

## Naturstoffchemie, 174. Mitt. [1]: Oxidation von Acronycin mit Kaliumpermanganat

J. Reisch\* und K. Schiwiek [2]

Institut für Pharmazeutische Chemie, Westfälische Wilhelms-Universität, D-48149 Münster, Bundesrepublik Deutschland

**Zusammenfassung.** Die Oxidation des Acridonalkaloids Acronycin (1) mit Kaliumpermanganat führt zu (1*S*-*cis*)-1,2,3,12-Tetrahydro-1,2-dihydroxy-6-methoxy-3,3,12-trimethyl-7*H*-pyrano[2,3-*c*]acridin-7-on (2), 1-Hydroxy-6-methoxy-3,3,12-trimethyl-1*H*-pyrano[2,3-*c*]acridin-2,7(3*H*,12*H*)-dion (3) und 1-Hydroxy-6-methoxy-3,3,12-trimethyl-1-(2-oxopropyl)-1*H*-pyrano[2,3-*c*]acridin-2,7(3*H*,12*H*)-dion (4).

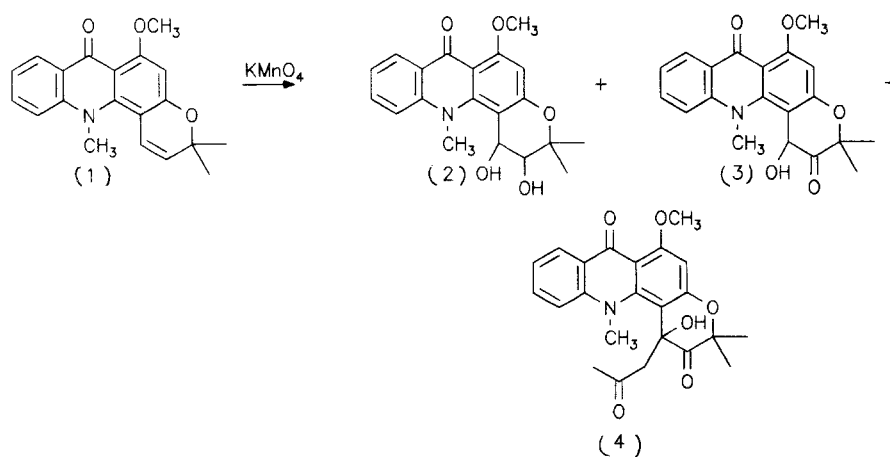
**Natural Product Chemistry, Part. 174 [1]: Oxidation of Acronycine by Potassium permanganate**

**Summary.** Oxidation of the acridone alkaloid acronycine (1) by potassium permanganate results in oxidation of the chromenone to give (1*S*-*cis*)-1,2,3,12-tetrahydro-1,2-dihydroxy-6-methoxy-3,3,12-trimethyl-7*H*-pyrano[2,3-*c*]acridine-7-one (2), 1-hydroxy-6-methoxy-3,3,12-trimethyl-1*H*-pyrano[2,3-*c*]acridine-2,7(3*H*,12*H*)-dione (3) and 1-hydroxy-6-methoxy-3,3,12-trimethyl-1-(2-oxopropyl)-1*H*-pyrano[2,3-*c*]acridine-2,7(3*H*,12*H*)-dione (4).

**Keywords.** Acridone alkaloids; Acronycine; Oxidation.

### Einleitung

Polycyclische Heterocyclen, wie z.B. Rutacridon, Acronycin (1) und Rutagravin erweckten in jüngster Zeit aufgrund ihrer biologischen Wirkungsqualitäten,



insbesondere Acronycin (**1**) wegen seiner cytostatischen Wirkung, immer mehr Forschungsaktivität. Hierbei gilt besonderes Interesse den Epoxiden von Acronycin (**1**) und Rutacridon, sowie den entsprechenden Folgeprodukten nach Hydrolyse.

In unserer Arbeitsgruppe [3], [4], [5], [6] führten umfangreiche Oxidationsversuche unter anderem zu dem aus *Ruta graveolens* isolierten Naturstoff Rutagravin [7], sowie zu einem potentiellen Naturstoff Dihydrohallacridon [8], vermutlich eine biosynthetische Vorstufe von Hallacridon [9]. Die Synthese von Dihydrohallacridon und Rutagravin erfolgte durch Oxidation von Rutacridon mit Kaliumpermanganat [4].

### Ergebnisse und Diskussion

Bei der Oxidation von **1** mit Kaliumpermanganat unter den beschriebenen Bedingungen [4] konnten drei Produkte isoliert werden. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC kontrolliert, wobei zunächst wie erwartet die Bildung des *cis*-Diols, (1*S-cis*)-1,2,3,12-Tetrahydro-1,2-dihydroxy-6-methoxy-3,3,12-trimethyl-7*H*-pyrano-[2,3-*c*]acridin-7-on (**2**), nachgewiesen werden konnte. **2** ist ein Naturstoff, der aus *Sacromelicope argyrophylla* [10] isoliert werden konnte. Die spektroskopischen Daten von **2** stimmen mit denen des Naturstoffes überein.

Im weiteren Verlauf der Reaktion unter Zugabe von Kaliumpermanganatlösung konnte **2** durch Oxidation in 1-Hydroxy-6-methoxy-3,3,12-trimethyl-1*H*-pyrano-[2,3-*c*]acridin-2,7(3*H*,12*H*)-dion (**3**) überführt werden. Die Struktur von **3** konnte durch das <sup>13</sup>C NMR-Spektrum aufgeklärt werden, das gegenüber dem von **2** ein Signal bei 188.79 ppm für eine zusätzliche Carbonylgruppe zeigt. Dies wurde durch das MS-Spektrum (Molpeak: *m/z*: 353) und das IR-Spektrum, das ebenfalls eine zusätzliche Carbonylbande bei 1661 cm<sup>-1</sup> aufweist, bestätigt. Darüber hinaus wurde aus **3** ein Nebenprodukt 1-Hydroxy-6-methoxy-3,3,12-trimethyl-1-(2-oxopropyl)-1*H*-pyrano[2,3-*c*]acridin-2,7(3*H*,12*H*)-dion (**4**) gebildet, das jedoch nur in geringen Ausbeuten entsteht.

Die Bildung von **4** bestätigt ebenso wie die Synthese von Rutagravin [4] den von Grant und Weavers [11] vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus, der darauf beruht, daß das Permanganat-Ion Hydrid-Ionen abspalten kann. Bei **3** geschieht dies in 1-Position, wobei das entstehende Carbokation durch das benachbarte aromatische System mesomeriestabilisiert ist. Das so gebildete Carbokation kann nukleophil vom Enol-Tautomerem des Acetons, das hier als Lösungsmittel verwendet wurde, angegriffen werden. Die Hydroxygruppe bleibt bei dieser Alkylierung ohne Schutzgruppe erhalten. In Gegenwart eines reaktiveren Alkylierungsmittels als Aceton bietet sich somit eine potentielle C-Alkylierungsmethode unter Erhaltung einer freien Hydroxylgruppe an.

Erwähnenswert erscheint, daß bei Verwendung von Kaliumpermanganat als Oxidationsmittel kein Angriff in 5-Position des Acronycins (**1**) erfolgt, der in vielen Fällen zur Hydroxylierung dieser Position führte [6].

## Experimenteller Teil

(1*S*-*cis*)-1,2,3,12-Tetrahydro-1,2-dihydroxy-6-methoxy-3,3,12-trimethyl-7*H*-pyrano[2,3-*c*]-acridin-7-on (**2**), 1-Hydroxy-6-methoxy-3,3,12-trimethyl-1*H*-pyrano[2,3-*c*]acridin-2,7(3*H*,12*H*)-dion (**3**) und 1-Hydroxy-6-methoxy-3,3,12-trimethyl-1-(2-oxopropyl)-1*H*-pyrano[2,3-*c*]acridin-2,7(3*H*,12*H*)-dion (**4**)

180 mg **1** (0.56 mmol) wurden in 20 ml Aceton gelöst und während 5 h tropfenweise mit 6 ml wäßriger Kaliumpermanganatlösung (490 mg) versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und mit Methanol/Dichlormethan (5:95) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden unter reduziertem Druck eingedampft und mittels präparativer Schichtchromatographie getrennt (Fließmittel: Dichlormethan:Ethylacetat, 2:1). Hierbei wurden 25% **1** zurückgewonnen und **2** in 37% Ausbeute (72.5 mg) isoliert. Schmp.: 230–232 °C aus Methanol. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3385 \text{ cm}^{-1}$  (OH), 2955 (CH), 1614 (C=O), 1589 (C=C), 1495, 1447, 1387, 1259, 1096, 1031, 799. UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 382.2 nm (3.851), 295.4 (4.058), 274.4 (4.632), 227.8 (4.247), 202.4 (4.304).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.38$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.67 (br. d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, 2-H), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.63 (br. d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, 2-OH), 5.06 (m, 2H, H-1, 1-OH), 6.19 (s, 1H, 5-H), 7.21 (ddd,  $J = 1.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 8.3$  Hz, 1H, 9-H), 7.52 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 11-H), 7.68 (ddd,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 10-H), 8.06 (dd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 8.3$  Hz, 1H, 8-H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.26$  ( $\text{CH}_3$ ), 24.98 ( $\text{CH}_3$ ), 41.40 ( $\text{NCH}_3$ ), 55.66 ( $\text{OCH}_3$ ), 63.92 (2-C), 77.43 (1-C), 79.15 (3-C), 93.87 (5-C), 103.23 (12b-C), 110.43 (6a-C), 116.52 (11-C), 120.84 (9-C), 124.41 (7a-C), 125.56 (8-C), 132.43 (10-C), 144.12 (12a-C), 148.93 (11a-C), 158.98 (6-C), 160.88 (4a-C), 175.52 (7-C). MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 355 (56) [ $\text{M}^+$ ], 338 (10), 326 (47), 308 (9), 282 (11), 266 (20), 254 (99), 236 (21), 226 (15).  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  (355); ber.: 355.1419; gef.: 355.1415.

50.7 mg (25.3%) **3** wurden aus Methanol umkristallisiert, Schmp.: 160–162 °C. IR:  $\tilde{\nu} = 3335 \text{ cm}^{-1}$  (OH), 3030 (CH), 1661 (C=O), 1611 (C=O), 1572 (C=C), 1481, 1444, 1387, 1292, 1231, 1093, 1035, 881, 763. UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 382.2 nm (4.063), 283.4 (4.515), 258.8 (4.480), 205.4 (4.346).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.33$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.05 (s, 4H,  $\text{OCH}_3$ , 1-OH), 4.36 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, 1-H), 6.27 (s, 1H, 5-H), 7.33 (ddd,  $J = 1.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 9-H), 7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 11-H), 7.69 (ddd,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 8.5$  Hz, 1H, 10-H), 8.40 (dd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 8-H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.89$  ( $\text{CH}_3$ ), 27.02 ( $\text{CH}_3$ ), 45.34 ( $\text{NCH}_3$ ), 56.83 ( $\text{OCH}_3$ ), 76.30 (1-C), 84.17 (3-C), 94.50 (5-C), 102.10 (12b-C), 112.38 (6a-C), 117.17 (11-C), 123.23 (9-C), 125.88 (7a-C), 127.05 (8-C), 133.11 (10-C), 143.62 (12a-C), 148.74 (11a-C), 166.76 (6-C), 168.28 (4a-C), 176.30 (7-C), 188.79 (2-C). MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 353 (62) [ $\text{M}^+$ ], 324 (21), 295 (6), 282 (25), 266 (16), 252 (100), 225 (27).  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  (353); ber.: 353.1263; gef.: 353.1259.

**4**: Ausbeute: 24.7 mg (10.5%). Schmp.: 114–116 °C. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3440 \text{ cm}^{-1}$  (OH), 2976 (CH), 1690 (C=O), 1650 (C=O), 1618 (C=O), 1598 (C=C), 1564, 1484, 1394, 1218, 1145, 1097. UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 382.2 nm (4.042), 283.8 (4.472), 259.6 (4.467), 203.2 (4.357).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.40$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.32 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 2.91 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, 13-H'), 3.12 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, 13-H), 3.56 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.26 (s, 1H, 5-H), 7.31 (dd,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 7.9$  Hz, 1H, 9-H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 11-H), 7.68 (ddd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 8.5$  Hz, 1H, 10-H), 8.38 (dd,  $J = 1.65$  Hz,  $J = 8.03$  Hz, 1H, 8-H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.22$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.56 ( $\text{CH}_3$ ), 32.20 (15-C), 44.31 ( $\text{NCH}_3$ ), 44.75 (13-C), 56.75 ( $\text{OCH}_3$ ), 78.27 (1-C), 86.42 (3-C), 94.67 (5-C), 103.07 (12b-C), 109.00 (6a-C), 117.17 (11-C), 123.01 (9-C), 125.76 (7a-C), 126.96 (8-C), 133.09 (10-C), 143.80 (12a-C), 148.93 (11a-C), 165.38 (6-C), 167.28 (4a-C), 176.64 (7-C), 191.66 (2-C), 209.10 (14-C). MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 409 (63) [ $\text{M}^+$ ], 348 (11), 336 (11), 282 (100), 252 (35), 225 (22).  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_6$  (409); ber.: 409.1525; gef.: 409.1530.

## Literatur

- [1] Reisch J., Cramer M. (1993) *Naturstoffchemie*, 173. *Mitt. Pharmazie* **48**: 953
- [2] Schiwek K. (1994) Dissertation, Universität Münster

- [3] Reisch J., Top M. (1991) *Pharmazie* **46**: 7445
- [4] Reisch J., Dharmaratne R., Schiwiek K., Henkel G. (1994) *J. Chem. Res.* (im Druck)
- [5] Reisch J., Schiwiek K. (1993) *Acta Pharm. Turcica* **35**: 39
- [6] Reisch J., Wickramasinghe A. (1990) *Monatsh. Chem.* **121**: 709
- [7] Nahrstedt A., Wray V., Engel B., Reinhard E. (1985) *Planta Med.* **47**: 517
- [8] Reisch J., Gunaherath G. M. K. B. (1989) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*: 1047
- [9] Baumert A., Gröger D., Schmidt J., Mügge C. (1987) *Pharmazie* **42**: 67
- [10] Brum-Bousquet M., Tillequin F., Koch M., Sevenet T. (1985) *Planta Med.* **47**: 536

*Received July 19, 1993. Accepted August 26, 1993*