

Ein Beitrag zur photoinduzierten Umwandlung des Atebrins®

On the Photoinduced Conversion of Atebrin®

M. Mansour, S. Thaller und H. Parlar*

Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH München, Institut für Ökologische Chemie, D-8050 Freising-Attaching und

F. Korte

Technische Universität München, Institut für Chemie, D-8050 Freising-Weihenstephan

Z. Naturforsch. **39b**, 1626–1628 (1984); eingegangen am 24. April 1984

Atebrin®, UV Photolysis, Reactive Oxygen Species

The hydrochloride of 2-methoxy-6-chloro-9-[(δ -diethylamino- α -methyl-butyl)amino]-acridine (Atebrine®) (**1**) reacts under the influence of UV light ($\lambda > 290$ nm) in water *via* N–C-clearage intermolecular to 2-methoxy-6-chloro-9-amino-acridine (**2**) and 2-methoxy-6-chloro-acridine (**3**). Their formation is directly depend of water and partial pressure of oxygen. The reaction is controlled probably by reactive oxygen species ($^1\text{O}_2$, $\cdot\text{OH}$ and $\cdot\text{OOH}$), which can be formed in an energy or electron transfer process between singlet-excited Atebrine® (**1**) and water/oxygen mixture.

Einleitung

2-Methoxy-6-chlor-9-[(δ -diethylamino- α -methyl-butyl)-amino]-acridin (**1**) ist unter den Handelsnamen Atebrin®, Mepacrin® und Quinacrin® als das erste synthetische schizonten-wirksame Malariamittel bekannt [1–3]. Berücksichtigt man das UV-Verhalten dieser Verbindung mit den Absorptionsmaxima bei 280 nm, 430 nm und 457 nm, so ist anzunehmen, daß diese Substanz unter Einwirkung von UV-Strahlen der Sonne ($\lambda > 290$ nm) unter troposphärischen Bedingungen angeregt und möglicherweise verändert werden kann, insbesondere dann, wenn die Lagerung des Präparates nicht sachgemäß gehandhabt wird.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Photostabilität des Atebrins® (**1**) in wäßriger Lösung bei Bestrahlung mit Wellenlängen oberhalb 290 nm. Besondere Aufmerksamkeit galt der homolytischen Spaltung der N–C-Bindung bzw. deren Molekularität, die mit photokinetischen Methoden untersucht wurde.

* Sonderdruckanforderungen an Dr. habil. H. Parlar. 0340–5087/84/1100–1626/\$ 01.00/0

Ergebnisse

Um Aufschluß über die Effektivität der photoinduzierten N–C-Spaltung zu erhalten, wurde das Dihydrochlorid des Atebrins® (**1**) in wäßriger Lösung bei verschiedenen Sauerstoffpartialdrücken bestrahlt. Trägt man nach Mauser [4] die zeitliche Extinktionsänderung bei verschiedenen Wellenlängen gegen die zeitliche Extinktionsänderung bei einer anderen Wellenlänge auf (ED-Diagramm), so ergibt sich für die Photoumwandlung des Atebrins 2HCl (**1**) keine Gerade. Dies deutet darauf hin, daß die N–C-Spaltung nicht einheitlich verläuft und von mehreren unabhängigen Teilreaktionen begleitet wird (Abb. 1).

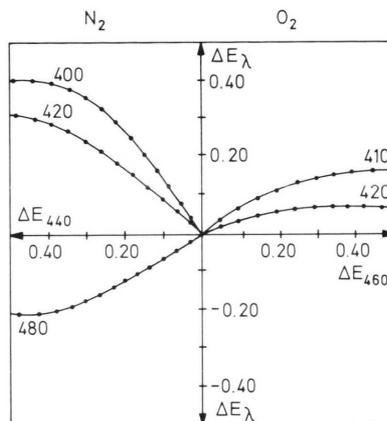


Abb. 1. ED-Diagramme der Photoumwandlungen des Atebrindihydrochlorids (**1**) in Wasser.

Beim Versuch, die Natur des Anregungszustandes zu ermitteln, wobei der Luftsauerstoff durch wiederholtes Einleiten von Stickstoff aus dem Wasser entfernt wurde, stellte sich heraus, daß die Reaktionsgeschwindigkeit mit sinkendem Sauerstoffpartialdruck stark abfällt. Während unter laufender Stickstoffspülung ($\phi = 1,506 \cdot 10^{-6}$ (**1**) als Dihydrochlorid) nach

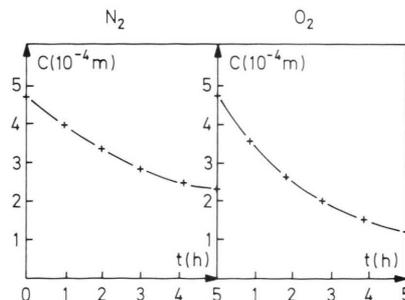
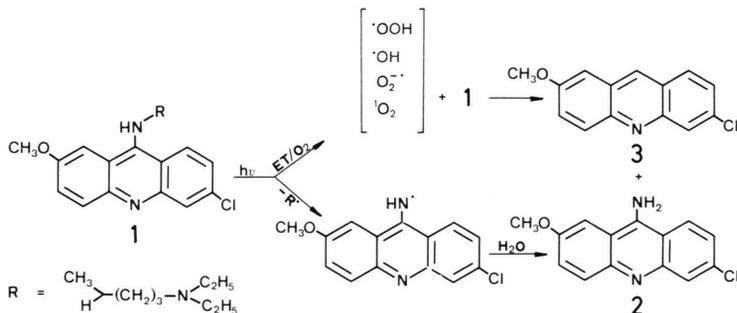


Abb. 2. Konzentrations-/Zeitdiagramme der photoinduzierten Zersetzung des Atebrindihydrochlorids (**1**) in Wasser mit Wellenlängen oberhalb 290 nm.

4 h 50% der Ausgangsverbindung unverändert geblieben waren, hatten sich unter Sauerstoffspülung in der gleichen Zeitspanne bereits 75% zu Photoprodukten umgewandelt (Abb. 2).

Die Bestrahlungsexperimente in Gegenwart von verschiedenen Tripletsensibilisatoren wie Aceton, Acetophenon und Benzophenon zeigen deutlich, daß diese Reaktionen unabhängig von der Art der Tripletsensibilisatoren sind. Da die Umsetzung sich durch Sauerstoff nicht quenchen ließ, ist die Annahme gestattet, daß es sich hier um einen singulettangeregten Zustand handelt. Im Prinzip sind zwei



Führt man die Reaktion in Gegenwart von H_2O_2 durch, so stimmen die Produktanalysen mit denen der UV-Bestrahlungen überein. In Gegenwart von Benzoylperoxid dagegen entsteht 2-Methoxy-9-amino-acridin (**4**), was in photochemischen Umsetzungen nicht nachgewiesen werden konnte. Fügt man bei Bestrahlungen Methyleneblau zu, um die Rolle des Singulett-Sauerstoffs zu charakterisieren, so wird die Abbaugeschwindigkeit des Atebrins (**1**) erhöht. Als Endprodukt entsteht aber hier nur das 2-Methoxy-6-chlor-acridin (**3**). Die Bildung des 2-Methoxy-6-chlor-9-amino-acridins (**2**) bleibt dabei aus. Besonders erwähnenswert ist auch die pH-Wert-Änderung während der UV-Bestrahlung des Dihydrochlorids

des Atebrins® (**1**). Mit fortgeschrittener Reaktionszeit nimmt der pH-Wert ständig ab. Diese Tatsache kann auch dazu dienen, um die Konzentration der Ausgangsverbindung in diesem standardisierten System zu bestimmen (Abb. 3).

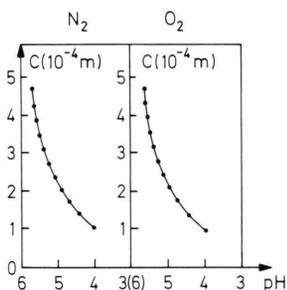
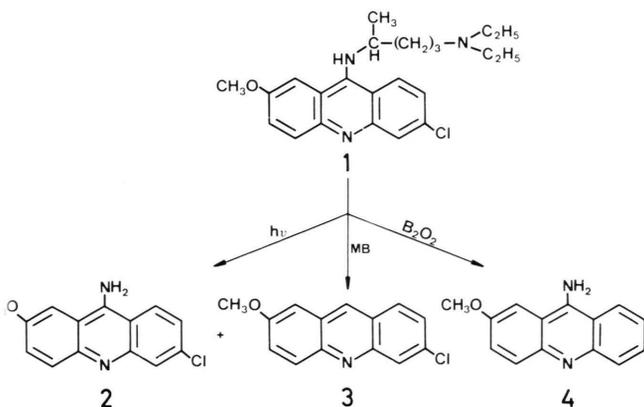


Abb. 3. Korrelation zwischen der Konzentration des Dihydrochlorids des Atebrins® (**1**) und pH-Wert der Reaktionslösung während der Bestrahlung mit Wellenlängen oberhalb 290 nm.



Nach den gemessenen Daten ist der Einfluß von Wasser auf die N-C-Spaltung des Atebrins® (**1**) offenkundig. Nur das Vorhandensein von Wasser als Protondonor führt zur Bildung der beiden Photoprodukte **2** und **3**. Berücksichtigt man, daß bei den Umsetzungen unter Stickstoffspülung im Gegensatz zu den Bestrahlungen unter Sauerstoffatmosphäre nur geringere Mengen 2-Methoxy-6-chlor-9-amino-acridin (**2**) gebildet werden, Methyleneblau sensibilisiert

dagegen nur 2-Methoxy-6-chlor-acridin (**3**) und in Gegenwart von Benzoylperoxid bevorzugt die Verbindung **4**, so kann man annehmen, daß die N–C-Bindung zwischen C₉ und N₁₁ sauerstoffspezies-kontrolliert gespalten wird, wobei die Spaltung der N–C-Bindung zwischen C₁₂ und N₁₁ primär auf der Homolyse beruht. Die erzielten Ergebnisse deuten darauf hin, daß an der Entstehung des 2-Methoxy-6-chloracridins (**3**), Singulett-Sauerstoff (¹O₂) beteiligt sein muß. Im Gegensatz dazu ist die Rolle der Peroxiradikale auszuschließen. Diese würden analog der Umsetzung der Verbindung **1** mit Benzoylperoxid zu der Verbindung **4** führen, deren Bildung aber bei allen Bestrahlungsversuchen ausbleibt.

Experimenteller Teil

Die Massenspektren wurden mit der Kombination 9000 S (LKB), die IR-Spektren mit dem Gitterspektrometer 577 (Perkin Elmer), die UV-Spektren mit dem Spektralphotometer 124 (Perkin Elmer) und die ¹H-NMR-Spektren mit dem Gerät R 32 (Perkin Elmer) mit Tetramethylsilan als internen Standard gemessen. Zur Isolierung der Bestrahlungsprodukte wurde Säulenchromatographie eingesetzt (Kieselgel 0,2–0,06, Fa. Merck; Laufsystem: Petrolether 60 bis 90 °C-Methylenchlorid-Essigester im Verhältnis 10:5:1). Alle pH-Messungen erfolgten elektrometrisch. Die Photoreaktionen in präparativem Maßstab wurden mit der Hg-Lampe 125 W (Philips) in 4,75 · 10⁻⁴-molaren Lösungen durchgeführt. Als Filter diente Pyrex-Glas. Zur Bestimmung der Quantenausbeuten wurde eine spezielle optische Bank verwendet [7–8] (thermostatisiert 25 °C, 1 cm UV-Küvetten, Lichtquelle XBO 450 W-4 (Osram) in Verbindung mit einem High-Intensity-Monochromator (Bausch + Lomb). Der Quantenstrom wurde nach der Methode von Hatchard und Parker [9] mit dem Eisenoxalataktinometer gemessen (Genauigkeit ±10%; Reproduzierbarkeit ±4%). Bei der Umsetzung des Atebrin 2HCl (**1**) wurden 47,6 mg der Ausgangsverbindung in 200 ml dest. H₂O (5 · 10⁻⁴ M) gelöst mit 50 mg Benzoylperoxid versetzt und 1 h unter Rückfluß gekocht. Die Isolierung der Verbindung **4** erfolgte mittels Dickschichtchromatographie (Fertigplatten Fa. Merck; Laufsystem: Petrolether 60–90 °C-Methylenchlorid-Essigester im Verhältnis

10:5:1). Versuche mit Methyleneblau wurden mit einer 100 ml wäßrigen Lösung von Atebrin 2HCl (**1**) (5 · 10⁻⁴ M) und 3 mg Methyleneblau (1 · 10⁻⁵ M) durchgeführt und 4 h mit Wellenlängen oberhalb 290 nm bestrahlt. Die Isolierung des 2-Methoxy-6-chlor-acridin (**3**) erfolgte dickschichtchromatographisch. Umsetzungen mit H₂O₂ (0,03%) erfolgten analog den Bedingungen der Bestrahlungen mit Methyleneblau. Physikalisch-chemische Eigenschaften der Verbindungen **1–4** und deren spektroskopische Daten sind in der Tab. I zusammengefaßt.

Tab. I. Physikalisch-chemische und spektroskopische Daten der Verbindungen **1–4**^a.

Verbindung	MG	UV λ _{max.} [nm]	R _f ^b	MS (70 ev)
1	400,6	287	0,00 ^b	(M+2) ⁺⁺ = 402 (M+1) ⁺⁺ = 401 M ⁺⁺ = 400 (M-CH ₃) ⁺⁺ = 385 (M-3O) ⁺⁺ = 370 (M-Cl) ⁺⁺ = 365 ^c
2	258,7	274	0,32	(M+2) ⁺⁺ = 260 (M+1) ⁺⁺ = 259 M ⁺⁺ = 258 (M-1) ⁺⁺ = 257 (M-CH ₃) ⁺⁺ = 243 (M-3O) ⁺⁺ = 228 (M-Cl) ⁺⁺ = 229 ^c
3	243,6	262	0,28	(M+2) ⁺⁺ = 245 (M+1) ⁺⁺ = 244 M ⁺⁺ = 243 (M-CH ₃) ⁺⁺ = 230 (M-3O) ⁺⁺ = 215 (M-Cl) ⁺⁺ = 210 ^c
4	223,0	260	0,09	(M+2) ⁺⁺ = 225 (M+1) ⁺⁺ = 224 M ⁺⁺ = 223 (M-CH ₃) ⁺⁺ = 210 (M-3O) ⁺⁺ = 195 (M-Cl) ⁺⁺ = 190 ^c

^a IR-, ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopische Daten der Verbindungen **1–4** stimmen mit denen der authentischen Proben zufriedenstellend überein;

^b Petrolether 60–90 °C-Methylenchlorid-Essigester 10:5:1;

^c schwache Intensitäten.

- [1] Dtsch. Reichs-Pat. 571449; CA. 3969I (1933).
 [2] O. J. Magidson und A. M. Grigorowsky, Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. **271**, 359 (1933).
 [3] O. J. Magidson und A. M. Grigorowsky, Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. **271**, 569 (1930).
 [4] H. Mauser, Z. Naturforsch. **23b**, 1025 (1968).
 [5] R. Criegee und G. Lohaus, Chem. Ber. **84**, 219 (1951).

- [6] M. Herrmann, H. Parlar und F. Korte, Z. Naturforsch. **37b**, 117 (1982).
 [7] P. G. W. Steven, P. Bartl und F. Korte, Z. Phys. Chem. **99**, 71 (1976).
 [8] P. Bartl, H. Parlar und F. Korte, Z. Naturforsch. **31b**, 1122 (1976).
 [9] C. G. Hatchard und C. A. Parker, Proc. Roy. Soc. (A). **235**, 518 (1956).