 10proz. NaOH. Alle Azaflavone geben eine Gelbfärbung mit Fluoreszenz.
2. 5proz. FeCl₃. Alle Verbindungen geben eine Gelbfärbung.
3. H₂SO₄, konz. Die Azaflavone IIIa—f geben eine intensiv orange Färbung, IIIg eine Gelbfärbung mit Fluoreszenz.
4. Mg/HCl. IIIa gibt eine rötlich-orange Färbung, IIIg eine Gelbfärbung mit Fluoreszenz, alle übrigen eine orange Färbung mit Fluoreszenz.

Tabelle 4. 4'-Azaflavonoide (IV)

Substanz Nr.	R	R ₁	R ₂	Ausb., % d. Th.	Aussehen	Schmp., °C	Formel*
IV a	H	Br	H	40	hellorange Nadeln	281—282	C ₁₄ H ₈ BrNO ₃
IV b	H	H	Br	40	orange Nadeln	276—277	C ₁₄ H ₈ BrNO ₃
IV c	H	Cl	H	53	leuchtend gelbe Nadeln	292—293	C ₁₄ H ₈ ClNO ₃
IV d	H	H	Cl	54	orange Nadeln	264—265	C ₁₄ H ₈ ClNO ₃
IV e	Cl	H	Cl	45	orange Nadeln	274—275	C ₁₄ H ₇ Cl ₂ NO ₃
IV f	H	OCH ₃	Br	60	orange Nadeln	234—235	C ₁₅ H ₁₀ BrNO ₄

* Alle angeführten Verbindungen gaben richtige C, H und N-Werte.

Farbreaktionen mit

1. 10proz. NaOH. Die Azaflavonoide IV a—e geben eine Gelbfärbung mit Fluoreszenz, IV f Orangefärbung.
2. 5proz. FeCl₃. IV a, b geben eine rötlich-orange Färbung, IV c—f eine rötlich-braune.
3. H₂SO₄, konz. IV a—e geben eine gelbe Färbung mit Fluoreszenz, IV f eine Gelbfärbung.
4. Mg/HCl. IV a zeigt eine hell rötlich-braune Färbung, IV b Gelbfärbung, welche sich nach orange mit Fluoreszenz verändert, IV c—f Gelbfärbung.