Synthese und cytostatische Wirkung des 9-Nitronoracronycins[1)2)]

Johannes Reisch* und Wiltrude Probst[3)]

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität, Hittorfstr. 58-62, D-4400 Münster

Eingegangen am 9. Mai 1988

Die Synthese des 9-Nitronoracronycins (12) aus dem 1,3-Dihydroxy-10-methyl-7-nitroacridon (4) und 2-Chlor-2-methyl-3-butin wird beschrieben. Im Screening am Transplantationstumor Leukämie P 388 erwiesen sich 4 und 1-Methoxy-10-methyl-7-nitroacridon (14) als inaktiv. 12 und 3-Methoxy-10-methyl-7-nitroacridon (15) zeigten bei höheren Dosen Cytotoxizität. Struktur-Wirkungsbeziehungen werden diskutiert.

Synthesis and Cytostatic Activity of 9-Nitronoracronycine

The synthesis of 9-nitronoracronycine (12) from 1,3-dihydroxy-10-methyl-7-nitroacridone (4) and 2-chlor-2-methyl-3-butyne is reported. Screening tests with the transplantation tumor leukemia P 388 proved 4 and 1-methoxy-10-methyl-7-nitroacridone (14) to be inactive. 12 and 3-methoxy-10-methyl-7-nitroacridone (15) showed cytotoxicity in higher doses. Structure-activity relationships are discussed.

Acronycin (7) ist nicht nur in Hinblick auf seine cytostatische Wirksamkeit ein bemerkenswertes Molekül (vgl. [4)]), es widersteht zudem hartnäckig allen Versuchen, die pharmakologischen oder technologischen Eigenschaften durch Molekülvariationen zu verbessern (vgl. [5)]). Auch unsere eigenen Bemühungen, über die Einführung oder den Austausch von Heteroatomen im Grundgerüst von 7 zu aktiveren Verbindungen zu gelangen, scheiterten bisher [6)]. Auffällig war allein der Befund, daß 11-Azanoracronycin (8) cytotoxischer ist als 11-Azaacronycin (9).

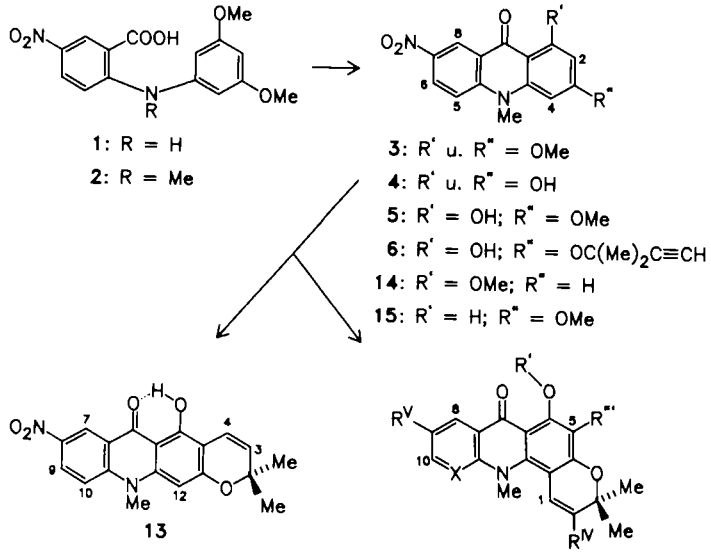
Die vorliegende Studie fußt auf der Vorstellung, über die Einführung einer Nitro-Gruppe im Acronycin-Molekül ließen sich dessen Eigenschaften verbessern. Ähnliche Überlegungen haben in der den Acridonen chemisch verwandten Klasse der 9-Alkylaminoacridine zum Erfolg geführt. Hier gelang es, mit dem Nitracrin (16) (Ledakrin) ein Cytostatikum mit klinischer Relevanz zu entwickeln[7)]. Die Nitrogruppe verändert nach[7-10)] in diesem Fall die gesamte Stereochemie des Moleküls, wodurch es zu einer beträchtlichen Aktivitätssteigerung kam.

Zwei Nitroacronycine (10 und 11) sind bekannt. Sie wurden zur chemischen Charakterisierung des Alkaloids hergestellt[11)]. Bei beiden befindet sich eine Nitrogruppe am Chromenring. Nachdem 11 sowie weiteren am Chromenring substituierten Derivaten eine antineoplastische Aktivität abgeht, wird der unversehrte Dimethylchromenring als ein essentielles Strukturelement angesehen[5)].

Im Rahmen von Untersuchungen an 7-Nitroacridonen[12)13)] interessierte das 9-Nitronoracronycin (12)[14)], dessen Darstellung über das 1,3-Dihydroxy-10-methyl-7-nitroacridon (4) und anschließender Pyrananellierung[15)16)] gelang (Schema).

Die Synthese von 12 stieß aufgrund der schlechten Ausbeuten in wesentlichen Teilschritten auf Schwierigkeiten. Bei der Umsetzung von 2-Chlor-5-nitrobenzoesäure mit 3,5-Dimethoxyanilin z. B. schrumpft – im Vergleich zur Umsetzung mit dem m-Anisidin – die Ausbeute an der zugehörigen N-Phenylanthranilsäure infolge des desaktivierenden Substitutionseffektes der beiden m-ständigen Methoxygruppen von 47 % auf 25 % (vgl. [12)]).

Wegen der Schwerlöslichkeit der 7-Nitroacridone[12)] wurde in 1 zunächst die NH-Gruppe zu 2 methyliert. 2 läßt



7: R' = Me; R'' u. R^{IV} = H; X = CH; R^{V} = H
8: R', R'' u. R^{IV} = H; X = N; R^{V} = H
9: R' = Me; R'' u. R^{IV} = H; X = N; R^{V} = H
10: R' = Me; R'' u. R^{IV} = NO_2; X = CH; R^{V} = NO_2
11: R' = Me; R'' = H; R^{IV} = NO_2; X = CH; R^{V} = H
12: R', R'' u. R^{IV} = H; X = CH; R^{V} = NO_2

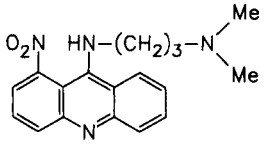
 ©VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1989 0356-6233/89/0101-0031 $ 02.50/0

sich unter Erhaltung beider Methoxygruppen zum Acridon **3** cyclisieren. Die 7-ständige Nitrogruppe scheint die Spaltung der Methoxygruppen zu behindern (vgl. [12]). So bedarf es einer drastischen zweistufigen Etherspaltung, um das 1,3-Dihydroxy-10-methyl-7-nitroacridon (**4**) über **5** zu erhalten. Sind bei analogen Etherspaltungen nahezu quantitative Umsetzungen beschrieben[17], konnten bei der Spaltung von **3** zu **4** nur Ausbeuten um 50 % erreicht werden.

Ausgehend von **4** gelang durch die Umsetzung mit 2-Chlor-2-methyl-3-butin direkt oder – unter zunächst milden Bedingungen – über die Zwischenstufe des Propargylethers **6** (IR: 3300 (≡CH), $C_{19}H_{16}N_2O_5$ (HR-MS) Ber. 352.1059 Gef. 352.1064. - ^{1}H-NMR im Gemisch δ= 1.74 (s; -$(CH_3)_2$)) und anschließender Cyclisierung die Darstellung von 9-Nitronoracronycin (**12**). Die chemische Verschiebung der N-Methylgruppe bei δ = 44.05 ppm im ^{13}C-NMR-Spektrum erlaubt die eindeutige Zuordnung zur angulären Struktur[18]. Beim Spektrenvergleich mit Noracronycin wird deutlich, daß sich die Unterschiede der chemischen Verschiebungen nicht nur auf den Ring A beschränken. Der Einfluß der Nitrogruppe macht sich demnach im ganzen Molekül bemerkbar. Des weiteren konnte neben dem nicht vollständig umgesetzten Edukt **4** das aus **6** linear cyclisierte 8-Nitroisonoracronycin (**13**) in geringen Anteilen isoliert werden. Die beiden Strukturisomeren **12** und **13** unterscheiden sich in Farbe und Lösungsverhalten. Bei Versuchen zur Optimierung der Ausbeute und Selektivität der Pyrananellierung wurde u. a. das Lösungsmittel variiert. Hierbei fiel die Umkehrung des Isomerenverhältnisses unter Verwendung von Hexamethylphosphorsäuretriamid aus dem Rahmen: Im Gegensatz zu allen weiteren erprobten Lösungsmitteln wurde vornehmlich **13** und weniger **12** gebildet (7:2).

In einem Screening am Transplantationstumor Leukämie P 388 erwiesen sich **4** und **14** als inaktiv, **15** und **12** als toxisch. **12** ist allerdings weniger toxisch als **8**[6].

Ob die cytotoxischen – wie die cytostatischen – Eigenschaften tatsächlich mit einem angulären Dimethylchromenelement einhergehen (s. o.)[19] wird fraglich, wie die Befunde an **15** ausweisen. Insbesondere scheint die O-Substitution am C-3 des Acridongrundgerüstes eine Schlüsselfunktion einzunehmen, wie die Toxizität des 3-Methoxy-10-methyl-7-nitroacridons (**14**) gegenüber der Inaktivität des isomeren 1-Methoxyderivats **15** vermuten läßt. Außerdem zeigt die Cytotoxizität von **12** und **15**, daß die Einführung einer Nitrogruppe in das Noracronycin (vgl. [6]) bzw. in das 3-Methoxy-10-methylacridon für die Entwicklung von Strukturanaloga mit potentieller Wirkung richtungsweisend sein könnte. Aus den Erkenntnissen über das Ledakrin (**16**)[7] sowie diverse Nitroacridone[20] bot sich u. a. die Darstellung und Testung weiterer Molekülvariationen von Noracronycin an, die Nitrogruppen am C-8, C-10 und C-11 tragen[21].



16

Nitracrin (Ledakrin)

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Geräte, Adsorbentien etc., s. Lit.[12]

DC: Fließmittel (FM): I: Toluol/Ethylacetat/Ameisensäure (5:4:1); II: Toluol/Aceton (10:1)

N-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-5-nitroanthranilsäure (**1**)

Zu 7.6 g (37.7 mmol) 2-Chlor-5-nitrobenzoesäure und 8.65 g (56.5 mmol) 3,5-Dimethoxyanilin in 50 ml trockenem DMF wurden mit 400 mg Kupfer (s. [12]), Spuren KI sowie 8 g (58 mmol) wasserfreiem K_2CO_3 6 h bei ca. 120 °C gerührt. Die Mischung wurde auf 500 ml Eis gegossen, mit 2 N NaOH auf pH 12 gebracht und von nicht umgesetztem 3,5-Dimethoxyanilin durch Ether-Extraktion befreit. Beim Einstellen der Lösung auf pH 5 fiel **1** aus. Ausb. 3.0 g (25 %), Schmp. 234–236 °C, grüne Kristalle (EtOH/Wasser). – DC (FM I): hRf= 59. – IR: 3400 (br, OH); 3050 (CH, aromat.); 2900 (CH, aliphat.); 1665 (C=O); 1600; 1575 (C=C); 1330 (NO); 1075; 1060 (COC); 810 cm^{-1} (trisubst. Aromat). – ^{1}H-NMR (60 MHz, [D_6]-DMSO): δ= 3.8 (s; 6H, 3'-OCH_3, 5'-OCH_3), 6.3-6.7 (m; 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 7.4 (d; J= 8Hz, 1H, 3-H), 8.2 (d; J= 8Hz, 1H, 4-H), 8.7 (s; 1H, 6-H). - ^{13}C-NMR ([D_6]-DMSO): δ= 55.6 (3'-OCH_3, 5'-OCH_3), 98.0 (C-4'), 102.0 (C-2', C-6'), 108.8 (C-1), 114.2 (C-3), 129.5 (C-6), 129.9 (C-4), 137.0 (C-5), 140.3 (C-1'), 152.7 (C-2), 161.6 (C-3', C-5'), 173.4 (COOH). - MS: m/z: 318 (100 %, M^+), 300 (28, M^+-H_2O), 288 (6, M^+-NO·), 272 (32, M^+-NO_2·), 241 (15, 272-CH_3O·), 227 (45, 272-CHO_2), 212 (26, 241-CHO·). -$C_{15}H_{14}N_2O_6$ (318.3) Ber. C 56.6 H 4.43 N 8.8 Gef. 56.5 H 4.50 N 8.7.

N-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-5-nitroanthranilsäure (**2**)

3.9 g (12.3 mmol) **1** in 200 ml Aceton wurden mit 4.5 g (80.2 mmol) pulverisiertem KOH und 10 ml Mehyliodid methyliert, der entstandene Methylester verseift und **2** mit 20proz. Essigsäure ausgefällt: Ausb. 1.72 g (42 %), Schmp. 172–173 °C, grüne Kristalle (EtOH/Wasser). - DC (FM I): hRf= 48. - IR: 3400 (br, OH); 3060 (CH, aromat.); 2950 (CH, aliphat.); 1610 (C=O); 1600; 1580; 1500 (C=C); 1350 (NO); 1055; 1035 cm^{-1} (COC). - ^{1}H-NMR: (60 MHz, [D_6]-Aceton): δ= 3.9 (s; 3H, NCH_3), 3.9 (s; 6H, 3'-OCH_3 und 5'-OCH_3), 7.05-7.5 (m; 2H, aromat. H), 7.6-7.95 (m; 3H, aromat. H), 8.4 (dd, J= 8 und 1Hz; 1H, 4-H). -^{13}C-NMR ([D_6]-Aceton): δ= 42.0 (NCH_3), 55.5 (3'-OCH_3 und 5'OCH_3), 94.6 (C- 4'), 99.4 (C-2' und C-6'), 125.0 (C-3), 125.6 (C-1), 128.0 (C-6), 132.2 (C-4), 141.8 (C-5), 150.3 (C-1'), 154.4 (C-2), 162.3 (C-3' und C-5'), 174.7 (COOH). - MS: m/z= 332 (40 %, M^+·), 302 (6, M^+-NO·), 287 (96, M^+-CHO_2·), 241 (100, 287-NO_2·), 226 (19, 241-CH_3·), 212 (7, 241-CHO·), 183 (10, 212-CHO·), 77 (12, $C_6H_5^+$). - $C_{16}H_{16}N_2O_6$ (332.3) Ber. C 57.8 H 4.85 N 8.4 Gef. C 57.9 H 4.86 N 8.3.

1,3-Dimethoxy-10-methyl-7-nitro-9(10H)-acridinon (**3**)

Die Cyclisierung von 1.35 g (4.1 mmol) **2** mit 20 g Polyphosphorsäure bei 110 °C lieferte 1.26 g (98 %) **3**, Schmp. 303–304 °C, gelbe Kristalle (Eisessig). - DC(FM I): hRf= 30. - IR: 3100 (CH, aromat.); 2950 (CH, aliphat.); 1650 (C=O); 1610; 1520 (C=C); 1340 (NO); 1050 cm^{-1} (COC). - UV: λmax (log ε)= 380 (4.09), 309.5 (4.38), 250.3 (4.38), 239.0 (4.46), 212.7 (4.18), 201.4 nm (4.16). - ^{1}H-NMR (60 MHz, CF_3COOD): δ= 4.3 (s; 3H, NCH_3), 4.5 (2s; 6H, 1-OCH_3 und 3-OCH_3), 7.1 (s; 1H, 2-H), 7.25

(s; 1H, 4-H), 8.4 (d; J= 10Hz, 1H, 5-H), 9.1 (dd; J= 10 und 2Hz, 1H, 6-H), 9.65 (d; J= 2Hz, 1H, 8-H). - ^{13}C-NMR (CF_3COOD): δ= 38.1 (NCH_3), 57.3 (3-OCH_3), 59.1 (1-OCH_3), 93.7 (C-2), 99.7 (C-4), 104.8 (C-9a), 116.5 (C-5), 120.0 (C-8), 123.3 (C-8a), 131.3 (C-6), 145.0 (C-7), 145.6 (C-4a), 148.8 (C-5a), 162.8 (C-1), 170.7 (C-3), 172.4 (C-9).

- MS: m/z= 314 (100 %, M^+), 297 (28, M^+-$OH^·$), 285 (90, M^+-$CHO^·$), 268 (34, 297-$CHO^·$), 239 (56, 285-$NO_2^·$), 222 (21, 268-$NO_2^·$), 210 (20, 239-$CHO^·$), 195 (40, 222-HCN, 210-$CH_3^·$), 167 (76, 195-CO), 152 (22, 167-$CH_3^·$), 139 (32, 167-HCN), 103 (18, 139-HC≡CH). - $C_{16}H_{14}N_2O_5$ (314.3) Ber. 61.2 H 4.49 N 8.9 Gef. C 61.1 H 4.51 N 8.9.

1,3-Dihydroxy-10-methyl-7-nitro-9(10H)-acridinon (4)

560 mg (1.78 mmol) 3 wurden mit einer Spur Zinn(II)-chlorid in 50 ml 46proz. HBr in Eisessig 4 h zum Sieden erhitzt, dann mit 500 ml Wasser verdünnt und der gebildete Niederschlag in 250 ml 2.5proz. Na_2CO_3-Lösung 6 h bei ca. 50 °C gerührt. Das in Lösung gehende 4 wurde mit 20proz. Essigsäure gefällt. Ausb. 240 mg (53 %). Schmp. 330 °C (Zers.) (DMF). - DC (FM I): hRf= 45, mit $FeCl_3$-Lösung grün. - IR: 3480 (br, OH); 3100 (CH, aromat.); 2930 (CH, aliphat.); 1650 (C=O); 1630; 1610; 1570 (C=C); 1520; 1340 (NO); 1230 cm^{-1} (CO). - UV: λmax (log ε) = 384 (4.01), 315.9 (4.38), 250.9 (4.36), 237.9 nm (4.45). - ^{1}H-NMR (60 MHz, [D_7]-DMF): δ=3.9 (s; 3H, NCH_3), 6.2 (d; J= 2Hz, 1H, 2-H), 6.5 (d; J= 2Hz, 1H, 4-H), 7.95 (d; J= 10Hz, 1H, 5-H), 8.55 (dd; J= 10 und 3Hz, 1H, 6-H), 8.75 (d; J= 3Hz, 1H, 8-H), 14.05 (s; 1H, 1-OH). - ^{13}C-NMR [D_7]-DMF): δ= 35.23 (N-CH_3), 93.3 (C-4), 98.0 (C-2), 104.9 (C-9a), 118.0 (C-5), 120.2 (C-8), 122.0 (C-8a), 128.2 (C-6), 141.8 (C-7), 145.6 (C-4a), 146.3 (C-5a), 166.0 (C-1), 167.0 (C-3), 179.7 (C-9). - MS: m/z= 286 (100 %, M^+), 256 (22, M^+-NO), 240 (58, M^+-$NO_2^·$), 228 (6, 256-CO), 212 (37, 240-CO), 184 (16, 212-CO), 169 (8, 184-$CH_3^·$). - $C_{14}H_{10}N_2O_5$ (286.2) Ber. C 58.8 H 3.52 N 9.8 Gef. C 58.4 H 3.66 N 10.5.

Umsetzung von 4 *mit 2-Chlor-2-methyl-3-butin*

800 mg (2.8 mmol) 4 wurden in das Kaliumsalz überführt und in 15 ml absol. DMF in Gegenwart von 800 mg KI, 560 mg wasserfreiem K_2CO_3 sowie 500 mg (4.83 mmol) 2-Chlor-2-methyl-3-butin bei 100 °C 72 h in einer geschlossenen Glasampulle erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser wurde mit Chloroform extrahiert, die org. Phase mit 2proz. NaOH-Lösung und Wasser gewaschen und das erhaltene Rohprodukt (420 mg) auf PSC-Platten aufgetragen. Durch Mehrfachentwicklung (zunächst in Diethylether, dann 2x in FM II) wurden 160 mg (16 %) 12 und 5 mg (0.5 %) 13 erhalten.

9-Nitronoracronycin (12)

Schmp. 262–264 °C, orange Nadeln ($CHCl_3$). - DC (FM II): hRf = 70. -IR: 3450 (br, H-Brücke); 3100 (CH, aromat.); 2980; 2925 (CH, aliphat.); 1630 (C=O); 1555 (C=C, aromat.); 1520; 1340 (NO); 1270; 1150 cm^{-1} (COC). - UV: λmax (log ε)= 388.8 (4.02), 332.0 (4.05), 281.7 (4.16), 247.2 (4.35), 207.2 nm (4.27). - ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.5 (s; 6H, 3-$(CH_3)_2$), 3.9 (s; 3H, NCH_3), 5.55 (d; J= 9.5Hz, 1H, 2-H), 6.2 (s; 1H, 5-H), 6.5 (d; J= 9.5Hz, 1H, 1-H), 7.42 (d; J= 10Hz, 1H, 11-H), 8.41 (dd; J= 2.5 und 10Hz, 1H, 10-H), 8.9 (d; J= 2.5Hz, 1H, 8-H), 13.9 (s; 1H, 6-OH). -^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ= 27.0 (3- $(CH_3)_2$), 44.0 (NCH_3), 76.8 (C-3), 99.4 (C-5), 101.8 (C-12b), 107.3 (C-6a), 117.1 (C-11), 120.7, 121.5, 122.9, 124.6 (C-1, C-2, C-7a, C-8, Zuordnung noch unklar), 127.9 (C-10), 142.1 (C-11a), 143.7 (C-12a), 148.3 (C-9), 162.5 (C-6), 165.0 (C-4a), 180.0 (C-7). - MS: m/z= 352 (28 %, M^+), 337 (100, M^+-$CH_3^·$), 322 (10, 337- $CH_3^·$), 291 (38, 337-$NO_2^·$), 276 (13, 291-$CH_3^·$), 248 (8, 276-CO), 220 (17, 248-CO), 191 (12, 220-$CHO^·$). - $C_{19}H_{16}N_2O_5$ (HR-MS) Ber. 352.1059 Gef. 352.1059. - Ber. C 64.8 H 4.58 N 7.9 Gef. C 64.6 H 4.61 N 8.2.

8-Nitroisonoracronycin (13)

Schmp. 307 °C (Zers.), gelbe Rhomben ($CHCl_3$). - DC (FM II): hRf= 72. - IR: 3420 (br, H-Brücke); 2980; 2920 (CH, aliphat.); 1620 (C=O); 1605; 1560 (C=C, aromat.); 1340 (NO); 1130 (COC). - UV: λmax (log ε)= 382 (4.01), 312 (4.25), 288 (4.28), 239 (4.12), 212 (4.16). -^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.48 (s; 6H, 2-$(CH_3)_2$), 3.85 (s; 3H, NCH_3), 5.65 (d; J= 10Hz; 1H, 3-H), 6.37 (s; 1H, 12-H), 6.80 (d; J= 10Hz; 1H, 4-H), 7.54 (d; J= 10Hz; 1H, 10-H), 8.50 (dd; J= 2.5 und 10Hz; 1H, 9-H), 9.32 (d; J= 2.5Hz; 1H, 7-H), 14.5 (s; 1H, 5-OH). - MS: m/z= 352 (28 %, M^+), 337 (100, M^+-$CH_3^·$), 291 (31, 337-$NO_2^·$), 263 (6, 337-CO), 248 (5, 263-$CH_3^·$). - $C_{19}H_{16}N_2O_5$ (HR-MS) Ber. 352.1059 Gef. 352.1059.

Testung der Antitumorwirkung

Programm des National Cancer Instituts, Bethesda, Maryland, USA (vgl.[6]).

Testergebnisse

NSC 615534 (4) bei 400 mg/kg inaktiv (T/C% 101)

NSC 615533 (12) bei 400 mg/kg (T/C% Tox.), 200 mg/kg (T/C% Tox.), 100 mg/kg (T/C% 89), 50 mg/kg (T/C% 97), 25 mg/kg (T/C% 97).

NSC 617777 (14) (s.[12]) bei 400 mg/kg inaktiv (T/C% 86), 200 mg/kg (T/C% 97), 100 mg/kg (T/C% 100).

NSC 617778 (15) (s.[12]) bei 400 mg/kg (T/C% Tox.), 200 mg/kg (T/C% Tox.), 100 mg/kg (T/C% 94), 50 mg/kg inaktiv (T/C% 94), 25 mg/kg (T/C% 97), 12.5 mg/kg (T/C% 100).

Literatur und Fußnoten

1 22. Mitt.: Zur Synthese potentieller Arzneistoffe; 21. Mitt.: O. Schimmer, G. Abel und J. Reisch, Sci. Pharm. (Wien) *55*, 229 (1987), zugleich 123. Mitt.: Naturstoffchemie; 122. Mitt.: J. Reisch und S.K. Adesina, Pharmazie im Druck.

2 Auszugsweise bei der 34. Vortragstagung der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung (22.–27.9.86, Hamburg) als Poster präsentiert; ref. Planta Med. *52*, 524 (1986).

3 Teil der geplanten Dissertation.

4 M. Suffness und G.A. Cordell, The Alkaloids *25*, 38 und 292 (1985) (Übersicht).

5 K. Gerzon und G.H. Svoboda, The Alkaloids *21*, 1 (1983) (Übersicht).

6 J. Reisch und S.M. El-Moghazy Aly, Arch. Pharm. (Weinheim) *319*, 25 (1986).

7 W.A. Denny, B.C. Baguley, B.F. Cain und M.J. Waring in Molecular Aspects of Anti-Cancer Drug Action (S. Neidle, M.J. Waring, Herausg.), 1. Aufl. S. 1, Verlag Chemie Weinheim/ Deerfeld Beach, Florida/Basel 1983.

8 B. Horowska, A. Ledóchowski und A. Potrykus, Pol. J. Chem. *58*, 603 (1984); C.A. *103*, 87723e (1985).

9 J.J. Stezowski, P. Kollat, M. Bogucka-Ledóchowska und J.P. Glusker, J. Am. Chem. Soc. *107*, 2067 (1985).

10 V.G. Yashunski und V. Yu. Kovtun, Russ. Chem. Rev. *54*, 87 (1985); C.A. *102*, 127911c (1985).

11 L.J. Drummond und F.N. Lahey, Aust. J. Sci. Res. A 2, 630 (1949); C.A. *47*, 3862b (1953).

12 J. Reisch und W. Probst, Arch. Pharm. (Weinheim) *320*, 1065 (1987).

13 Acridon wird als Kurzbezeichnung für 9(10H)-Acridinon verwendet.

14 Bei der Struktur 12 war eine Antitumor-Wirkung möglich. Die Auswahl potentiell aktiver Verbindungen geschieht (Privatmitt. (23.7.86) von (Mrs.) D. Maréchal, Dep. of Health & Human Services,

National Institute of Health, Bethesda, Maryland (USA)) mit Hilfe des „Hodes Modell" (s. L. Hodes, J. Chem. Inf. Comput. Sci. *21*, 128 und 132 (1981).

15 J. Reisch, K. Szendrei, E. Minker und I. Novák, Pharmazie *24*, 483 (1969).

16 J. Hlubuček, E. Ritchie und W.C. Taylor, Aust. J. Chem. *23*, 1881 (1970).

17 G.K. Hughes, N.K. Matheson, A.T. Norman and E. Ritchie, Aust. J. Sci. Res. A *5*, 206 (1952), C.A. *47*, 2176c (1953).

18 J. Reisch, I. Mester, S.K. Kapoor, Z. Rózsa und K. Szendrei, Liebigs Ann. Chem. *1981*, 85.

19 Verschiedentlich weichen die vom Dep. of Health & Human Services (National Institute of Health (Bethesda, Maryland (USA)) gewonnenen Ergebnisse von denen anderer Studien ab. Als Beispiel zwei Rutaceen-Inhaltsstoffe: Acronycin; negativ: Institute of Health (vgl.[6] Fußnote 13); positiv: Lit. cit. in[4]. Rutamarin; negativ: Institute of Health (für uns im Service durchgeführte Untersuchungen (NSC 263654 (1976)); positiv: Lit. cit. in: G.M. Massanet, E. Pando, F. Rodriguez-Luis und J. Salvá, Heterocycles *26*, 1541 (1987).

20 M. Hrabowska, A. Ledóchowski, B. Wysocka-Skrzela, K. Onoszko und J. Paradziej-Lukowicz, Arch. Immunol. Ther. Exp. *29*, 205 (1981).

21 P. Dziemba, Dipl.-Chem. Arbeit (Münster) in Vorbereitung

[Ph505]