

Synthese und cytostatische Wirkungen des 10- und 11-Nitronoracronycins, Molekülvariationen des cytostatisch wirksamen Acronycins¹⁾

Johannes Reisch und Peter Dziemba²⁾

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

Eingegangen am 24. Oktober 1989

Die Synthesen vom 11- und 10-Nitronoracronycin (**10** und **11**) aus dem 1,3-Dihydroxy-10-methyl-5-nitroacridinon (**7**) bzw. 1,3-Dihydroxy-10-methyl-6-nitroacridinon (**8**) und 2-Chlor-2-methyl-3-butan werden beschrieben. - Im Screening am Transplantationstumor Leukämie P 388 erwiesen sich **10**, **11** und **7** sowie das 1,3-Dimethoxy-10-methyl-6-nitroacridinon (**6**) als cytotoxisch. **8** und 1,3-Dimethoxy-10-methyl-5-nitroacridinon (**5**) sind inaktiv.

Synthesis and Cytostatic Activity of 10- and 11-Nitronoracronycine, Molecular Variations of the Cytostatically Active Acronycine

The syntheses of 11- and 10-nitronoracronycine (**10** and **11**) from 1,3-dihydroxy-10-methyl-5-nitroacridinone (**7**) or 1,3-dihydroxy-10-methyl-6-nitroacridinone (**8**), respectively, and 2-chloro-2-methyl-3-butyne are reported. In screening tests with the transplantation tumor leukemia P 388 **10**, **11**, **7** and 1,3-dimethoxy-10-methyl-6-nitroacridinone showed cytotoxicity. **8** and 1,3-dimethoxy-10-methyl-5-nitroacridinone proved to be inactive.

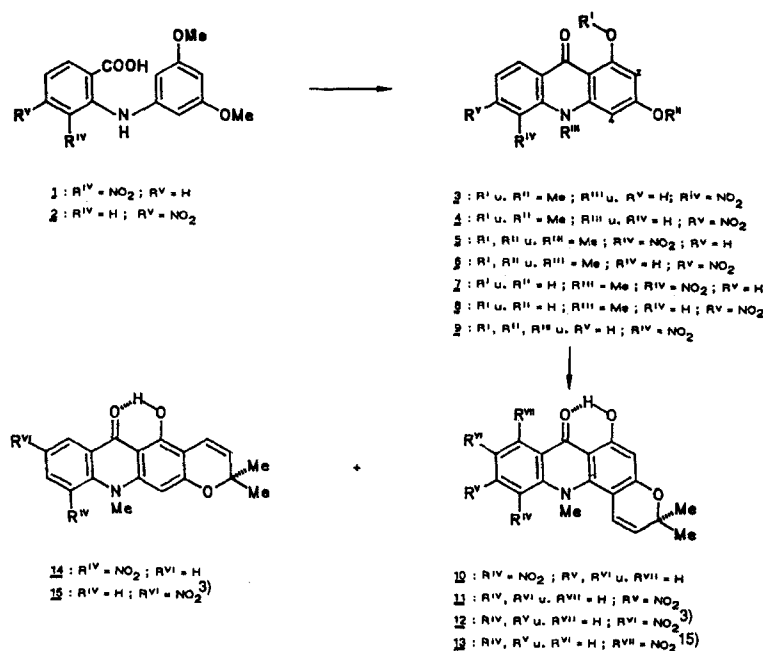
Seit einiger Zeit³⁾ bemühen wir uns, durch Molekülvariationen einen Einblick in die cytostatisch/cytotoxischen Struktur-Wirkungsbeziehungen am 9(10H)-Acridinon-Grundgerüst zu gewinnen^{3,4,5)}. Als Modell dient vor allem das cytostatisch wirksame Rutaceen-Alkaloid Acronycin (vergl.⁶⁾), bei dem wir derzeit versuchen, durch Einführung einer Nitrogruppe die biologischen/technologischen Eigenschaften zu verbessern³⁾.

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese des 10-Nitro- und des 11-Nitro-noracronycins (**11** bzw. **10**) beschrieben, die sich an die früheren Methoden³⁾ zur Synthese des 9-Nitronoracronycins anlehnen (Schema 1). **11** und **10** sowie die Zwischenstufen 1,3-Dimethoxy-10-methyl-5-nitro- (**5**), 1,3-Dimethoxy-10-methyl-6-nitro- (**6**), 1,3-Dihydroxy-10-methyl-5-nitro- (**7**) und 1,3-Dihydroxy-10-methyl-6-nitroacridon⁷⁾ (**8**) waren durch ein Computervorscreening⁸⁾

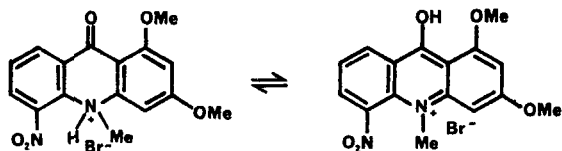
vom NCI zur Testung am Transplantationstumor Leukämie P 388 ausgewählt worden.

Die Cyclisierung der Nitrophenylanthranilsäuren **1** und **2** erfolgte mit Polyphosphorsäure, die N-Methylierung nach⁹⁾ bzw.¹⁰⁾. Werden die in CF₃COOD gelösten 1,3-Dimethoxy-nitroacridone (**3-6**) einige h aufbewahrt, so tritt im ¹H-NMR-Spektrum ein D/H-Austausch des Protons bei 7.3 ppm ein. So z.B. enthält das Spektrum von **3** unmittelbar nach dem Lösen ein Dublett bei 7.3 ppm, das nach einigen h verschwindet. Früheren HMO-Berechnungen⁴⁾ zufolge, ist die relative Elektronendichte am C-2 geringer als am C-4, demzufolge ist das Dublett bei 6.9 ppm 2-H und das bei 7.3 ppm 4-H zuzuordnen.

Acridone sind schwache Basen¹¹⁾, die Nitro-Derivate dagegen schwache Säuren¹²⁾. Bei einer Protonierung von **5** z.B. kann ein Prozeß wie im Schema 2 dargestellt formuliert



Schema 1



Schema 2

werden. Möglicherweise ist hieraus die erschwerte Abspaltbarkeit der C-1-Methoxygruppe zu erklären. Diese Hypothese wird sowohl durch vorangegangene¹³⁾ Befunde an Methoxy-nitroacridonen als auch durch die Produktfolge bei der drastischeren Behandlung von **5** mit konz. HBr gestützt. Hierbei erfolgt zuerst die Eliminierung der beiden O-Methylgruppen zu **7**; später tritt über die nicht faßbare Zwischenstufe **9a** eine N-Methylspaltung zum 1,3-Dihydroxy-5-nitroacridon **9** ein. Die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zum Nitrosauerstoff, durch die die Molekülenergie abgesenkt wird, dürfte treibende Kraft dieser Reaktion sein (Schema 3).

Bei der Umsetzung der Kaliumsalze von **7** bzw. **8** mit 2-Chlor-2-methyl-3-butan in absol. DMF (nach¹⁴⁾) wurden 10-Nitronoracronycin **11** und 11-Nitronoracronycin **10** gewonnen¹⁵⁾. Hervorzuheben ist, daß sich bei **7** - in gleicher Weise wie beim 1,3-Dihydroxy-10-methyl-7-nitroacridon³⁾ - als Nebenprodukte die linearen Isomere **14** bzw. **15** bilden. Dem 11-Nitronoracronycin **10** kann nach Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums die anguläre, seinem Isomer **14** die lineare Struktur zugeordnet werden (vgl.^{3,16)}. Ein Charakteristikum ist dabei z.B. die Signallage der H-Brücke. Sie liegt beim Noracronycin bei 14.7 ppm (**10**:13.7) und beim Isonoracronycin bei 15.2 ppm (**14**:14.2).

In den ¹³C-NMR-Spektren 4-substituierter N-Methyl-acridone wird eine Verschiebung der N-Methylsignale aus ihrem üblichen Resonanzbereich bei 33-35 ppm nach 41-42 ppm beobachtet¹⁶⁾, so auch bei **11** (44 ppm); beim Acridon **10** dagegen, das zusätzlich einen Substituenten am C-5 enthält, ist das Signal noch weiter ins tiefere Feld verschoben (48 ppm).

Das Gegenüberstellen der ¹³C-NMR-Daten des Noracronycins¹⁸⁾ (vgl.³⁾) mit denen der Nitronoracronycine **10**, **11** und **12**³⁾ macht den Einfluß der Nitrogruppe deutlich. Er beschränkt sich nicht allein auf den nitrierten Ring, sondern wirkt auch auf den relativ weit entfernten Dimethylchromenring¹⁹⁾. Die stark elektronenziehende Wirkung der

Nitrogruppe verändert somit die Elektronenstruktur des gesamten Moleküls (vergl.²⁰⁾).

In einem Screening am Transplantationstumor Leukämie P 388 erwiesen sich **5** und **8** als inaktiv, **6**, **7**, **10** und **11** als cytotoxisch. Von den drei bisher untersuchten isomeren Nitronoracronycinen ist **12**³⁾ am toxischsten. Auffällig ist, daß **7** sich bisher als "aktivste" Verbindung der vorliegenden Versuchsreihe erwies.

Struktur-Wirkungsbeziehungen sollen nach Abschluß der Versuchsreihe zur Diskussion gestellt werden (vgl.^{15,19)}).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Geräte, Adsorbentien etc.: Lit.¹³⁾. - Fließmittel (FM) I: Toluol/Ethylacetat/Ameisensäure 5:4:1; II: Chloroform/Methanol 40:1

1 Darstellung der N-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-nitroanthranilsäuren **1** und **2**

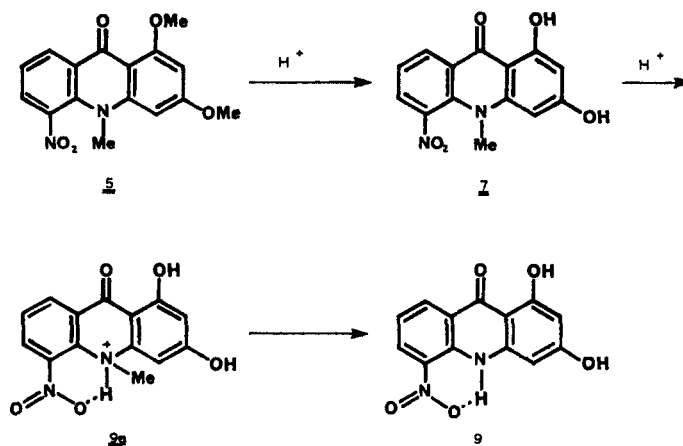
Die Darstellung von **1** und **2** erfolgte nach¹³⁾, allerdings unter Verwendung von elektrolytisch gefälltem Kupfer²¹⁾.

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

Nach **1**. entstehen aus 6.6 g (32.7 mmol) 2-Chlor-3-nitrobenzoesäure und 7.5 g (48.5 mmol) 3,5-Dimethoxyanilin 3.1 g (34%) **1**. - Schmp. 180-182°C (Ethanol/Wasser). - DC: hRf = 68 (FM I). - IR: 3350 (br, OH), 2950 (CH, aliph.), 1670 (C=O), 1620, 1590 (C=C), 1350 (NO), 1060, 1045 cm⁻¹ (COC). - UV: λ max (log ε) = 419 (3.5), 322 (4.0), 265 (4.3), 226 nm (4.4). - ¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.69 (s; 6H, 3'-OCH₃, 5'-OCH₃), 6.09 (s; 2H, 2'-H, 6'-H), 6.14 (s; 1H, 4'-H), 7.10 (t; J = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 8.07 (dd; J = 7.9/1.4 Hz, 1H, 4-H), 8.22 (dd; J = 7.9/1.4 Hz, 1H, 6-H). - ¹³C-NMR (50 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm) = 55.2 (3'-OCH₃, 5'-OCH₃), 95.7 (C-4'), 96.4 (C-2', C-6'), 107.5 (C-2), 119.7 (C-5), 130.8 (C-4), 136.8 (C-6), 138.5 (C-1), 140.9 (C-3), 143.8 (C-1'), 161.4 (C-3', C-5'), 169.8 (COOH). - MS: m/z = 318 (100%, M⁺), 300 (20, M⁺ - H₂O), 288 (6, M⁺ - NO), 272 (28, M⁺ - NO₂), 254 (80, 272 - H₂O), 241 (14, 272 - CH₃O), 227 (28, 272 - CHO₂), 212 (20, 241 - CHO). - C₁₅H₁₄N₂O₆ (318.3) Ber C 56.6 H 4.43 N 8.8 Gef. C 56.5 H 4.61 N 8.91

1.2 N-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-4-nitroanthranilsäure (**2**)

Analog den Mengenverhältnissen und den Reaktionsbedingungen unter **1.1** wurde 2-Chlor-4-nitrobenzoesäure mit 3,5-Dimethoxyanilin umgesetzt.



Schema 3

Ausb. 4.5 g (43%) **2**, rote Kristalle. - Schmp. 228-230°C (Ethanol/Wasser). - DC: hRf = 71 (FM I). - IR: 3400 (br. OH), 3030 (CH, arom.), 2940 (CH, aliph.), 1700 (C=O), 1610 (C=C), 1545, 1350 (NO), 1070 cm⁻¹ (COC). - UV: λ max (log ϵ) = 414 (3.4), 284 (4.4), 232 (4.3), 206 nm (4.5). - ¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.76 (s; 6H, 3'-OCH₃, 5'-OCH₃), 6.33 (s; 1H, 4'-H), 6.51 (s; 2H, 2'-H, 6'-H), 7.50 (br. s; 1H, 3-H), 8.00 (br. s; 1H, 5-H), 8.10 (br. s; 1H, 6-H). - ¹³C-NMR (50 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm) = 55.4 (3'-OCH₃, 5'-OCH₃), 96.9 (C-4'), 100.6 (C-2', C-6'), 108.6 (C-6), 111.3 (C-4), 134.3 (C-2), 141.5 (C-3, C-1'), 151.2 (C-5, C-1), 161.8 (C-3', C-5'), 174.6 (COOH). - MS: m/z = 318 (100%, M⁺), 300 (20, M⁺ - H₂O), 288 (15, M⁺ - NO), 272 (40, M⁺ - NO₂), 241 (18, 272 - CH₃O), 227 (22, 272 - CHO₂), 212 (18, 241 - CHO). - C₁₅H₁₄N₂O₆ (318.3) Ber. C 56.6 H 4.43 N 8.8 Gef. C 56.6 H 4.53 N 9.0.

2. Cyclisierung der N-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-nitroanthranilsäuren 1 und 2

Die Cyclisierung von **1** und **2** erfolgte nach ¹³.

2.1 1,3-Dimethoxy-5-nitro-9(10H)-acridinon (**3**)

3 g (9.44 mmol) **1** wurden nach 2. zu **3** cyclisiert. Ausb. 2.7 g (88%), rote Nadeln. - Schmp. 251-253°C (Eisessig). - DC: hRf = 51 (FM I). - IR: 3350 (NH), 1660 (C=O), 1610 (C=C), 1520, 1360 (NO), 1060 cm⁻¹ (C=C). - UV: λ max (log ϵ) = 418 (4.0), 316 (4.0), 263 (4.5), 242 (4.5), 227 nm (4.5). - ¹H-NMR (200 MHz, CF₃COOD): δ (ppm) = 4.22, 4.39 (je s; je 3H, 1-OCH₃, 3-OCH₃), 6.90 (d; J = 2 Hz, 1H, 2-H), 7.30 (d; J = 2 Hz, 1H, 4-H), 7.85 (t; J = 8.5 Hz, 1H, 7-H), 9.20 (m; 2H, 8-H und 6-H). - ¹³C-NMR (50 MHz, CF₃COOD): δ (ppm) = 58.8 (3-OCH₃), 59.8 (1-OCH₃), 95.2 (C-2), 102.2 (C-4), 105.1 (C-9a), 119.6 (C-8a), 126.7 (C-6), 136.5 (C-4a), 136.7 (C-7), 137.4 (C-8), 147.9 (C-5), 152.4 (C-5a), 163.8 (C-1), 172.8 (C-3), 174.3 (C-9). - MS: m/z = 300 (100%, M⁺), 283 (25, M⁺ - OH), 271 (84, M⁺ - CHO), 254 (32, M⁺ - NO₂), 225 (31, 271 - NO₂). - C₁₅H₁₂N₂O₅ (300.1) Ber. C 60.0 H 4.03 N 9.3 Gef. C 60.1 H 4.11 N 9.5.

2.2 1,3-Dimethoxy-6-nitro-9(10H)-acridinon (**4**)

750 mg (2.36 mmol) **2** wurden nach 2. zu **4** cyclisiert. Ausb. 670 mg (95%), gelbe Kristalle. Schmp. > 330°C (Zers.) (Ethanol/Wasser). - DC: hRf = 43 (FM I). - IR: 3100 (CH, arom.), 2969 (CH, aliph.), 1650 (C=O), 1610 (C=C), 1550, 1360 (NO), 1060 cm⁻¹ (COC). - UV: λ max (log ϵ) = 404 (3.5), 315 (4.1, sh), 263 (4.3), 250 (4.6), 242 (4.5, sh), 200 nm (3.2). - ¹H-NMR (200 MHz, CF₃COOD): δ (ppm) = 3.94, 4.03 (je s; je 3H, 1-OCH₃, 3-OCH₃), 6.72 (d; J = 1.9 Hz, 1H, 2-H), 6.85 (d; J = 1.9 Hz, 1H, 4-H), 8.05 (d; J = 9.5 Hz, 1H, 7-H), 8.80 (d; J = 9.5 Hz, 1H, 8-H), 9.02 (s; 1H, 5-H). - ¹³C-NMR (50 MHz, CF₃COOD): δ (ppm) = 57.9 (3-OCH₃), 59.1 (1-OCH₃), 101.2 (C-2), 104.1 (C-9a), 114.7 (C-4), 119.8 (C-5), 121.0 (C-8a), 124.1 (C-8), 132.9 (C-7), 142.5 (C-6), 153.1 (C-4a), 155.3 (C-5a), 164.5 (C-1), 172.3 (C-3), 174.2 (C-9). - MS: m/z = 300 (100%, M⁺), 283 (20, M⁺ - OH), 271 (86, M⁺ - CHO), 254 (28, M⁺ - NO₂), 225 (22, 271 - NO₂). - C₁₅H₁₂N₂O₅ (300.1) Ber. C 60.0 H 4.03 N 9.3 Gef. C 59.8 H 4.01 N 9.3.

3. 1,3-Dimethoxy-10-methyl-5-nitro-9(10H)-acridinon (**5**)

1.7 g (5.66 mmol) **3**, gelöst in 250 ml absol. DMF, wurden wie in ¹⁰ beschrieben mit 6.5 g Ag₂O und 15 ml CH₃I umgesetzt; das Produkt wurde ebenso isoliert. Ausb. 1.6 g (90%), gelbe Kristalle. - Schmp. 227-229°C (Eisessig). - DC: hRf = 52 (FM I). - IR: 3008 (CH, arom.), 2940 (CH, aliph.), 1640 (C=O), 1610 (C=C), 1530, 1355 (NO), 1050 cm⁻¹ (C=C). - UV: λ max (log ϵ) = 396 (3.9), 316 (4.1), 291 (4.1), 263 (4.5), 226 nm (4.4). - ¹H-NMR (200 MHz, CF₃COOD): δ (ppm) = 4.10 (s; 3H, N-CH₃), 4.17, 4.34 (je s; je 3H, 1-OCH₃, 3-OCH₃), 6.70 (d; J = 2.0 Hz, 1H, 2-H), 7.05 (d; J = 2.0 Hz, 1H, 4-H), 7.80 (t; J = 9.5 Hz, 1H, 7-H), 8.60 (d; J = 9.4 Hz, 1H, 6-H), 9.15 (d; J = 9.4 Hz, 1H, 8-H). - ¹³C-NMR (50 MHz, CF₃CO-

OD): δ (ppm) = 38.4 (N-CH₃), 58.4 (1-OCH₃), 60.1 (3-OCH₃), 94.7 (C-2), 103.2 (C-4), 105.1 (C-9a), 116.5 (C-7), 118.0 (C-8a), 125.8 (C-6), 135.5 (C-4a), 138.6 (C-8), 144.8 (C-5), 153.5 (C-5a), 162.2 (C-1), 171.7 (C-3), 174.3 (C-9). - MS: m/z = 314 (100%, M⁺), 297 (12, M⁺ - OH), 285 (30, M⁺ - CHO), 268 (22, 297 - CHO), 239 (12, 285 - NO₂), 222 (14, 268 - NO₂), 210 (14, 239 - CHO), 195 (10, 222 - HCN), 167 (24, 195 - CO), 152 (8, 167 - CH₃). - C₁₆H₁₄N₂O₅ (314.3) Ber. C 61.2 H 4.49 N 8.9 Gef. C 60.9 H 4.45 N 8.9.

4. 1,3-Dimethoxy-10-methyl-6-nitro-9(10H)-acridinon (**6**)

670 mg (2.3 mmol) **4** und 600 mg (4.3 mmol) CH₃I wurden mit 365 mg t-Butylammoniumbromid in einem Gemisch aus 8.5 ml 12.5 proz. KOH und 23 ml Toluol 72 h bei 45°C gerührt und wie üblich aufgearbeitet (vgl. ^{22,23}). Ausb. 420 mg (60%), gelbe Nadeln. - Schmp. 305-307°C (Eisessig). - DC: hRf = 51 (FM I). - IR: 3090 (CH, arom.), 2950 (CH, aliph.), 1640 (C=O), 1610 (C=C), 1540, 1350 (NO), 1050 cm⁻¹ (COC). - UV: λ max (log ϵ) = 404 (3.5), 315 (4.1, sh), 263 (4.5), 250 (4.6), 242 (4.5, sh), 200 nm (3.2). - ¹H-NMR (200 MHz, CF₃COOD): δ (ppm) = 4.25 (s; 3H, N-CH₃), 4.43, 4.50 (je s; je 3H, 1-OCH₃, 3-OCH₃), 7.05 (d; J = 2.0 Hz, 1H, 2-H), 7.16 (d; J = 2.0 Hz, 1H, 4-H), 8.52 (d; J = 9.2 Hz, 1H, 7-H), 8.97 (d; J = 9.2 Hz, 1H, 8-H), 9.12 (s; 1H, 5-H). - ¹³C-NMR (50 MHz, CF₃COOD): δ (ppm) = 38.6 (N-CH₃), 58.6 (3-OCH₃), 59.9 (1-OCH₃), 101.3 (C-2), 106.4 (C-9a), 114.9 (C-4), 121.0 (C-5), 121.5 (C-8a), 125.4 (C-8), 131.1 (C-7), 144.3 (C-6), 150.6 (C-4a), 155.1 (C-5a), 164.0 (C-1), 171.5 (C-3), 174.0 (C-9). - MS: m/z = 314 (100%, M⁺), 297 (40, M⁺ - OH), 285 (80, M⁺ - CHO), 268 (28, 297 - CHO), 239 (42, 285 - NO₂), 222 (14, 268 - NO₂), 210 (12, 239 - CHO), 195 (20, 222 - HCN), 167 (22, 195 - CO), 152 (12, 167 - CH₃). - C₁₆H₁₄N₂O₅ (314.3) Ber. C 61.2 H 4.49 N 8.9 Gef. C 61.1 H 4.53 N 8.8.

5. 1,3-Dihydroxy-10-methyl-5-nitro-9(10H)-acridinon (**7**)

1.25 g (4 mmol) **5** wurden in 100 ml 46proz. wäßriger HBr in der Hitze gelöst und unter Rückfluß 2 h gerührt. Das nach dem Abkühlen ausgefallene dunkelbraune Hydrobromid wurde durch 2 h Rühren in destilliertem Wasser zu **7** hydrolysiert. Ausb. 900 mg (75%), dunkelrote Nadeln. - Schmp. 227-229°C (DMF/Wasser). - DC: hRf = 59 (FM I). - IR: 3490 (br. OH), 3090 (CH, arom.), 2910 (CH, aliph.), 1680 (C=O), 1600, 1570 (C=C), 1525, 1330 (NO), 1230 cm⁻¹ (C=C). - UV: λ max (log ϵ) = 421 (4.1), 328 (4.2), 265 (4.5), 252 (4.5), 239 nm (4.5). - ¹H-NMR (200 MHz, [D₇]DMF): δ (ppm) = 4.01 (s; 3H, N-CH₃), 6.35 (d; J = 2.0 Hz, 1H, 2-H), 6.56 (d; J = 2.0 Hz, 1H, 4-H), 7.52 (t; J = 8.0 Hz, 1H, 7-H), 8.39 (dd; J = 8.0/2.0 Hz, 1H, 6-H), 8.57 (dd; J = 8.0/2.0 Hz, 1H, 8-H), 14.03 (s; 1H, 1-OH). - ¹³C-NMR (50 MHz, [D₇]DMF): δ (ppm) = 41.7 (N-CH₃), 94.3 (C-4), 98.4 (C-2), 105.2 (C-9a), 120.7 (C-6), 121.6 (C-7), 124.9 (C-8a), 131.7 (C-8), 141.3 (C-5), 143.7 (C-4a), 147.6 (C-5a), 165.9 (C-1), 167.6 (C-3), 179.8 (C-9). - MS: m/z = 286 (100%, M⁺), 256 (10, M⁺ - NO), 240 (24, M⁺ - NO₂), 228 (56, 256 - CO), 212 (14, 240 - CO), 184 (10, 212 - CO), 169 (10, 184 - CH₃). - C₁₄H₁₀N₂O₅ (286.2) Ber. C 58.8 H 3.52 N 9.8 Gef. C 58.7 H 3.50 N 9.8.

6. 1,3-Dihydroxy-10-methyl-6-nitro-9(10H)-acridinon (**8**)

420 mg (1.4 mmol) **6** wurden wie unter 5. beschrieben zu **8** demethyliert. Ausb. 320 mg (82%), braune Nadeln. - Schmp. >330°C (Zers.) (DMF/Wasser). - DC: hRf = 62 (FM I). - IR: 3300 (br. OH), 3050 (CH, arom.), 2910 (CH, aliph.), 1620 (C=O), 1570 (C=C), 1510, 1350 (NO), 1220 cm⁻¹ (COC). - UV: λ max (log ϵ) = 426 (3.5), 317 (4.1), 226 (4.5), 253 (4.5), 203 nm (4.2). - ¹H-NMR (200 MHz, [D₇]DMF): δ (ppm) = 4.03 (s; 3H, N-CH₃), 6.21 (d; J = 1.5 Hz, 1H, 2-H), 6.60 (d; J = 1.5 Hz, 1H, 4-H), 8.12 (d; J = 8.8 Hz, 1H, 7-H), 8.61 (d; J = 8.8 Hz, 1H, 8-H), 8.71 (s; 1H, 5-H). - ¹³C-NMR (50 MHz, [D₇]DMF): δ (ppm) = 36.4 (N-CH₃), 92.8 (C-4), 97.7 (C-2), 112.6 (C-9a), 112.8 (C-5), 116.5 (C-8), 124.6 (C-8a),

129.2 (C-7), 143.3 (C-6), 145.2 (C-4a), 152.3 (C-5a), 162.2 (C-1), 165.9 (C-3), 179.9 (C-9). - MS: m/z = 286 (100%, M^+), 256 (20, $M^+ - NO$), 240 (60, $M^+ - NO_2$), 228 (12, 256 - CO), 212 (30, 240 - CO), 184 (30, 212 - CO), 169 (10, 184 - CH_3). - $C_{14}H_{10}N_2O_5$ (286.2) Ber. C 58.8 H 3.52 N 9.8 Gef. C 58.8 H 3.55 N 9.5.

7. 1,3-Dihydroxy-5-nitro-9(10H)-acridinon (9)

350 mg (1.1 mmol) 5 wurde 5 h analog 5. demethyliert und aufgearbeitet. Dabei entstanden 285 mg (85%) 9. Schmp. 242-244°C, (DMF/Wasser). - DC: hR_f = 51 (FM I). - IR: 3500 (br, OH), 3100 (CH, arom.), 2950 (CH, aliph.), 1650 (C=O), 1610, 1570 (C=C), 1520, 1340 (NO), 1230 cm^{-1} (C=C). - 1H -NMR (200 MHz, $[D_7]DMF$): δ (ppm) = 6.13 (d; J = 2.0 Hz, 1H, 2-H), 6.32 (d; J = 2.0 Hz, 1H, 4-H), 7.91 (dd; J = 8.8/2.2 Hz, 1H, 6-H), 8.26 (d; J = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 8.34 (d; J = 8.8 Hz, 1H, 7-H). - ^{13}C -NMR (50 MHz, $[D_7]DMF$): δ (ppm) = 92.5 (C-4), 97.5 (C-2), 105.4 (C-9a), 113.5 (C-6), 115.2 (C-7), 123.7 (C-8a), 128.5 (C-8), 141.9 (C-5), 145.2 (C-4a), 151.6 (C-5a), 165.5 (C-1), 166.9 (C-3), 180.7 (C-9). - MS: m/z = 272 (100%, M^+), 226 (62, $M^+ - NO_2$), 198 (20, 226 - CO), 171 (12, 198 - HCN). - $C_{13}H_8N_2O_5$ (272.2) Ber. C 57.3 H 2.20 N 10.2 Gef. C 57.2 H 2.10 N 9.9.

8. Überführung von 1,3-Dihydroxy-10-methyl-5-nitro-9(10H)-acridinon (7) und 1,3-Dihydroxy-10-methyl-6-nitro-9(10H)-acridinon (8) in die Kaliumsalze

Je 320 mg (1.12 mmol) 7 und 8 wurden in 12 ml 0.1 N KOH in Ethanol 30 min bei 60°C umgesetzt. Ethanol wurde abdestilliert, die dunkelbraunen Pulver wurden i. Vak. bei 80°C getrocknet. Die Kaliumsalze wurden ohne weitere Aufarbeitung für die folgende Reaktion verwendet.

9. Synthese von 11- und 10-Nitronoracronycin (10) und (11)

Je 355 mg (1.1 mmol) der Kaliumsalze von 7 bzw. 8 wurden in 6 ml absol. DMF in Gegenwart von 320 mg trockenem KI, 224 mg wasserfreiem K_2CO_3 sowie 200 mg 2-Chlor-2-methyl-3-butan, wie in ³⁾ beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Auftragen auf PSC-Platten und Mehrfachentwicklung (Diethylether und 2 x in FM II) wurden 15% 11-Nitronoracronycin (10), bzw. 13% 10-Nitronoracronycin (11) sowie 1% 10-Nitroisonoracronycin (14) gewonnen.

9.1 11-Nitronoracronycin (10)

Schmp. 249-251°C, dunkelrote Nadeln (PE/ $CHCl_3$). - DC: hR_f = 70 (FM I). - IR: 3005 (CH, arom.), 2970 (CH, aliph.), 1630 (C=O), 1560 (C=C), 1520, 1340 (NO), 1270, 1140 cm^{-1} (COC). - UV: λ_{max} (log ϵ) = 429 (3.7), 289 (4.5), 250 (5.3), 238 (5.2), 227 nm (5.4). - 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.53 (s; 6H, 2x - CH_3), 3.55 (s; 3H, N- CH_3), 5.63 (d; J = 9.8 Hz, 1H, 2-H), 6.32 (s; 1H, 5-H), 6.57 (d; J = 9.8 Hz, 1H, 1-H), 7.38 (t; J = 8.2 Hz, 1H, 9-H), 8.19 (dd; J = 8.2/1.7 Hz, 1H, 10-H), 8.62 (dd; J = 8.2/1.7 Hz, 1H, 8-H), 13.7 (s; 1H, 6-OH). - ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 27.4 (2x - CH_3), 47.6 (N- CH_3), 76.5 (C-3), 99.9 (C-5), 103.8 (C-12b), 107.6 (C-6a), 120.6 (C-2), 122.0 (C-1), 125.9 (C-9), 126.5 (C-7a), 131.2 (C-8), 131.9 (C-10), 141.2 (C-12a), 141.7 (C-11a), 146.4 (C-11), 162.9 (C-6), 165.1 (C-4a), 180.6 (C-7). - MS: m/z = 352 (38%, M^+), 337 (100, $M^+ - CH_3$), 322 (20, 337 - CH_3), 291 (42, 337 - NO_2), 276 (28, 291 - CH_3), 248 (10, 276 - CO), 220 (6, 248 - CO), 191 (12, 220 - CHO). - $C_{19}H_{16}N_2O_5$ (352.3) Ber. C 64.8 H 4.58 N 7.9 Gef. C 65.0 H 4.59 N 7.9.

9.2 10-Nitronoracronycin (11)

Schmp. 266-268°C, rote Nadeln (PE/ $CHCl_3$). - DC: hR_f = 68 (FM I). - IR: 3005 (CH, arom.), 2970 (CH, aliph.), 1630 (C=O), 1560 (C=C), 1520, 1340 (NO), 1270, 1140 cm^{-1} (COC). - UV: λ_{max} (log ϵ) = 460 (4.1), 294 (4.3), 266 (4.3), 220 (4.1, sh), 202 nm (4.3). - 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.55 (s; 6H, 2x - CH_3), 4.02 (s; 3H, N- CH_3), 5.60 (d; J

= 9.7 Hz, 1H, 2-H), 6.33 (s; 1H, 5-H), 6.56 (d; J = 9.7 Hz, 1H, 1-H), 8.07 (dd; J = 8.7/2.0 Hz, 1H, 9-H), 8.31 (d; J = 2.0 Hz, 1H, 11-H), 8.52 (d; J = 8.7 Hz, 1H, 8-H), 14.1 (s; 1H, 6-OH). - ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 27.2 (2x - CH_3), 44.1 (N- CH_3), 76.4 (C-3), 99.3 (C-5), 101.7 (C-12b), 108.1 (C-6a), 112.3 (C-11), 116.2 (C-9), 121.2 (C-2), 124.5 (C-1), 126.0 (C-7a), 128.8 (C-8), 144.9 (C-11a), 145.3 (C-12a), 151.4 (C-10), 163.1 (C-6), 165.7 (C-4a), 180.4 (C-7). - MS: m/z = 352 (30%, M^+), 337 (100, $M^+ - CH_3$), 322 (8, 337 - CH_3), 291 (30, 337 - NO_2), 276 (12, 291 - CH_3), 248 (6, 276 - CO), 220 (4, 248 - CO), 191 (10, 220 - CHO). - $C_{19}H_{16}N_2O_5$ (352.3) Ber. C 64.8 H 4.58 N 7.9 Gef. C 65.0 H 4.42 N 7.6.

9.3 10-Nitroisonoracronycin (14)²⁴⁾

Schmp. ab 301°C (Zers.), rote Kristalle (PE/ $CHCl_3$). - DC: hR_f = 71 (FM I). - IR: 3400 (br, OH-Brücke), 2980, 2920 (CH, aliph.), 1605 (C=O), 1570 (C=C), 1340 (NO), 1125 cm^{-1} (COC). - 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.54 (s; 6H, 2x - CH_3), 3.53 (s; 3H, N- CH_3), 5.63 (d; J = 10 Hz, 1H, 3-H), 6.29 (s; 1H, 12-H), 6.79 (d; J = 10 Hz, 1H, 4-H), 7.34 (t; J = 10 Hz, 1H, 8-H), 8.16 (dd; J = 10/2.5 Hz, 1H, 9-H), 8.66 (dd; J = 10/2.5 Hz, 1H, 7-H), 14.2 (s; 1H, 6-OH). - MS: m/z = 352 (38%, M^+), 337 (100, $M^+ - CH_3$), 291 (42, 337 - NO_2), 263 (28, 291 - CO), 248 (10, 263 - CH_3). - $C_{19}H_{16}N_2O_5$ (HR-MS) Ber. 352.1059 Gef. 352.1059

Testung auf Antitumorwirkung

Programm des National Cancer Instituts, Bethesda, Maryland, USA (vgl. ^{5b)}).

Testergebnisse

- 5 (NSC 622486) bei 400 mg/kg (T/C% 98), 200 mg/kg (T/C% 100), 100 mg/kg (T/C% 104).
- 6 (NSC 622485) bei 400 mg/kg (T/C% Tox.), 200 mg/kg (T/C% 100), 100 mg/kg (T/C% 100).
- 7 (NSC 622484) bei 400 mg/kg (T/C% 101), 200 mg/kg (T/C% 103), 100 mg/kg (T/C% Tox.)^{2, 5)}.
- 8 (NSC 622483) bei 400 mg/kg (T/C% 104), 200 mg/kg (T/C% 92), 100 mg/kg (T/C% 101).
- 10 (NSC 622482) bei 400 mg/kg (T/C% Tox.), 200 mg/kg (T/C% 110), 100 mg/kg (T/C% 108).
- 11 (NSC 622481) bei 400 mg/kg (T/C% Tox.), 200 mg/kg (T/C% 103), 100 mg/kg (T/C% 100).

Literatur und Fußnoten

- 1 23. Mitt.: Zur Synthese potentieller Arzneistoffe; 22. Mitt.³⁾ zugleich 135. Mitt.: Naturstoffchemie; 134. Mitt. J. Reisch, A. Wickramasinghe und D.B.M. Wickremaratne, Liebig's Ann. Chem. 1990, 209.
- 2 Teil der Dipl. Chem.-Arbeit P. Dziemba, Münster 1989.
- 3 J. Reisch und W. Probst, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 31 (1989) und dort zit. frühere Arbeiten.
- 4 J. Reisch, Die Darstellung biologisch aktiver Acridon-Derivate unter Berücksichtigung natürlicher Vorbilder, 1. Aufl., Westdeutscher Verlag, Opladen 1978.
- 5a J. Reisch, I. Mester und S.M. El-Moghazy Aly, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1983, 219. b) J. Reisch und S.M. El-Moghazy Aly, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 25 (1986).
- 6a K. Gerzon und G.H. Svoboda, The Alkaloids 21, 1 (1983) (Übersicht). b) M. Suffness und G.A. Cordell, The Alkaloids 25, 38 und 292 (1985) (Übersicht).
- 7 Acridon wird als Kurzbeschreibung für 9(10H)-Acridinon verwendet.
- 8 vgl.³⁾ Fußnote [14].
- 9 J. Reisch, I. Mester, S.K. Kapoor, Zs. Rózsa und K. Szendrei, Liebig's Ann. Chem. 1981, 85, Fußnote [14].
- 10 J. Reisch und G.M.K.B. Gunaherath, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1989, 1047.

- 11 D. Gröger, *Pharmazie* 43, 815 (1988).
- 12 K. Lehmstedt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 71, 808 (1938).
- 13 J. Reisch und W. Probst, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 320, 1065 (1987).
- 14 J. Reisch, I. Mester und S.M. El-Moghazy Aly, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 31.
- 15 Das 8-Nitronoracronycin 13 und seine Vorstufen sind auf den in ^{3,13} benutzten Wegen nicht zugänglich (vgl. ²). Für 13 wird eine neue aufwendigere Synthesestrategie entwickelt, über die zu gegebener Zeit berichtet wird.
- 16 I. Mester, D. Bergenthal, Zs. Rózsa und J. Reisch, *Z. Naturforsch.* 34b, 516 (1976).
- 17 C.S. Barnes und J.L. Occolowitz, *Aust. J. Chem.* 17, 975 (1964).
- 18 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.
- 19 Dieses Ergebnis wird durch die HMO-Ladungen des Noracronycins sowie 10, 11 und 12 bestätigt²⁾. Diese Daten sollen zusammen mit den van der Waals-Oberflächen²⁾ nach Abschluß der Versuchsserie veröffentlicht werden.
- 20 J.J. Stezowski, P. Kollat, M.B. Bogucka-Ledóchowska und J.P. Glusker, *J. Am. Chem. Soc.* 107, 2067 (1985).
- 21 A.J. Vogel, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, 4. Aufl., S. 285, Longman, London/New York 1978.
- 22 Vgl. ⁹⁾ Fußnote [19].
- 23 J. Reisch und R.A. Salehi-Artimani, *Monatsh. Chem.* 116, 1099 (1985).
- 24 Der schlechten Löslichkeit in den üblichen deuterierten Solventien wegen war es nicht möglich, von 14 ein ¹³C-NMR-Spektrum aufzunehmen. Die gleichen Schwierigkeiten traten bei 15 auf (Dissertation Wiltrud Probst, Münster 1988, S. 61).
- 25 7 soll in niedrigerer Dosierung weiter getestet werden. [Ph763]