

Studien auf dem Gebiet der Naturstoffchemie, 89^{1a)}

Halogenierungsreaktionen des 1,3-Dihydroxy-10-methyl-9(10H)-acridinons und seiner Ether – eine einfache regiospezifische Synthese des Acronycins

Johannes Reisch*, Iuliu Mester und Samir M. El-Moghazy Aly^{1b)}

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster,
Hittorfstraße 58 – 62, D-4400 Münster

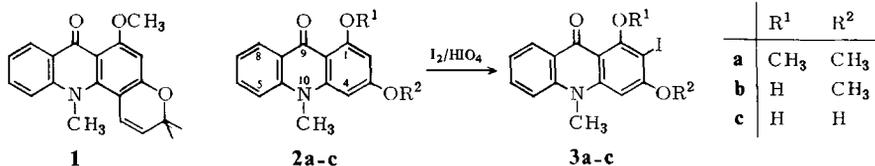
Eingegangen am 16. Juni 1983

Die I₂/HIO₄-Iodierung von 1,3-Dihydroxy-10-methyl-9-acridon (**2c**) und seiner Ether **2a** und **2b** ergab die entsprechenden 2-Iod-Derivate **3a** – **c**. Bromierung von **2a** mit NBS führte zu 2-Brom- (**10**), 4-Brom- (**11**) sowie geringen Mengen von 2,4-Dibrom-1,3-dimethoxy-10-methyl-9-acridon (**12**). Unter denselben Bedingungen lieferte **2c** 2-Brom-1,3-dihydroxy-10-methyl-9-acridon (**13**). Chlorierung von **2a** mit SO₂Cl₂ in CHCl₃ ergab 4-Chlor- (**14**) und 2,4-Dichlor-1-hydroxy-3-methoxy-10-methyl-9-acridon (**15**). Umsetzen von **3b** mit Kupfer(I)-phenyl- bzw. Kupfer(I)-isopropenylacetylid führte zu den 2-substituierten 4-Methoxy-6-methylfuro[2,3-*a*]acridin-11(6*H*)-onen **6a** und **6b**. Die Reaktion von **3c** mit 3-Chlor-3-methyl-1-butin ergab Noracronycin (**8**).

Investigations on the Chemistry of Natural Organic Materials, 89^{1a)}. – Halogenation Reactions of 1,3-Dihydroxy-10-methyl-9(10H)-acridinone and its Ethers – A Simple Regiospecific Synthesis of Acronycine

Iodination of 1,3-dihydroxy-10-methyl-9-acridone (**2c**) and its ethers **2a** and **2b** gave the corresponding 2-iodo derivatives **3a** – **c**. Bromination of **2a** with NBS yielded 2-bromo- (**10**), 4-bromo- (**11**), as well as small amounts of 2,4-dibromo-1,3-dimethoxy-10-methyl-9-acridone (**12**). Under the same conditions from **2c** 2-bromo-1,3-dihydroxy-10-methyl-9-acridone (**13**) has been obtained. Chlorination of **2a** with SO₂Cl₂ in CHCl₃ gave 4-chloro- (**14**) and 2,4-dichloro-1-hydroxy-3-methoxy-10-methyl-9-acridone (**15**). The reaction of **3b** with copper(I) phenyl- and copper(I) isopropenylacetylde yielded the corresponding 2-substituted 4-methoxy-6-methylfuro[2,3-*a*]acridin-11(6*H*)-ones **6a** and **6b**, respectively. From the condensation reaction of **3c** with 3-chloro-3-methyl-1-butyne noracronycine (**8**) has been obtained.

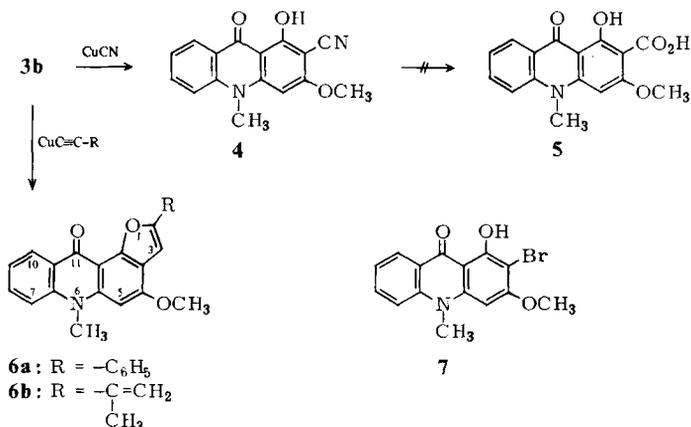
Acridonalkaloide mit angular anellierten Sauerstoffheterocyclen zeigen nicht selten wertvolle biologische Eigenschaften (vgl. Lit.^{2,3)}). Die allgemeinen Syntheseverfahren zum Aufbau dieser Ringsysteme gehen gewöhnlich von 3-Alkoxyderivaten des 1,3-Dihydroxy-10-methyl-9-acridons aus^{4–7)}, deren Cyclisierung in der Regel Gemische ergibt, die aus angularen und linearen Isomeren bestehen. Regioselektive Synthesen wurden für Acronycin (**1**) ausgearbeitet^{8,9)}, das als potentes Cytostatikum besonderes Interesse beansprucht^{3,10)}. Infolge des vielstufigen Ablaufs sind die Gesamtausbeuten unbefriedigend.



Auf einfachem Wege wären die gewünschten Furo- bzw. Pyranoacridone regiospezifisch zugänglich, wenn die Stellung 2 bzw. 4 im 1,3-Dihydroxy-10-methyl-9-acridon (**2c**) selektiv und reversibel blockiert werden könnte. Da diese Voraussetzung von einem Iod-Substituenten erfüllt wird, wurde zunächst die Iodierung der 1,3-Dihydroxy-10-methyl-9-acridonderivate **2a–c** untersucht.

Wie Molekülmodelle¹¹⁾ bereits erwarten ließen, ergibt die Umsetzung von **2a–c** mit I₂/HIO₄ in Ethanol nur die 2-Iod-Derivate **3a–c**. **3c** wurde mit etwas geringerer Ausbeute auch durch Umsetzung von **2c** mit I₂/KI in ammoniakalischem Milieu erhalten.

Durch starke Nucleophile läßt sich das Iod in **3b** substituieren. So wurde durch die Reaktion mit CuCN in DMF das Nitril **4** erhalten, jedoch gelang die Hydrolyse von **4** zur bekannten Carbonsäure **5** nicht (möglicherweise trat Decarboxylierung zu **2b** ein).

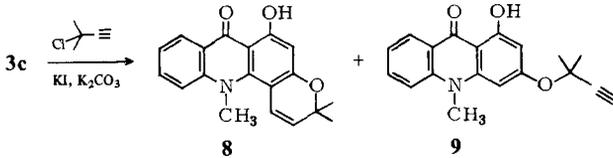


Die Reaktion von **3b** mit Kupfer(I)-acetylid ergab das neue Furo[2,3-*a*]acridin-11(6*H*)-on Ringsystem (**6a, b**), dessen Charakterisierung durch ¹H-NMR-Spektren gelang: In beiden Fällen fehlte das 1-OH-Signal der Ausgangssubstanz **3b**, dafür fand sich bei **6a** ein neues bei $\delta = 7.10$, das auf 3-H (2-phenylsubstituiertes Furanring-Element) zurückgeht¹³⁾. Analog ist das Signal bei $\delta = 6.59$ im Spektrum von **6b** zuzuordnen.

Einen weiteren Beweis für die leichte Substituierbarkeit des Iods in **3b** lieferte der Versuch, **3b** mit HBr/Eisessig in **3c** zu überführen: Als Hauptprodukt wurde das entsprechende 2-Bromderivat **7** erhalten (MS-Nachweis).

Durch Umsetzung von **3c** mit 3-Chlor-3-methyl-1-butin in DMF und in Gegenwart von KI und K₂CO₃ bei 70°C wurde – neben geringen Mengen des Propargylethers **9** – Noracronycin (**8**) zugänglich, allerdings zunächst in mäßiger Ausbeute. Erst als die

Reaktion im Bombenrohr bei 100°C durchgeführt wurde, bildete sich nur **8** in etwa 40proz. Ausbeute.

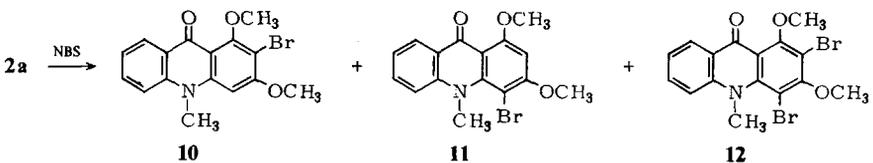


Die beschriebene Methode stellt eine sehr kurze und einfache regiospezifische Acronycinsynthese dar: Ausgehend von 1,3-Dihydroxy-10-methylacridon kann man in zwei Schritten Noracronycin erhalten. Für die Entiodierung sind wahrscheinlich die anwesenden Iodid-Ionen verantwortlich.

Da die Stellung **4** in **2a** – **c** mit Iod nicht angreifbar ist, wurden einige Bromierungs- und Chlorierungsreaktionen in die Studien einbezogen.

Die Bromierung von **2a** mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in DMF bei Raumtemperatur lieferte drei Produkte. Die beiden Hauptprodukte, die ähnliche Massen- und ¹H-NMR-Spektren zeigen, sind isomere Monobromderivate und wurden als 2-Brom- (**10**, Ausb. 24%) und 4-Brom-1,3-dimethoxy-10-methylacridon (**11**, Ausb. 56%) identifiziert. Die Position des Bromatoms in **10** bzw. **11** ergibt sich aus der Resonanz der *N*-Methylkohlenstoffe in den ¹³C-NMR-Spektren bei $\delta = 34.3$ bzw. 45.7. Letztgenannte Signallage ist für die *N*-Methylgruppe eines 4-(oder 5-)substituierten *N*-Methylacridonmoleküls kennzeichnend^{14,15}.

Das dritte Produkt ist 2,4-Dibrom-1,3-dimethoxy-10-methyl-9-acridon (**12**). Die Ausbeute beträgt nach 24stdg. Reaktionszeit 0.16%; sie geht auf 0.025% zurück, wenn die Reaktion nach 8 h abgebrochen wird. Nach einstündiger Reaktion ist **12** dünn-schichtchromatographisch (Toluol/Aceton, 7: 3) nicht nachweisbar.

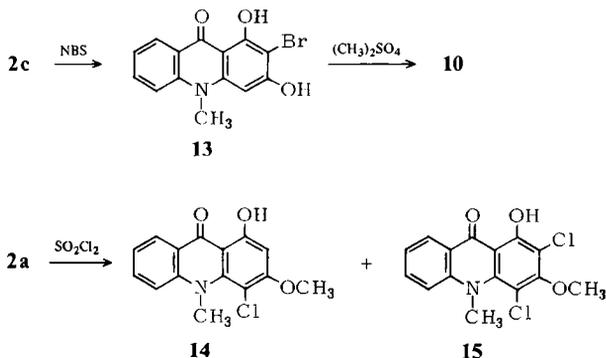


Wird **2c** unter den gleichen Bedingungen bromiert, so ist nur 2-Brom-1,3-dihydroxy-10-methyl-9-acridon (**13**) isolierbar, dessen Methylierung mit Dimethylsulfat zu **10** führt.

Die Chlorierung von **2a** mit Sulfurylchlorid in Chloroform liefert zwei Produkte. Das erste (Ausb. 33%) ließ sich aufgrund seiner spektroskopischen Daten als 4-Chlor-1-hydroxy-3-methoxy-10-methyl-9-acridon (**14**) identifizieren, das zweite Produkt (Ausb. 32%) als 2,4-Dichlor-1-hydroxy-3-methoxy-10-methyl-9-acridon (**15**).

Die Position des Chloratoms in **14** ergibt sich wiederum aus der Lage des *N*-Methylsignals im ¹³C-NMR-Spektrum bei $\delta = 44.1$. Die Etherspaltung an C-1 verursacht der entstehende Chlorwasserstoff.

Die Umsetzung von 4-bromierten und 4-chlorierten Verbindungen mit Nucleophilen (NaOCH₃, Kupfer(I)-acetyliden) sind bis jetzt ohne Erfolg geblieben, die Halogenatome widerstehen hartnäckig den Substitutionsversuchen; es wurden jeweils die Ausgangssubstanzen zurückgewonnen.



Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für finanzielle Unterstützung. S. M. El-M. A. dankt dem *Deutschen Akademischen Austauschdienst* für ein Stipendium.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Kofler-Heizmikroskop. – IR-Spektren: Perkin-Elmer-Modell 457. – UV-Spektren: Perkin-Elmer-Modell 555. – ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60 sowie Bruker WH 90. – ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WH 90. – Massenspektren: Varian MAT 44 S in Verbindung mit EDV, Varian MAT 188.

Adsorbentien: Für SC Kieselgel der Korngröße 0.05–0.2 mm (Fa. Merck); für DC Fertigplatten mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck) und PSC-Platten mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck).

1,3-Dimethoxy-2-iod-10-methyl-9-acridon (3a): 300 mg (1.12 mmol) 2a wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit einer Lösung von 160 mg (0.63 mmol) Iod und 46 mg (0.24 mmol) Periodsäure in 20 ml 85proz. Ethanol versetzt und 5 h gekocht. Nach Abkühlen wurden 50 ml 10proz. Natriumthiosulfatlösung dazugegeben, und es wurde mit 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde eingeengt und durch präparative Schichtchromatographie (Fließmittel Toluol/Aceton/Methanol, 7: 2: 1) gereinigt; Ausb. 156.2 mg (38%), schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 185.8°C (aus Ethylacetat). – IR (KBr): 2825 (OMe), 1635 (CO), 630 cm⁻¹ (C–I). – UV (EtOH): λ_{max} (log ε) = 392 (3.88), 372 sh (3.80), 300 sh (3.93), 276 (4.73), 269 sh (4.71), 246 sh (4.39), 222 sh (4.24), 213 nm (4.32). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.61 (3H, s, NMe), 3.89 (6H, s, 2 OMe), 6.30 (1H, s, 4-H), 7.04–7.63 (3H, m, 5-, 6-, 7-H), 8.32 (1H, dd, J = 7.9 und 1.5 Hz, 8-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 34.6 (NMe), 56.4 (3-OMe), 61.2 (1-OMe), 78.9 (C-2), 92.45 (C-4), 112.0 (C-9a), 114.5 (C-5), 120.5 (C-8a), 121.3 (C-7), 127.0 (C-8), 132.9 (C-6), 141.3 (C-10a), 146.0 (C-4a), 161.4 (C-1), 161.8 (C-3), 174.9 (CO).

C₁₆H₁₄INO₃ (395.2) Ber. C 48.63 H 3.57 N 3.54 I 32.11
 Gef. C 48.18 H 3.61 N 3.49 I 32.00
 Molmasse Ber. 395.0020 Gef. 395.0017 (MS)

1-Hydroxy-2-iod-3-methoxy-10-methyl-9-acridon (3b): 1.28 g (5 mmol) **2b** wurden in 250 ml Ethanol bei 60°C gelöst. Eine Lösung von 1.02 g (4 mmol) Iod und 0.19 g (1 mmol) Periodsäure in 200 ml 85proz. Ethanol wurde dazugegeben, wobei ein Niederschlag ausfiel. Nach 2stdg. Stehenlassen wurde das Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Umkristallisieren aus DMSO ergab 1.84 g (96%) von **3b** als gelbe Kristalle mit Schmp. 272–274°C. – IR (KBr): 2855 (OMe), 1640 (CO), 630 cm⁻¹ (C–I). – UV (EtOH): λ_{max} (log ε) = 392 (3.66), 305 sh (3.98), 292 sh (4.19), 275 (4.59), 246 sh (4.24), 237 sh (4.12), 213 sh nm (4.09). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 3.93 (3H, s, NMe), 4.04 (3H, s, OMe), 6.64 (1H, s, 4-H), 7.39–7.88 (3H, m, 5-, 6-, 7-H), 8.33 (1H, dd, J = 7.9 und 1.3 Hz, 8-H), 15.91 (1H, s, OH). – ¹³C-NMR (CF₃CO₂D): δ = 37.0 (NMe), 57.4 (OMe), 74.3 (C-2), 92.5 (C-4), 105.8 (C-9a), 117.4 (C-8a), 117.8 (C-5), 126.3 (C-7), 126.9 (C-8), 139.1 (C-6), 143.9 (C-4a), 147.2 (C-10a), 170.0 (C-1), 172.0 (C-3), 177.7 (CO).

C₁₅H₁₂INO₃ (381.2) Ber. C 47.27 H 3.18 N 3.67 I 33.29
Gef. C 47.50 H 3.15 N 3.68 I 33.24

1,3-Dihydroxy-2-iod-10-methyl-9-acridon (3c): a) 200 mg (0.83 mmol) **2c** wurden in 300 ml Ethanol durch Erhitzen gelöst, und es wurde eine Lösung von 170 mg Iod (0.67 mmol) und 32 mg (0.17 mol) Periodsäure in 50 ml 85proz. Ethanol zugegeben. Nach 2stdg. Stehenlassen wurde das Reaktionsgemisch mit 150 ml Wasser verdünnt, wobei ein feiner Niederschlag ausfiel. Umkristallisation aus DMSO/Wasser ergab 260 mg (85%) **3c**.

b) 250 mg (1.04 mmol) **2c** wurden in 300 ml Ethanol suspendiert, mit konz. NH₃-Lösung tropfenweise versetzt bis eine klare Lösung entstand, dann 280 mg (1.10 mmol) Iod und 616 mg (3.71 mmol) KI in 30 ml 85proz. Ethanol zugegeben. Nach 1stdg. Stehenlassen wurde die Lösung mit 2 N Schwefelsäure angesäuert, wobei ein feiner Niederschlag ausfiel. Umkristallisieren aus wäßrigem DMSO ergab 250 mg (67%) von **3c** als gelbe Kristalle mit Schmp. 252–255°C. – IR (KBr): 1640 (CO), 630 cm⁻¹ (C–I). – UV (EtOH): λ_{max} (log ε) = 392 (3.61), 306 sh (3.93), 275 (4.56), 246 sh (4.27), 234 nm (4.08). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 3.78 (3H, s, NMe), 6.62 (1H, s, 4-H), 7.34–7.71 (3H, m, 5-, 6-, 7-H), 8.27 (1H, breites d, J = ca. 8 Hz, 8-H), 8.30 (1H, s, 3-OH), 16.00 (1H, s, 1-OH). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 34.1 (NMe), 79.2 (C-2), 90.6 (C-4), 103.8 (C-9a), 115.8 (C-5), 119.6 (C-8a), 121.6 (C-7), 125.7 (C-8), 134.5 (C-6), 141.8 (C-10a), 144.2 (C-4a), 163.3 (C-1), 164.3 (C-3), 178.6 (CO).

C₁₄H₁₀INO₃ (367.1) Ber. C 45.80 H 2.75 N 3.82 I 34.57
Gef. C 45.88 H 2.86 N 3.60 I 33.87
Molmasse Ber. 366.9707 Gef. 366.9709 (MS)

9,10-Dihydro-1-hydroxy-3-methoxy-10-methyl-9-oxoacridin-2-carbonitril (4): 300 mg (0.79 mmol) **3b** wurden in 20 ml wasserfreiem DMF unter Zusatz von 300 mg Kupfer(I)-cyanid 5 h gekocht. Nach Abkühlen wurden 150 ml Wasser zugesetzt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Das Produkt wurde abgesaugt, mit 10proz. Ammoniak und dann mit Alkohol gewaschen und anschließend an der Luft getrocknet; 150 mg (67%) **4**, Schmp. > 345°C. – IR (KBr): 3420 (OH), 2835 (OMe), 2225 (CN), 1640 cm⁻¹ (CO).

Molmasse Ber. 280.0847 Gef. 280.0840 (MS)

4-Methoxy-6-methyl-2-phenylfuro[2,3-a]acridin-11(6H)-on (6a): 200 mg (0.52 mmol) **3b** wurden mit 100 mg (0.61 mmol) Kupfer(I)-phenylacetylid⁽¹⁶⁾ in 30 ml wasserfreiem DMF 18 h unter N₂ erhitzt. Nach Abkühlen wurden 20 ml konz. Ammoniak und 150 ml Wasser zugegeben und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Einengen wurde der Rückstand durch PSC aufgearbeitet (Fließmittel: Toluol/Aceton, 7:3). Die erste Zone lieferte 20 mg von Bisphenylacetylen (M[⊕] = 202). Die zweite Zone ergab 40 mg von **2b**. Die dritte Zone lieferte 28 mg (15%) **6a**, schwach gelbliche Kristalle aus Aceton, Schmp. 238–240°C. – IR (KBr): 2855 (OMe),

1640 cm^{-1} (CO). – UV (EtOH): λ_{max} (log ϵ) = 382 (3.61), 343 (4.08), 307 (4.37), 296 sh (4.28), 271 (4.24), 253 (4.25), 234 (4.13), 220 nm (4.13). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.82 (3H, s, NMe), 4.02 (3H, s, OMe), 6.51 (1H, s, 5-H), 7.10 (1H, s, 3-H), 7.33–7.73 (8H, m, Ar-H), 8.63 (1H, dd, J = 7.4 und 1.5 Hz, 10-H).

Molmasse Ber. 355.1208 Gef. 355.120 (MS)

2-Isopropenyl-4-methoxy-6-methylfuro[2,3-*a*]acridin-11(6H)-on (**6b**): 381 mg (1.0 mmol) **3b** wurden unter Zusatz von 200 mg (1.56 mmol) Kupfer(I)-isopropenylacetylid¹⁷⁾ in 30 ml absol. Pyridin 18 h unter N_2 erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann i. Vak. entfernt und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wurde mit 20 ml konz. Ammoniak, dann mit Wasser (2×100 ml) gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel eingeeengt und der Rückstand durch PSC (Fließmittel Toluol/Aceton/Methanol, 7:2:1) gereinigt. Die Zone mit dem höheren R_F -Wert ergab 36.7 mg von **2b**, die zweite Zone 16.1 mg von **3b** und die dritte Zone lieferte 184.5 mg (58%) von **6b**, schwach gelbliche Kristalle aus Aceton, Schmp. 175–178°C. – IR (KBr): 2855 (OMe), 1640 (CO), 880 cm^{-1} (=CH₂). – UV (EtOH): λ_{max} (log ϵ) = 379 (3.83), 333 sh (3.99), 320 sh (4.06), 303 (4.49), 288 (4.57), 272 sh (4.43), 249 (4.47), 217 nm (4.31). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.14 (3H, s, Me), 3.69 (3H, s, NMe), 3.96 (3H, s, OMe), 5.22 (1H, m, Vinyl-H), 6.04 (1H, m, Vinyl-H), 6.35 (1H, s, 5-H), 6.59 (1H, s, 3-H), 7.26–7.49 (3H, m, 7-, 8-, 9-H), 8.46 (1H, dd, J = 7.4 und 1.5 Hz, 10-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 19.2 (Me), 34.5 (NMe), 55.5 (OMe), 90.1 (C-5), 91.4 (C-3a), 99.3 (C-3), 105.0 (C-11a), 112.9 (=CH₂), 114.8 (C-7), 121.0 (C-9), 123.2 (C-10a), 126.7 (C-10), 132.3 (C-8), 141.2 (C-6a), 142.9 (C-5a), 144.4 (–C=CH₂), 153.6 (C-2), 155.9 (C-4), 156.9 (C-11b), 174.0 (C-11).

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (319.4) Ber. C 75.22 H 5.37 N 4.39

Gef. C 74.27 H 5.32 N 4.31

Molmasse Ber. 319.1208 Gef. 319.1210 (MS)

Noracronycin (**8**): a) 240 mg (0.65 mmol) **3c** und 93 mg (0.9 mmol) 3-Chlor-3-methyl-1-butan wurden in 20 ml wasserfreiem DMF gelöst und in Gegenwart von 300 mg trockenem K_2CO_3 und 300 mg KI bei 70°C unter N_2 66 h erhitzt. Nach Abkühlen wurden 150 ml Wasser zugegeben, und es wurde mit Chloroform (2×50 ml) ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wurde mit 30 ml 2proz. Natriumhydroxid und dann mit Wasser (2×50 ml) gewaschen, getrocknet und eingedampft: 102 mg Rohprodukt, ein Gemisch aus Noracronycin (**8**) und 3-(1,1-Dimethyl-2-propinyloxy)-1-hydroxy-10-methyl-9-acridon (**9**) im Verhältnis von 3:1. Das Gemisch wurde auf PSC-Platten (Fließmittelsystem Toluol/Aceton/Methanol, 7:2:1) und dann auf mit Silbernitratlösung besprühten PSC-Platten getrennt (Fließmittel wie oben); Ausb. 35 mg (18%) **8**; Schmp. und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit den Literaturwerten^{4,5)}.

b) Wurde die Reaktion im Bombenrohr bei 100°C durchgeführt und wie unter a) bis zur ersten PSC beschrieben aufgearbeitet, wurde nur **8** in ca. 40proz. Ausb. gewonnen.

Bromierung von 1,3-Dimethoxy-10-methyl-9-acridon (**2a**): 2.0 g (7.44 mmol) **2a** wurden in 20 ml DMF gelöst, 1.32 g (7.44 mmol) NBS in 10 ml DMF zugegeben und bei Raumtemp. 8 h stehengelassen. Nach Verdünnen mit 300 ml Wasser wurde das Reaktionsgemisch mit Chloroform (3×100 ml) ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand durch PSC (Fließmittel Toluol/Aceton, 7:3) gereinigt. Die Zone mit dem höheren R_F -Wert lieferte 80 mg (0.025%) **12**, die zweite Zone ergab 610 mg (24%) **10**, und die dritte Zone lieferte 1.45 g (56%) **11**.

2-Brom-1,3-dimethoxy-10-methyl-9-acridon (**10**): Schwach gelbliche Kristalle aus Ethylacetat, Schmp. 185–187°C. – IR (KBr): 2840 (OMe), 1630 (CO), 770 cm^{-1} (C–Br). – UV (EtOH): λ_{max} (log ϵ) = 388 (4.10), 370 sh (3.99), 356 sh (3.72), 300 sh (3.98), 276 (4.96), 269 sh (4.93), 245 sh (4.56), 222 sh (4.41), 215 nm sh (4.41). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.78 (3H, s, NMe), 4.00

(3H, s, 3-OMe), 4.01 (3H, s, 1-OMe), 6.54 (1H, s, 4-H), 7.14–7.64 (3H, m, 5-, 6-, 7-H), 8.44 (1H, dd, $J = 7.9$ und 1.2 Hz, 8-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 34.31$ (NMe), 56.01 (3-OMe), 60.99 (1-OMe), 92.74 (C-4), 101.95 (C-2), 111.86 (C-9a), 114.35 (C-5), 121.12 (C-7), 123.41 (C-8a), 126.78 (C-8), 132.76 (C-6), 141.14 (C-10a), 144.39 (C-4a), 158.82 (C-1), 159.35 (C-3), 175.00 (CO).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ (348.2) Ber. C 55.19 H 4.05 N 4.02 Br 22.95
 Gef. C 54.96 H 4.06 N 4.15 Br 22.63
 Molmasse (^{79}Br) Ber. 347.0157 Gef. 347.0192 (MS)

4-Brom-1,3-dimethoxy-10-methyl-9-acridon (11): Schwach gelbliche Kristalle aus Ethylacetat, Schmp. 144–145 °C. – IR (KBr): 2840 (OMe), 1645 (CO), 755 cm^{-1} (C–Br). – UV (EtOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 384 (4.11), 316 sh (4.21), 300 (4.32), 268 sh (4.74), 258 (4.79), 223 sh (4.44), 216 nm sh (4.45). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.90$ (3H, s, NMe), 4.01 (3H, s, 3-OMe), 4.03 (3H, s, 1-OMe), 6.40 (1H, s, 2-H), 7.13–7.72 (3H, m, 5-, 6-, 7-H), 8.28 (1H, dd, $J = 8.0$ und 1.5 Hz, 8-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 45.7$ (NMe), 56.5 (3-OMe), 56.6 (1-OMe), 90.8 (C-2), 98.2 (C-4), 112.6 (C-9a), 116.9 (C-5), 121.5 (C-8a), 122.0 (C-7), 126.7 (C-8), 133.0 (C-6), 146.0 (C-10a), 149.0 (C-4a), 161.2 (C-1), 162.0 (C-3), 177.5 (CO).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ (348.2) Ber. C 55.19 H 4.05 N 4.02 Br 22.95
 Gef. C 55.26 H 4.21 N 3.97 Br 22.13
 Molmasse (^{79}Br) Ber. 347.0157 Gef. 347.0148 (MS)

2,4-Dibrom-1,3-dimethoxy-10-methyl-9-acridon (12): Schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 128–129 °C. – IR (KBr): 2845 (OMe), 1640 (CO), 770, 755 cm^{-1} (C–Br). – UV (EtOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 392 (4.13), 318 sh (3.94), 266 (4.91), 218 nm sh (4.53). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.91$ (3H, s, NMe), 3.99 (3H, s, 3-OMe), 4.03 (3H, s, 1-OMe), 7.16–7.68 (3H, m, 5-, 6-, 7-H), 8.29 (1H, dd, $J = 8.0$ und 1.9 Hz, 8-H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_3$ (427.1) Ber. C 44.99 H 3.07 N 3.28 Br 37.42
 Gef. C 44.84 H 3.31 N 3.18 Br 37.06
 Molmasse (^{79}Br) Ber. 424.9263 Gef. 424.9248 (MS)

2-Brom-1,3-dihydroxy-10-methyl-9-acridon (13): 241 mg (1 mmol) **2c** wurden in 3 ml DMF gelöst und mit 178 mg (1 mmol) NBS in 2 ml DMF versetzt. Nach 5 min wurden 50 ml Wasser dazugegeben, und der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt. Umkristallisieren aus DMSO ergab 291 mg (90.9%) von **13** als gelbe Kristalle, Schmp. 239–241 °C. – IR (KBr): 3140 (OH), 1630 (CO), 760 cm^{-1} (C–Br). – UV (EtOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 392 (3.71), 325 sh (3.73), 292 sh (4.12), 272 (4.64), 265 sh (4.52), 246 sh (4.39), 222 nm sh (4.16). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3.76$ (3H, s, NMe), 6.58 (1H, s, 4-H), 7.24–7.77 (3H, m, 5-, 6-, 7-H), 8.23 (1H, breites d, $J = 7.5$ Hz, 8-H), 8.27 (1H, s, 3-OH), 15.79 (1H, s, 1-OH). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 34.0$ (NMe), 79.1 (C-2), 91.1 (C-4), 103.85 (C-9a), 115.8 (C-5), 119.6 (C-8a), 121.6 (C-7), 125.6 (C-8), 134.45 (C-6), 141.8 (C-10a), 143.1 (C-4a), 161.2 (C-1), 161.25 (C3), 179.0 (CO).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$ (320.2) Ber. C 52.52 H 3.15 N 4.37 Br 24.96
 Gef. C 52.82 H 3.33 N 4.23 Br 23.91
 Molmasse (^{79}Br) Ber. 318.9845 Gef. 318.9836 (MS)

In einem anderen Versuch wurde das Rohprodukt in 100 ml trockenem Aceton aufgenommen, 1 ml Dimethylsulfat und 1 g wasserfreies K_2CO_3 zugegeben und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand zwischen 100 ml Wasser und 2×50 ml Chloroform verteilt. Trocknen und Eindampfen der Chloroformphase ergab 271 mg (78%) **10**, identisch (Schmp., Misch.-Schmp., DC, $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum) mit dem unter „Bromierung von 1,3-Dimethoxy-10-methyl-9-acridon“ erhaltenen 2-Bromderivat **10**.

Chlorierung von 1,3-Dimethoxy-10-methyl-9-acridon (**2a**): 269 mg (1 mmol) **2a** wurden in 20 ml Chloroform gelöst und 135 mg (1 mmol) SO_2Cl_2 in 10 ml Chloroform tropfenweise zugeben. Nach 30 min wurde das Reaktionsgemisch mit 50 ml Wasser behandelt, die Chloroformphase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch präparative Schichtchromatographie gereinigt (Fließmittel: CH_2Cl_2). Die obere Zone ergab 104.7 mg (33%) **15**, die zweite Zone 94.8 mg (32%) **14**.

4-Chlor-1-hydroxy-3-methoxy-10-methyl-9-acridon (**14**): Gelbe Kristalle aus Chloroform, Schmp. 128–131°C. – IR (KBr): 2855 (OMe), 1640 (CO), 760 cm^{-1} (C–Cl). – UV (EtOH): λ_{max} (log ϵ) = 392 (3.69), 328 sh (3.81), 303 (3.99), 271 (4.58), 249 sh (4.37), 212 nm sh (4.18). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.98 (6H, s, NMe, OMe), 6.41 (1H, s, 2-H), 7.18–7.81 (3H, m, 5-, 6-, 7-H), 8.31 (1H, dd, J = 7.9 und 1.1 Hz, 8-H), 14.68 (1H, s, OH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ (289.7) Ber. C 62.19 H 4.17 N 4.83 Cl 12.24
Gef. C 61.84 H 4.20 N 4.63 Cl 12.44
Molmasse (^{35}Cl) Ber. 289.0506 Gef. 289.0519 (MS)

2,4-Dichlor-1-hydroxy-3-methoxy-10-methyl-9-acridon (**15**): Orangefarbene Kristalle aus DMSO, Schmp. 189–191°C. – IR (KBr): 3410 (OH), 2845 (OMe), 1640 (CO), 790, 760 cm^{-1} (C–Cl). – UV (EtOH): λ_{max} (log ϵ) = 409 (3.36), 392 sh (3.31), 316 (3.61), 270 (4.23), 248 sh (4.01), 213 nm sh (3.99). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 4.03 (6H, s, NMe und OMe), 7.31–7.86 (3H, m, 5-, 6-, 7-H), 8.34 (1H, dd, J = 7.9 und 1.1 Hz, 8-H), 15.24 (1H, s, OH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ (324.2) Ber. C 55.58 H 3.42 N 4.32 Cl 21.87
Gef. C 55.19 H 3.35 N 4.36 Cl 21.34
Molmasse (^{35}Cl) Ber. 323.0116 Gef. 323.0117 (MS)

- 1) 1a) 88. Mitteilung: J. Reisch und Z. Mester, Monatsh. Chem. **114**, 635 (1983). – 1b) S. M. El-Moghazy Aly, Teil der Dissertation, Univ. Münster 1983.
- 2) B. Wolters und U. Eilert, Planta Med. **43**, 166 (1981).
- 3) G. H. Svoboda, G. A. Poore, P. J. Simpson und G. B. Boder, J. Pharm. Sci. **55**, 758 (1966).
- 4) J. Hlubucek, E. Ritchie und W. C. Taylor, Aust. J. Chem. **23**, 1881 (1970).
- 5) W. M. Bandaranayake, M. J. Begley, B. O. Brown, D. G. Clarke, L. Crombie und D. A. Whiting, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1974**, 998.
- 6) J. Reisch, I. Mester, S. K. Kapoor, Zs. Rózsa und K. Szendrei, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 85.
- 7) I. Mester, J. Reisch, Zs. Rózsa und K. Szendrei, Heterocycles **16**, 77 (1981).
- 8) J. R. Beck, R. Kwok, R. N. Booher, A. C. Brown, L. E. Patterson, P. Pranc, B. Rockey und A. Pohland, J. Am. Chem. Soc. **90**, 4706 (1968).
- 9) S. Belchert, K. E. Richter und E. Winterfeldt, Chem. Ber. **111**, 439 (1978).
- 10) G. A. Cordell und N. R. Farnsworth, Lloydia **40**, 1 (1977).
- 11) Wie Stuart-Briegleb-Modellen des 1,3-Dihydroxy-10-methyl-9-acridons (**2c**) bzw. 1,3-Dimethoxy-10-methyl-9-acridons (**2a**) zu entnehmen ist, führt der forcierte Einbau des voluminösen Iodatoms in Stellung 4 zu einer Verwinkelung um mehr als 15° an der N–CO-Achse des sonst praktisch planaren¹²⁾ Acridon-Ringsystems.
- 12) V. E. Zavodnik, L. A. Chetkina und G. A. Val'kova, Sov. Phys. Crystallogr. **24**, 339 (1979).
- 13) R. T. Scannell und R. Stevenson, J. Heterocycl. Chem. **19**, 299 (1982).
- 14) D. Bergenthal, I. Mester, Zs. Rózsa und J. Reisch, Phytochemistry **18**, 161 (1979).
- 15) I. Mester, D. Bergenthal, Zs. Rózsa und J. Reisch, Z. Naturforsch., Teil B **34**, 516 (1979).
- 16) D. C. Owaley und C. E. Castro, Org. Synth. **52**, 128 (1972).
- 17) F. G. Schreiber und R. Stevenson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1977**, 90.
- 18) P. J. Cotterill und F. Scheinmann, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1980**, 2353.

[152/83]