

# Synthese und biologische Evaluierung von Verbindungen zur potentiellen Therapie neurodegenerativer Erkrankungen

## Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen-Technischen-Fakultät  
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Herrn Diplom-Chemiker Alexander Barthel  
geb. am: 11.02.1982 in: Naumburg (Saale)

Gutachter:

1. Prof. Dr. René Csuk
2. Prof. Dr. Rainer Beckert (Friedrich-Schiller-Universität Jena)

Halle (Saale), 25. September 2006

**urn:nbn:de:gbv:3-000010756**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000010756>]

"Das Schönste, was wir erleben können, ist das Geheimnisvolle. Es ist das Grundgefühl, das an der Wiege von wahrer Kunst und Wissenschaft steht. Wer es nicht kennt und sich nicht mehr wundern, nicht mehr staunen kann, der ist so gut wie tot und seine Augen erloschen."

*Albert Einstein*

## Danksagung

*An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei meinem sehr verehrten Doktorvater Prof. Dr. René Csuk für das herausfordernde Thema, die ausgezeichnete Betreuung und die fortwährende Unterstützung in allen Lebenslagen bedanken.*

*Allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Arbeitsgruppe danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die stetige Hilfsbereitschaft.*

*Für die Durchführung der biologischen Tests an Alzheimer- und Prionenfibrillen gilt mein Dank Dr. L. Trieschmann von der Firma ACGT ProGenomics AG.*

*Weiterer Dank geht an die vielen fleißigen Hände, die durch ihr Tun zum schnellen Voranschreiten dieser Arbeit beigetragen haben:*

<i>Prof. Dr. K. Merzweiler und Dr. Ch. Wagner</i>	<i>Kristallstrukturanalyse</i>
<i>Dr. R. Kluge</i>	<i>ESI-MS</i>
<i>Dr. D. Ströhl, Frau Flächsenhaar und Frau Schiller</i>	<i>NMR</i>
<i>Frau Lammel</i>	<i>IR-, UV-, CD- und Drehwert-Messungen</i>
<i>Frau Leissring</i>	<i>MS und GC/MS</i>
<i>Frau Strauß</i>	<i>Lösungsmittel</i>
<i>Frau Ziehn</i>	<i>Elementaranalyse</i>

*Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, die mich zu jeder Zeit bei meinem Studium und bei meiner Arbeit unterstützt hat.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Die Alzheimer-Erkrankung</b>	<b>2</b>
1.1.1	Entstehung von Alzheimer	2
1.1.2	Therapieansätze für die Alzheimer-Erkrankung	6
<b>1.2</b>	<b>Prionen-Erkrankungen</b>	<b>7</b>
1.2.1	Entstehung von Prionen-Erkrankungen	7
1.2.2	Hefe-Prionen	11
1.2.3	Therapieansätze für Prionenerkrankungen	11
<b>1.3</b>	<b>Zielstellung</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>ALLGEMEINER TEIL</b>	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Variation des Heterocyclus</b>	<b>15</b>
<b>2.2</b>	<b>Variation des Spacers</b>	<b>16</b>
<b>2.3</b>	<b>Synthese gespacerter Bis-Acridine</b>	<b>18</b>
2.3.1	Synthese der N-Phenylanthranilsäuren	18
2.3.2	Synthese der 9-Chloracridine	22
2.3.3	Synthese der Zielverbindungen	23
<b>2.4</b>	<b>Synthese gespacerter-Bis-Phenanthridine</b>	<b>25</b>
2.4.1	Synthese der Boronsäuren	25
2.4.2	Synthese der Biphenyle	27
2.4.3	Synthese der Phenanthridone und 6-Chlorphenanthridine	29
2.4.4	Synthese der Zielverbindungen	31
<b>2.5</b>	<b>Synthese gespacerter Bis-Kastellpaolitine</b>	<b>33</b>
2.5.1	Synthese der Nitro- und Aminothioether	33
2.5.2	Synthese der Dibenzothiazepinone und 11-Chlordibenzothiazepine	35
2.5.3	Synthese der Zielverbindungen	36
<b>2.6</b>	<b>Synthese der Bis-Isoalloxazine</b>	<b>37</b>
2.6.1	Synthesemethoden des Isoalloxazin-Systems	38
2.6.2	Synthese des Isoalloxazin-Systems	38
2.6.3	Synthese des Bis-Riboflavins	41
<b>2.7</b>	<b>Synthese gespacerter Bis-Purine</b>	<b>42</b>
<b>2.8</b>	<b>Synthese gespacerter Bis-Anthrachinone</b>	<b>43</b>
<b>2.9</b>	<b>Synthese gespacerter Bis-Chinazolin-2-one und Bis-Diazepame</b>	<b>44</b>
2.9.1	Synthese der Chinazolin-2-one	44
2.9.2	Synthese der Diazepame	45
2.9.3	Synthese der Zielverbindungen	46
<b>2.10</b>	<b>Synthese gespacerter Bis-Adamantane</b>	<b>48</b>
<b>2.11</b>	<b>Synthese der Bis-Acridine mit variablen Spacern</b>	<b>49</b>

<b>2.12</b>	<b>Synthese der Bis-Acridine mit Peptid-Spacern</b>	<b>52</b>
2.12.1	Synthese der Peptid-Spacer	52
2.12.2	Synthese der Zielverbindungen	53
2.12.3	Synthese fluoriertes Peptidspacer	54
2.12.4	Charakterisierung und strukturelle Besonderheiten der Bis-Acyl-Piperazine, -Homopiperazine und -6-Fluorhomopiperazine	56
<b>2.13</b>	<b>Synthese trimerer Acridin-Verbindungen</b>	<b>62</b>
<b>3</b>	<b>BIOLOGISCHE EVALUIERUNG DER VERBINDUNGEN AN PRIONEN- UND ALZHEIMER-AGGREGATEN</b>	<b>63</b>
<b>3.1</b>	<b>Aufbau und Funktionsweise des Testsystems</b>	<b>63</b>
3.1.1	FACS-Analyse	63
3.1.2	FACS-Analyse bei Prionen- und Alzheimer-Fibrillen	64
<b>3.2</b>	<b>Testergebnisse</b>	<b>65</b>
3.2.1	Anti-Prionen	65
3.2.2	Anti-Alzheimer	67
<b>4</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>69</b>
<b>4.1</b>	<b>Allgemeine Bemerkungen</b>	<b>69</b>
<b>4.2</b>	<b>Allgemeine Arbeitsvorschriften</b>	<b>70</b>
<b>4.3</b>	<b>Synthese der Bis-Acridine</b>	<b>77</b>
<b>4.4</b>	<b>Synthese der Bis-Phenanthridine</b>	<b>82</b>
<b>4.5</b>	<b>Synthese der Bis-Kastellpaolite</b>	<b>91</b>
<b>4.6</b>	<b>Synthese der Bis-Isoalloxazine</b>	<b>103</b>
<b>4.7</b>	<b>Synthese der Bis-Purine</b>	<b>111</b>
<b>4.8</b>	<b>Synthese der Bis-Anthrachinone</b>	<b>111</b>
<b>4.9</b>	<b>Synthese der Bis-Chinazolin-2-one und Bis-Diazepame</b>	<b>112</b>
<b>4.10</b>	<b>Synthese der Bis-Adamantane</b>	<b>118</b>
<b>4.11</b>	<b>Synthese dimerer Acridin-Verbindungen mit variablen Spacern</b>	<b>121</b>
<b>4.12</b>	<b>Synthese der Bis-Acridine mit Peptidspacern</b>	<b>130</b>
<b>4.13</b>	<b>Synthese trimerer Acridin-Verbindungen</b>	<b>161</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>162</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>163</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AChE	Acetylcholinesterase
AD	Alzheimer-Erkrankung
AICD	intrazelluläre Domäne nach Einwirkung von $\gamma$ -Sekretase auf C83
Apo-E	Apolipoproteine E
APP	Amyloid-Vorläufer-Protein
APPs- $\alpha$	Restprotein nach Einwirkung von $\alpha$ -Sekretase auf A $\beta$
A $\beta$	$\beta$ -faltblattreiches amyloides Protein (Alzheimer-Erkrankung)
A $\beta$ <sub>40</sub>	40 Aminosäuren umfassendes A $\beta$ -Protein
A $\beta$ <sub>42</sub>	42 Aminosäuren umfassendes A $\beta$ -Protein
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BSE	Bovine Spongiforme Enzephalopathie
C83	Teilstück das durch Einwirkung von $\alpha$ -Sekretase auf A $\beta$ abgespalten wird
C99	Teilstück das durch Einwirkung von $\beta$ -Sekretase auf A $\beta$ abgespalten wird
CJD	Creutzfeld-Jacob-Erkrankung
CMCT	N-Cyclohexyl-N'-[ $\beta$ -(N-methylmorpholino)-ethyl]carbodiimid- <i>p</i> -toluolsulfonat
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMA	N,N-Dimethylanilin
DMAP	N,N-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DPEPhos	Bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether
EDAP	Ethylldimethylaminopropylcarbodiimid Hydrochlorid
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting
FFI	Fatale Familiäre Insomnie
FITC	Fluoreszeinisothiocyanat
FSC	Vorwärtsstreuung
GPI-Anker	Glycosylphosphatidylinositol-Anker
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker

iCJD	iatrogene Creutzfeld-Jacob-Erkrankung
LTP	Langzeit-Potenzierung
nvCJD	neue Variante der Creutzfeld-Jacob-Erkrankung
p3	Teilstück das durch Einwirkung von $\gamma$ -Sekretase auf C83 abgespalten wird
PRNP	Prionenprotein-Gen
PrP <sup>c</sup>	zelluläre Form des Prionenproteins
PrP <sup>sc</sup>	pathogene Form des Prionenproteins (Scrapie-Form)
ROS	reaktive Sauerstoff-Spezies
RT	Raumtemperatur
sCJD	sporadische Creutzfeld-Jacob-Erkrankung
ScN2a	Scrapie-infizierte Neuroblastom-Zellen
SSC	Seitwärtsstreuung
THF	Tetrahydrofuran
z. T.	zum Teil

# 1 Einleitung

Neurodegenerative Erkrankungen stellen in den letzten Jahrzehnten ein wachsendes Problem dar. Durch die steigende Lebenserwartung nimmt die Zahl der an Altersdemenz erkrankten Personen zu. Allein in Deutschland waren im vergangenen Jahr eine Million Menschen von der Alzheimer-Erkrankung (AD) betroffen, welche die häufigste Form der Demenz darstellt. Die typischen Symptome sind Gedächtnisstörungen, Verlust der Sprachfähigkeit und des Urteilsvermögens; darüber hinaus werden oft eine Persönlichkeitsveränderung und Stimmungsschwankungen festgestellt. Im fortgeschrittenen Stadium tritt der Verlust von motorischen Fähigkeiten auf und führt unweigerlich zum Tod. Die Krankheitsdauer beträgt durchschnittlich 7 Jahre und bislang kann nur durch Inhibierung der Acetylcholinesterase (AChE) eine kurzzeitige Linderung der Symptome erreicht werden. Bei Alzheimer-Patienten ist der Neurotransmitter Acetylcholin um bis zu 90% verringert, was zu einer Störung der Informationsverarbeitung führt. Durch die Inhibierung der AChE wird die Konzentration des Botenstoffes erhöht, was für eine gewisse Zeit zu einer Verbesserung des Krankheitsbildes führt.

Die Ursache der Alzheimer-Krankheit liegt in der Bildung von extrazellulären senilen Plaques und intrazellulären Fibrillenbündeln, die zum Absterben umliegender Neuronen führen. Diese Ablagerungen bestehen aus  $\beta$ -Peptidfibrillen und sind Bruchstücke mit 39-43 Aminosäuren ( $A\beta$ ) eines übergeordneten Proteins (amyloid precursor protein, APP).

Auch die Prionen-Erkrankungen wie Scrapie bei Schafen, BSE bei Rindern und die Creutzfeldt-Jacob-Krankheit (CJD) beim Menschen gehören zur Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen. Diese sind besonders durch den BSE-Skandal in Europa bekannt geworden und haben die damit verbundene Frage der Übertragbarkeit auf den Menschen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Fälle von CJD sind sehr selten und zeigen ähnliche Symptome wie die Alzheimer-Krankheit. Neben Koordinations- und Gedächtnisstörungen treten auch Muskelzuckungen und Depressionen auf. Im Gegensatz zur Alzheimer-Erkrankung beträgt die Krankheitsdauer nur 6-24 Monate und endet ebenso mit dem Tod. Auch hier liegt die Ursache in der Bildung von senilen Plaques, die aus amyloiden Peptidfibrillen des Prionenproteins  $PrP^{Sc}$  bestehen. Diese stellen eine  $\beta$ -faltblattreiche Isoform des zellulären Prionenproteins  $PrP^c$  dar.



## 1.1 Die Alzheimer-Erkrankung

### 1.1.1 Entstehung von Alzheimer

Die senilen Plaques sind extrazelluläre Ablagerungen in Form von Fibrillen eines  $\beta$ -faltblattreichen amyloiden Proteins ( $A\beta$ )<sup>[1]</sup>, welches aus dem übergeordneten Protein APP (amyloid precursor protein) hervorgeht<sup>[2]</sup>. Das aus 695 Aminosäuren bestehende APP-Molekül wird in Neuronen und Gliazellen (751 und 770 Aminosäuren) gebildet<sup>[3]</sup> und liegt als Dimer in den Zellmembranen der Nervenzellen vor<sup>[4]</sup>. Seine Funktion ist noch nicht vollständig geklärt, es ist aber vermutlich an der Signalübermittlung beteiligt. APP kann durch drei Enzyme ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -Sekretasen) abgebaut werden. Die  $\alpha$ -Sekretase zerlegt das Peptid in der Region des  $A\beta$ -Proteins; dabei wird ein 83 Aminosäuren umfassendes Teilstück (C83) mit einer terminalen Carbonsäure-Funktion abgespalten und ein APPs- $\alpha$  erhalten. Die Spaltung von APP durch die  $\beta$ -Sekretase erzeugt den  $NH_2$ -Terminus des  $A\beta$ -Protein, ein aus 99 Aminosäuren bestehendes Peptid (C99)<sup>[5]</sup>, das in der Zellmembran verankert ist. Beide Teilstücke (C83 und C99) sind Substrate der  $\gamma$ -Sekretase, jedoch führt nur die Spaltung von C99 zur Freisetzung von  $A\beta$ . Bei der Hydrolyse von C83 wird ein nicht pathogenes kürzeres Peptid p3<sup>[6]</sup> und eine intrazelluläre Domäne AICD gebildet.

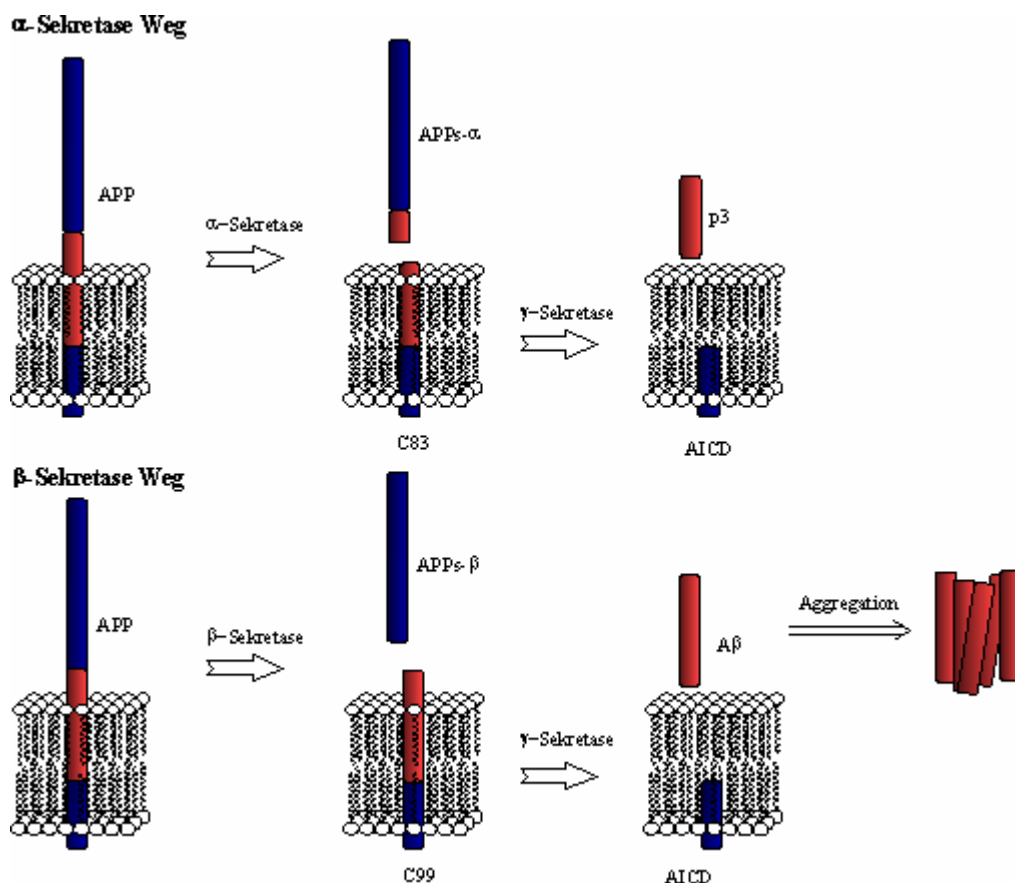


Abbildung 1 Zerlegung von APP durch Sekretasen geändert nach [7]

Bei der  $\beta$ -Sekretase handelt es sich um eine membrangebundene Aspartylprotease<sup>[8]</sup>. Die  $\gamma$ -Sekretase fungiert auch als Aspartylprotease und ist ein Enzymkomplex, der aus mindestens vier Proteinen (Presenilin-1 oder -2, Nicastrin<sup>[9]</sup>, Aph-1<sup>[10]</sup> und Pen-2<sup>[11]</sup>) besteht<sup>[7], [12]</sup>. Die Hydrolyse durch die  $\gamma$ -Sekretase erfolgt innerhalb der Zellmembran und ist weniger spezifisch, so dass bei der Spaltung neben einem  $A\beta_{40}$ , das aus 40 Aminosäuren aufgebaut ist, auch ein um zwei unpolare Aminosäuren erweitertes Peptid  $A\beta_{42}$  auftritt<sup>[13]</sup>. Das längere  $A\beta_{42}$  zeigt eine größere Tendenz zur Selbstaggregation als das  $A\beta_{40}$ <sup>[14]</sup>. Darüber hinaus erleichtert  $A\beta_{42}$  die Polymerisation der kürzeren Form  $A\beta_{40}$ <sup>[15]</sup>.

Sowohl in Gehirnen von gesunden als auch von erkrankten Personen konnte  $A\beta$ -Protein gefunden werden, hauptsächlich als  $A\beta_{40}$ . Dies bedeutet, dass  $A\beta$  ein normaler APP-Metabolit ist<sup>[16], [17]</sup> und das alleinige Vorhandensein nicht die Bildung von Peptidfibrillen erklären kann. Man unterscheidet zwei Fälle: Früher (unter 65 Jahren) und später (ab 65 Jahren) Krankheitseintritt. Die vorzeitigen Erkrankungen sind meist familiär und lassen sich in der Hälfte der Fälle auf Mutationen im Erbgut zurückführen, welche das APP<sup>[18], [19]</sup> und die Preseniline-1 und -2 betreffen<sup>[20]-[22]</sup>. Diese Erbinformationen werden autosomal dominant weitergegeben<sup>[23], [24]</sup>.

Chromosom	Genetische Veränderung	Wirkung
1	Mutation im Presenilin-2-Gen	Erhöhte Produktion von $A\beta_{42}$
14	Mutation im Presenilin-1-Gen	Erhöhte Produktion von $A\beta_{42}$
19	APO-E4-Polymorphismus	Dichtere Plaques
21	Mutation im APP-Gen	Erhöhte Produktion von $A\beta_{40}$ und $A\beta_{42}$
21	Down Syndrom (Trisomie)	Erhöhte Produktion von $A\beta_{40}$ und $A\beta_{42}$

**Tabelle 1** Genetische Faktoren

Die Mutationen im APP-Gen, welches auf dem Chromosom 21 lokalisiert ist<sup>[25]</sup>, ändern die Peptidstruktur in der Nähe der Angriffsorte der  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretase, was zu einer erhöhten Bildung des stärker pathogenen Peptids  $A\beta_{42}$  und damit zu einer vermehrten Fibrillenbildung führt<sup>[26], [27]</sup>. Liegt wie im Falle eines Down Syndroms eine Trisomie (Verdreifachung) des 21. Chromosoms vor, werden frühzeitige amyloide Plaques diagnostiziert<sup>[28]</sup>. Durch das zusätzliche APP-Gen wird eine erhöhte Menge des Proteins freigesetzt, so dass vermehrt  $A\beta$  gebildet wird. Presenilin ist ein acht Transmembranen umfassendes Polypeptid, das als

“active Site“ des  $\gamma$ -Sekretase-Komplexes maßgeblich an der Hydrolyse von APP beteiligt ist<sup>[29]-[31]</sup>. Bei transgenen Mäusen, die kein Presenilin-1 und -2 produzieren, wird keine  $\gamma$ -Sekretase Aktivität vorgefunden und dadurch auch kein A $\beta$  freigesetzt. Die Mutationen in den Genen PS1 und PS2 führen zu einer gesteigerten A $\beta_{42}$ -Produktion. Allein für PS1 sind über 150 Mutationen bekannt, die sich durch das gesamte Peptid ziehen<sup>[32]</sup>. Wie diese zahlreichen Veränderungen zu einer vermehrten A $\beta_{42}$ -Produktion führen ist jedoch unklar. Die Anzahl der Erkrankten mit einer Mutation in mindestens einem der drei relevanten Gene liegt mit 0.5 % aller AD-Erkrankungen sehr niedrig. Die restlichen 99.5 % sind familiäre und sporadische Fälle, die keinerlei genetische Veränderungen zeigen<sup>[33]</sup>.

Der Grad der Neurodegeneration steht in keinem Verhältnis zur Anzahl der senilen Plaques<sup>[34]</sup>. In transgenen Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass der degenerative Prozess bereits ohne Bildung von Peptidfibrillen einsetzt<sup>[35], [36]</sup>. Dieser lässt sich jedoch mit dem Anstieg an A $\beta$  korrelieren. Die schädliche Wirkung beginnt schon mit präfibrillären Ansammlungen, die die LTP (long-term potentiation) im Hippocampus inhibieren, welche für die Erinnerungsfunktion wichtig ist<sup>[37]</sup>. Neue Untersuchungen mit A $\beta$  zeigten, dass sich extrazelluläres A $\beta$ -Peptid in die Lipiddoppelschichten einschieben kann<sup>[38], [39]</sup>. In der Membran können diese assoziieren und Ionenkanäle bilden. Die dadurch erhöhte Zufuhr von Ca<sup>2+</sup> in die Zelle führt zur Apoptose<sup>[34], [40]-[42]</sup>.

Das Vorhandensein von A $\beta$  ist noch kein Zeichen einer Erkrankung. Es ist als Abbauprodukt des APPs auch in gesunden Gehirnen zu finden, jedoch erfolgt hier im Gegensatz zu Alzheimer-Hirnen keine Fibrillenbildung, so dass es weitere Faktoren geben muss, die die Ablagerung von A $\beta$  beeinflussen. Dabei scheinen die Lipoproteine APO-E und Cholesterol eine wichtige Rolle zu spielen. Die drei Isoformen von APO-E werden durch einen Polymorphismus im APO-E-Gen kodiert. Sowohl APO-E2 als auch -E3 bilden mit A $\beta$  *in vitro* Komplexe<sup>[43]</sup>, welche die Formation von Fibrillen verhindern können<sup>[44]</sup>. Im Gegensatz dazu scheint aber ein APO-E4-Allel das Risiko eines vorzeitigen Krankheits-eintritts zu erhöhen<sup>[45], [46]</sup>. Hohe Cholesterol Konzentrationen zeigten in Tiermodellen eine erhöhte pathogene Wirkung von A $\beta$ <sup>[47], [48]</sup>. APP ist in den Regionen der Lipiddoppelschicht vorhanden, wo Cholesterol und andere Sphingolipide angereichert sind<sup>[49], [50]</sup>. Dies könnte einen Einfluss auf die Freisetzung von A $\beta$  erklären. Studien mit cholesterolsenkenden Statinen weisen auf ein geringeres Vorkommen von AD-Erkrankungen hin<sup>[51], [52]</sup> und führten bei transgenen Mäusen zur verminderten Ablagerung von A $\beta$ <sup>[53]</sup>.

Das Auftreten von senilen Plaques lässt sich mit der Ablagerung von A $\beta$  erklären, jedoch nicht das Vorhandensein von Fibrillenbündeln, die vorwiegend in den Neuronen gefunden werden. Diese Fibrillenbündel sind Ablagerungen von Mikrotubuli und dem so genannten Tau-Protein<sup>[54]-[56]</sup>. Mikrotubuli sind für die Stabilisierung des Zytoskeletts von Bedeutung. Das Tau-Protein gehört zu den Zytoplasma-Proteinen und trägt entweder drei oder vier Bindungsstellen, mit denen es sich an Mikrotubuli binden kann, was maßgeblich zu deren Stabilität beiträgt<sup>[57]</sup>. Dieser Prozess wird durch Hyperphosphorylierung gesteuert<sup>[58]</sup>. Bei Alzheimer-Erkrankungen tritt eine erhöhte Hyperphosphorylierung auf, die verhindert, dass sich Tau an die Mikrotubuli binden kann<sup>[59]</sup>. Die erhöhte Konzentration von hyperphosphorylierten Tau führt zur Bildung von filamentartigen Aggregaten. Darüber hinaus werden durch die verminderte Anzahl der gebundenen Tau-Proteine die Mikrotubuli destabilisiert, was zum Zusammenbruch des Zellskeletts führt.

Weder die Bildung von A $\beta$ -Peptidfibrillen noch die Bildung von Fibrillenbündeln durch assoziiertes hyperphosphoryliertes Tau können einzeln die Erscheinungen der AD-Erkrankung beschreiben, nur eine Kombination aus beiden führt zur Ausbildung aller Symptome, was in einem entsprechenden Tiermodell belegt werden konnte<sup>[60]</sup>.

Darüber hinaus gibt es noch eine Vielzahl von Faktoren, die die Bildung von Alzheimer begünstigen, die aber zum Teil noch weitgehend unverstanden sind. So scheinen zelluläre Entzündungsprozesse die Umwandlung von A $\beta$  zu begünstigen. Untersuchungen mit Ibuprofen weisen daraufhin, dass prophylaktisch verabreichte entzündungshemmende Stoffe das Risiko von AD gegebenenfalls vermindern können<sup>[61]</sup>. Dies bestätigen auch Untersuchungen an Zellkulturen und Tiermodellen. So können einige entzündungshemmende Polycyclen die Produktion von A $\beta$  blockieren<sup>[62]-[64]</sup>, dabei scheint der Effekt auf einen Konformationsänderung von PS1 zu beruhen<sup>[65]</sup>. Außerdem sind Mikroglia in Regionen von senilen Plaques aktiviert. Mikroglia gehören zu den s. g. Fresszellen und setzen im aktivierten Zustand Zytokine<sup>[66]</sup> und toxische Stoffe wie Stickoxide und ROS (reaktive Sauerstoffspezies) frei. Dieser oxidative Stress kann Neuronen nachweislich schädigen<sup>[67], [68]</sup>.

### 1.1.2 Therapieansätze für die Alzheimer-Erkrankung

In den vergangenen zwei Jahrzehnten konnte eine ganze Reihe von Erkenntnissen über die Entstehung der Alzheimer-Krankheit gewonnen werden. Trotz allem ist man von einer viel versprechenden Therapie noch sehr weit entfernt. Die derzeitige Behandlung von AD-Erkrankungen erfolgt lediglich durch Linderung der Symptome und nicht durch Behebung der Ursachen. Es werden z. B. Acetylcholinesterase-Inhibitoren verabreicht, die kurzzeitig die Verfügbarkeit des Botenstoffes Acetylcholin erhöhen. Nach etwa 24 Monaten ist jedoch die Schädigung des Gehirns soweit vorangeschritten, dass die Konzentration von Acetylcholin auf ihren Ausgangswert vor der Behandlung absinkt.

Das Hauptproblem ist die Entstehung von amyloiden Plaques aus dem A $\beta$ -Protein und die damit verbundene Zerstörung der Nervenzellen. Dieses kann auf zwei Wegen gelöst werden. Zum einen durch Verhinderung der Aggregation zu Peptidfibrillen und zum anderen durch Inhibierung der A $\beta$ -Produktion. Die Ablagerung hängt mit der Möglichkeit zur Ausbildung von  $\beta$ -Faltblatt Strukturen zusammen<sup>[69]</sup>. So genannte "β-Sheet Breakers" können die Fibrillenbildung verlangsamen oder sogar umkehren; damit wären sie ideale Anti-Alzheimer-Medikamente mit neuroprotektiven Eigenschaften. Das A $\beta$ -Monomer wird durch Einwirkung von  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretase auf das APP-Molekül erhalten. Wird eines der beiden Enzyme an seiner Funktion gehindert, können keine A $\beta$ -Proteine und somit auch keine Plaques auftreten<sup>[70]</sup>. Sowohl die  $\beta$ - als auch die  $\gamma$ -Sekretase gehören zur Klasse der Aspartylproteasen und lassen sich durch *transition state* Analoga inhibieren<sup>[31]</sup>.

Auch die möglichen Einflüsse von Cholesterol auf die Bildung des A $\beta$ -Proteins sind Ansatzpunkte für Therapien. So werden derzeit cholesterolsenkende Mittel wie z. B. die Klasse der Statine intensiv untersucht und befinden sich in klinischen Tests<sup>[71]</sup>.

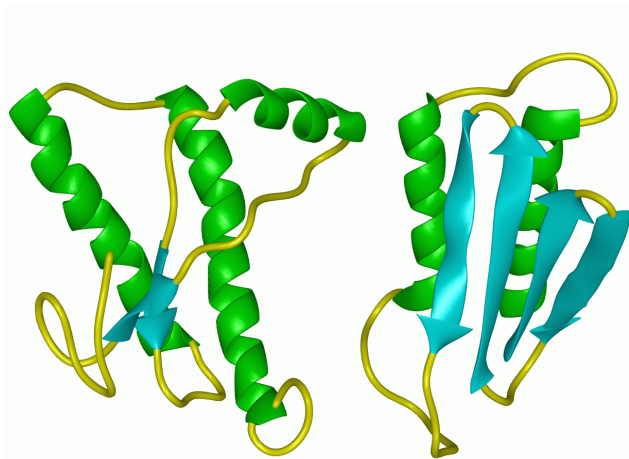
Durch die Aktivierung der Mikroglia werden Entzündungsprozesse initiiert, wodurch toxische Verbindungen und reaktive Sauerstoffspezies freigesetzt werden, die an der Zerstörung von Nervenzellen beteiligt sind. Durch antiinflammatorische Medikamente, wie z. B. Ibuprofen, lässt sich dieser Prozess regulieren. Auch Antioxidantien wie Vitamin E und einige Steroide können mit ihrer Eigenschaft als Radikalfänger zu einer geringeren Schädigung der Nervenzellen beitragen<sup>[72]</sup>.

Ein zusätzliches Problem bei der Entwicklung von Anti-Alzheimer-Medikamenten stellt die Blut-Hirn-Schranke dar, durch die nur niedermolekulare lipophile Stoffe direkt in das Gehirn eindringen können.

## 1.2 Prionen-Erkrankungen

### 1.2.1 Entstehung von Prionen-Erkrankungen

Der spätere Nobelpreisträger Prusiner prägte bereits 1982 den Begriff "Prion", der sich von **proteinaceous infectious particle** ableitet<sup>[73]</sup>. Im Gegensatz zu den klassischen Erregern wie Bakterien und Viren sind Prionen sowohl gegen Ethanol, Formaldehyd und Wasserstoffperoxid als auch gegen UV- und ionisierende Strahlung resistent<sup>[74], [75]</sup>. Sie stellen eine neue



**Abbildung 2** Strukturen von PrP<sup>c</sup> (rechts) und PrP<sup>Sc</sup> (links) nach [77]

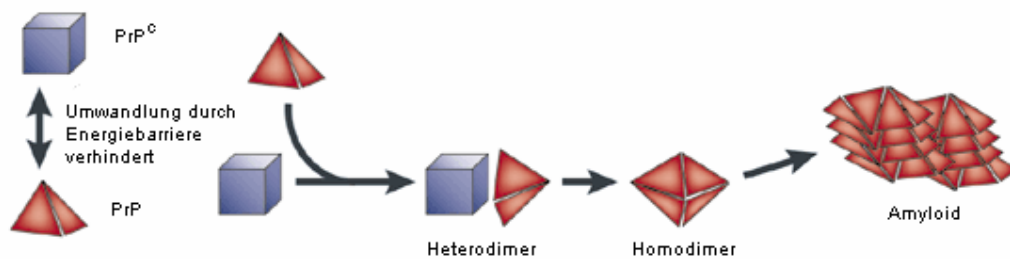
Klasse von infektiösen Erregern dar, da es sich ausschließlich um Proteine handelt, die keinerlei Nucleinsäureanteil aufweisen<sup>[76]</sup>.

Beim Prionenprotein wird in eine zelluläre PrP<sup>c</sup> und eine pathogene Form PrP<sup>Sc</sup> (Scrapie-Form) unterschieden. Beide weisen die gleiche Aminosäuresequenz auf, sie unterscheiden sich aber in ihrer Sekundär-Struktur. PrP<sup>c</sup> ist vorwiegend aus  $\alpha$ -Helices aufgebaut und

ist in unpolaren Lösungsmitteln löslich, dagegen ist PrP<sup>Sc</sup> schwerlöslich und weist einen hohen  $\beta$ -Faltblatt-Anteil auf<sup>[78]</sup>. Durch diese Eigenschaften bildet PrP<sup>Sc</sup>  $\beta$ -Peptidfibrillen, die sich als Plaques im Nervengewebe ablagern. Die zelluläre Form ist ein membrangebundenes Peptid mit noch ungeklärter Funktion; es wird hauptsächlich in Neuronen gebildet und über ein Glycosylphosphatidylinositol-Anker (GPI-Anker) an der äußeren Zellmembran befestigt<sup>[79]</sup>. Vermutlich spielt es bei der Signalübertragung eine Rolle<sup>[80]</sup> oder kann wegen seiner Bindungsstelle für Kupfer-Ionen als Superoxid-Dismutase fungieren und damit die Resistenz gegenüber oxidativen Stress erhöhen<sup>[81], [82]</sup>. Die Metabolisierung des Prionenproteins erfolgt durch Proteinase K, welche die zelluläre Form (PrP<sup>c</sup>) vollständig zerlegt. Im Gegensatz dazu kann vom aggregierten PrP<sup>Sc</sup> nur eine kurze terminale Kette von 68 Aminosäuren abgebaut werden, da durch die Zusammenlagerung der Angriff des Enzyms behindert wird<sup>[83]</sup>. Das dabei erhaltene Restprotein ist ebenso wie das PrP<sup>Sc</sup> auch infektiös und wird als PrP 27-30 bezeichnet<sup>[84], [85]</sup>. Die Bildung von PrP<sup>Sc</sup> erfolgt durch eine Konformationsänderung aus dem PrP<sup>c</sup>, bei der ein Teil der  $\alpha$ -Helices in  $\beta$ -Faltblatt-Strukturen umgefaltet werden<sup>[86]</sup>. Bei transgenen Mäusen, die kein Prionenprotein produzieren, kann keine Vermehrung der Prionen erfolgen<sup>[87], [88]</sup>. Wie es genau zur Umwandlung der zellulären

in die pathogene Form kommt, konnte in den letzten zwei Jahrzehnten trotz intensiver Forschung nicht eindeutig geklärt werden. Zwei weit verbreitete Modelle (Abb. 3) erklären die Umlagerung durch einen Template Effekte des PrP<sup>Sc</sup> bzw. dessen aggregierter Form. Beim “Refolding“-Modell bilden PrP<sup>Sc</sup> und PrP<sup>C</sup> ein Assoziat (Heterodimer), wobei eine Änderung der Konformation der zellulären Form hervorgerufen wird. Diese Umwandlung ist normalerweise durch eine hohe Energiebarriere behindert, so dass eine spontane Isomerisierung nicht möglich ist. Das gebildete Homodimer dissoziiert und führt zur Freisetzung von zwei PrP<sup>Sc</sup>, welche weitere Umlagerungen induzieren oder unter Bildung von Plaques aggregieren.

### Refolding-Modell



### Seeding-Modell

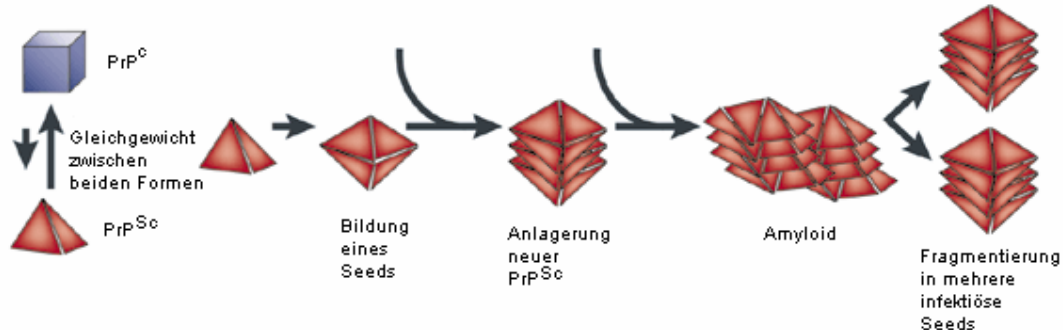


Abbildung 3 Umwandlung von PrP<sup>C</sup> in PrP<sup>Sc</sup> nach [89]

Beim “Seeding“-Modell wird von einem Gleichgewicht zwischen beiden Formen ausgegangen, welches auf der Seite von PrP<sup>C</sup> liegt. Nur wenn mehrere PrP<sup>Sc</sup> aggregieren und ein so genanntes Seed bilden, kann diese Isoform stabilisiert werden. Durch weitere Anlagerung von PrP<sup>Sc</sup> wachsen Amyloide heran, die in mehrere Seeds fragmentieren können<sup>[90]</sup>. Dieses Modell hat gegenüber dem Heterodimer-Modell den Vorteil, dass damit auch das sporadische Auftreten von Prionen-Erkrankungen erklärt werden kann.

Darüber hinaus wird noch mindestens ein Protein X vermutet, das an der Umfaltung von PrP<sup>C</sup> mit beteiligt ist<sup>[91], [92]</sup>. Die Struktur und Funktion dieses Proteins sind noch ungeklärt, aber es wird angenommen, dass es an der C-terminalen-Helix des PrP<sup>C</sup> bindet<sup>[93]</sup>.



Durch die Bildung der amyloiden Plaques werden umliegende Nervenzellen zerstört, was zu einer schwammartigen Degeneration des Gehirns führt. Dieses Krankheitsmerkmal ist bei allen Prionen-Erkrankungen gleich. Die älteste Prionen-Erkrankung ist Scrapie beim Schaf, welche im 19. Jahrhundert zum ersten Mal in England dokumentiert wurde. Die **Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE)** beim Rind ist seit 1986 bekannt und hatte in den 90er Jahren epidemische Ausmaße angenommen. Ihre Ursache lässt sich auf die Verfütterung von kontaminiertem Tiermehl zurückführen<sup>[94]</sup>. Beim Menschen sind neben der **Creutzfeld-Jacob-Erkrankung (CJD)** auch das **Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom (GSS)**, die **Fatale Familiäre Insomnie (FFI)** und **Kuru** als Prionen-Erkrankungen bekannt. Kuru ist bei einem Stamm auf Neu Guinea aufgetreten, bei dem durch religiösen Kannibalismus die Krankheit übertragen wurde<sup>[95]</sup>. Bei der CJD wird in eine sporadische (sCJD), familiäre (fCJD), iatrogene (iCJD) und eine neue Variante (nvCJD) unterschieden<sup>[96]</sup>. Die sCJD ist mit 1-2 Fällen pro Million und Jahr eine seltene Krankheit und tritt vorwiegend ab dem 60. Lebensjahr auf<sup>[97]</sup>. Ihre Ursachen sind bislang unbekannt, jedoch kann diese sporadische Form mit der spontanen Bildung von kleinen Aggregaten nach dem bereits genannten "Seeding"-Modell erklärt werden. Die familiäre CJD, das GSS und die FFI lassen sich auf eine genetische Veränderung im Prionenprotein-Gen PRNP zurückführen<sup>[98]</sup>. Dieses Gen wird autosomal dominant weitergegeben und ist für 10-15% aller CJD-Fälle verantwortlich. Die bis zum Jahr 2000 dokumentierten 267 iatrogenen Fälle wurden durch operative Eingriffe und Verabreichung von menschlichen Hormonpräparaten verursacht<sup>[99], [100]</sup>. Die Extraktion dieser Hormone erfolgte aus den Hypophysen von Toten, von denen einer an CJD verstorben war. Auch scheint eine Übertragung der Prionen über Blut und dessen Folgeprodukte möglich zu sein, was in zwei Studien gezeigt wurde<sup>[101], [102]</sup>. Bei einem 62-jährigen Empfänger von roten Blutzellen konnten Symptome der CJD diagnostiziert werden, kurz nachdem der Spender an der Krankheit verstarb. Die nvCJD ist erst seit 1996 bekannt und scheint über den Verzehr von kontaminierten Rinderprodukten ausgelöst zu werden<sup>[103]-[105]</sup>. Das Alter der Erkrankten liegt hier mit durchschnittlich 29 Jahren sehr niedrig.

Die Übertragung der Erreger zwischen verschiedenen Tierarten ist aufgrund der Speziesbarriere nicht ohne Weiteres möglich<sup>[106]</sup>. Zum Beispiel sind keine dokumentierten Fälle bekannt, bei denen sich Menschen mit Scrapie infiziert haben. Allerdings wird angenommen, dass die BSE Epidemie durch Scrapie-Prionen ausgelöst wurde. Demnach scheint eine Übertragung der Erreger von Schafen auf Rinder möglich zu sein<sup>[107], [108]</sup>. Eine Vielzahl erkrankter Schafe wurde zu Tiermehl verarbeitet, welches als Kraftfutter in die Tierställe gelangte.



In den 80er Jahren wurde die Methode zur Herstellung von Tiermehl verändert, so dass durch kürzere Erhitzungsprozesse bei gleichzeitig niedrigeren Temperaturen die äußerst resistenten Prionen nicht ausreichend deaktiviert wurden<sup>[109]</sup>. Daher ist es denkbar, dass der Erreger in Einzelfällen die Artenbarriere überwinden konnte. Ist diese Barriere erst einmal überschritten, kann in Folge die Ausbreitung sehr viel einfacher erfolgen. So ist die Weiterverarbeitung von BSE-Kadavern der Hauptgrund für die epidemische Ausbreitung der Rinderseuche. Nachdem man dieses Problem erkannte, wurde 1989 ein Verbot der Tiermehl-Verfütterung erlassen. Durch die Inkubationszeit von 5-6 Jahren erreichte die BSE-Krise erst 1996 ihren Höhepunkt und wurde durch Massenschlachtungen und Exportverbote eingedämmt. Bei der Schlachtung sind die meisten Tiere 2-3 Jahre alt und aufgrund der langen Inkubationszeit symptomfrei, auch wenn die Erreger im Nervengewebe schon vorhanden sind. Daher sind in diesem Zeitraum Tausende von infizierten Rindern in den Handel gelangt. Aufgrund dessen wird BSE für die neue Form der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (nvCJD) verantwortlich gemacht. Darüber hinaus lassen sich diese Fälle sowohl zeitlich als auch geographisch der Rinderseuche zuordnen. Bisher sind ca. 150 Fälle von nvCJD bekannt, die besonders bei jüngeren Menschen aufgetreten ist und im Gegensatz zur sCJD über einen langsameren Krankheitsverlauf verfügt. Durch die lange Inkubationszeit von bis zu 30 Jahren ist das endgültige Ausmaß dieser Krankheit noch nicht abzusehen.

Bereits die einmalige orale Aufnahme von einem Gramm BSE-Material reicht aus, um ein Rind zu infizieren. Damit wirft sich die Frage auf, wie die Erreger vom Verdauungssystem zum zentralen Nervensystem gelangen können. Prionen reichern sich hauptsächlich im Gehirn und Rückenmark an, darüber hinaus konnten geringe Mengen auch in Lymphknoten, Milz und nicht lymphoiden Organen wie Pankreas, Hypophyse, Nebenniere und Darm nachgewiesen werden. Viele Indizien sprechen dafür, dass das lymphatische System als Ausbreitungsweg in Frage kommt<sup>[110]</sup>. Ausgangspunkt können die so genannten Peyerschen Plaques im Dünndarm sein<sup>[111]</sup>, diese sind Ansammlungen von Lymphfollikeln und stellen eine Grenze zwischen Darm und dem Lymphsystem dar. In diesen Plaques sind M-Zellen (microfold Zellen) lokalisiert, die sowohl für den Transport von Antigenen als auch von Pathogenen in das angrenzende Lymphgewebe verantwortlich sind. Ohne diese Zellen ist keine Verbreitung von Prionen möglich<sup>[112]</sup>. Die Anzahl der Peyerschen Plaques nimmt mit zunehmenden Alter ab, was erklären könnte, dass die nvCJD vorwiegend bei jungen Menschen auftritt. Haben die Prionen diese Barriere erst einmal hinter sich gelassen, können sie sich im Lymphgewebe vermehren<sup>[113], [114]</sup>. Dabei spielen dendritische Zellen<sup>[115], [116]</sup> und Lymphozyten eine wichtige Rolle; werden diese deaktiviert, kann keine Akkumulation der

Prionen stattfinden. Wie der Weitertransport ins Gehirn verläuft, ist allerdings noch weitgehend ungeklärt. Es gibt Vermutungen, dass die Erreger in sympathische Nervenbahnen eindringen und diese als Transportwege nutzen.

### 1.2.2 Hefe-Prionen

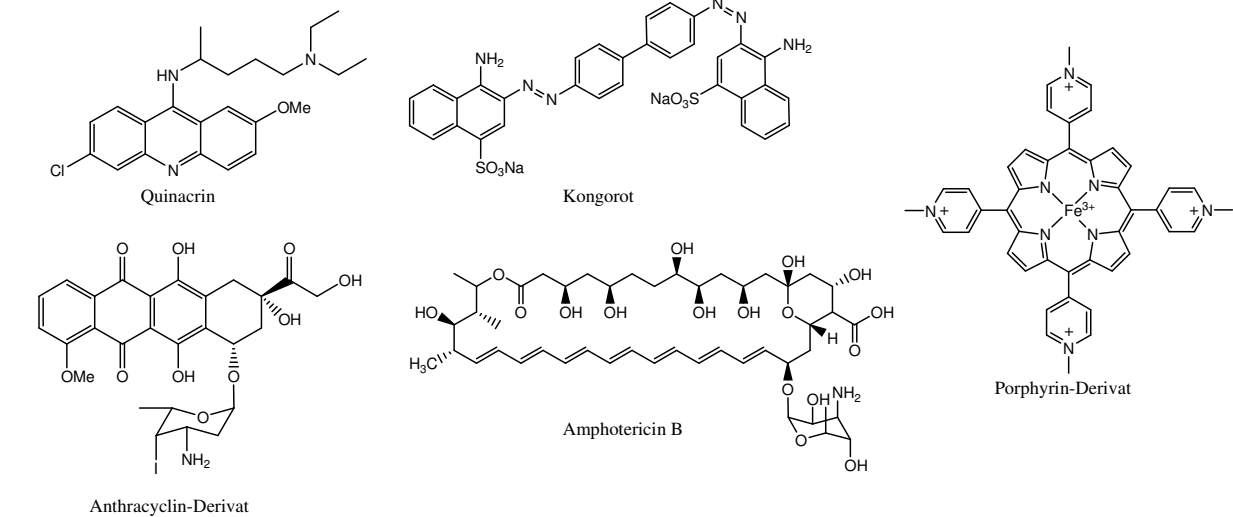
Auch bei einigen Pilzen konnte die Umwandlung von Proteinen in eine Isoform beobachtet werden. Diese Proteine unterscheiden sich zwar deutlich in der Aminosäuresequenz von tierischen Prionenproteinen, aber sie zeigen ebenso eine erhöhte Proteinase-Resistenz und schlechte Löslichkeitseigenschaften. Da diese Fehlfaltung weiter vererbt werden kann und über einen ähnlichen Mechanismus verläuft, der auch für die Umwandlung von PrP<sup>c</sup> in PrP<sup>sc</sup> angenommen wird, führte dies zu dem Konzept der Hefe-Prionen<sup>[117], [118]</sup>. Diese Pilz-Proteine können nicht wie tierische Prionen von außen in den Organismus eindringen, spielen aber trotzdem eine bedeutende Rolle beim Verständnis der Prionen-Akkumulation<sup>[119]</sup>.

### 1.2.3 Therapieansätze für Prionenerkrankungen

Die Erkrankungen werden durch die Umlagerung des zellulären Prionenproteins (PrP<sup>c</sup>) in die pathogene Form (PrP<sup>sc</sup>) verursacht. Wird diese Isomerisierung verhindert, kann die zerstörerische Wirkung des PrP<sup>sc</sup> nicht eintreten. Da PrP<sup>c</sup> im Gegensatz zur pathogenen Form einen hohen Anteil an  $\alpha$ -Helices hat, sind Verbindungen, die diese Sekundärstruktur stabilisieren können, als potentielle Anti-Prionen-Verbindungen von Interesse<sup>[96]</sup>.

Untersuchungen an Mäusen zeigen, dass das Prionenprotein entbehrlich bzw. seine Funktion durch andere Mechanismen kompensiert werden kann. Damit lässt sich eine Vermehrung von PrP<sup>sc</sup> durch Blockierung der PrP<sup>c</sup> Synthese verhindern. Dies kann durch Antigene bewirkt werden, die eine Veränderung am PrP-Gen vornehmen.

Die Isomerisierung von PrP<sup>c</sup> wird durch PrP<sup>sc</sup> autokatalytisch initiiert, darüber hinaus ist vermutlich auch ein Protein X an der Umwandlung beteiligt. Verbindungen die diese Bindungsstellen blockieren, können die Bildung eines Assoziates und damit die Ausbreitung der Prionen verhindern<sup>[120]</sup>. Dieser Effekt konnte schon von verschiedenen Verbindungen (Abb. 4) wie Kongorot<sup>[121]</sup>, Amphotericin B<sup>[122]</sup>, Acridine<sup>[123]</sup>, Anthracycline<sup>[124]</sup>, Porphyrine<sup>[125]</sup> und  $\beta$ -sheet-breaker-Peptide<sup>[126]</sup> in infizierten Zellen beobachtet werden. Besonders das Anti-Malaria-Mittel Quinacrin galt als hoffnungsvolles Medikament im Einsatz gegen die CJD-Erkrankung, da es in der Lage ist die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden<sup>[127]</sup>. Leider konnte dieser Effekt bei klinischen Studien nicht nachgewiesen werden<sup>[128]</sup>.



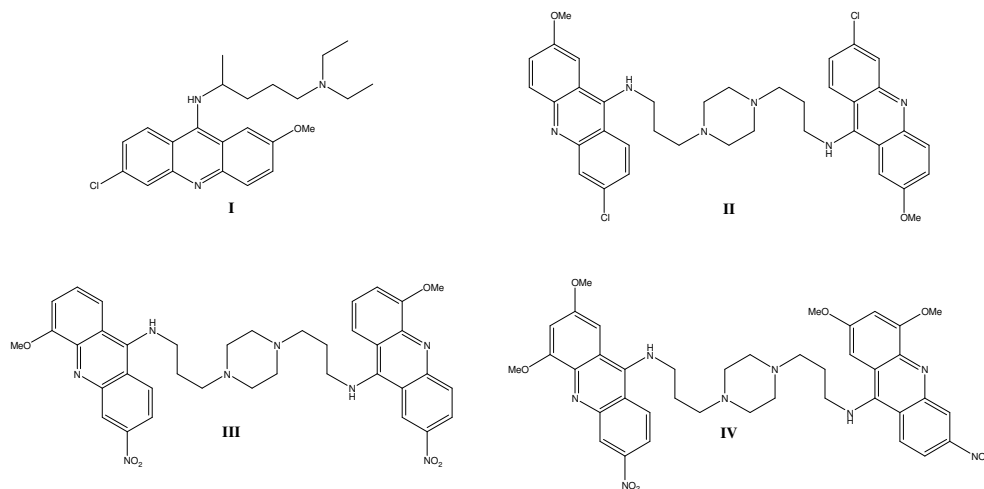
**Abbildung 4** Anti-Prionen-aktive-Verbindungen

Nimmt man Bezug auf das “Seeding“-Modell, bei dem von einem Gleichgewicht zwischen PrP<sup>C</sup> und PrP<sup>Sc</sup> ausgegangen wird, sind solche Verbindungen auch in der Lage Prionenprotein-Aggregate aufzulösen. Wird ein PrP<sup>Sc</sup> in ein PrP<sup>C</sup> umgewandelt, kann durch Blockierung der Bindungsstellen von PrP<sup>Sc</sup> oder Protein X keine Umlagerung in die pathogene Form erfolgen.

### 1.3 Zielstellung

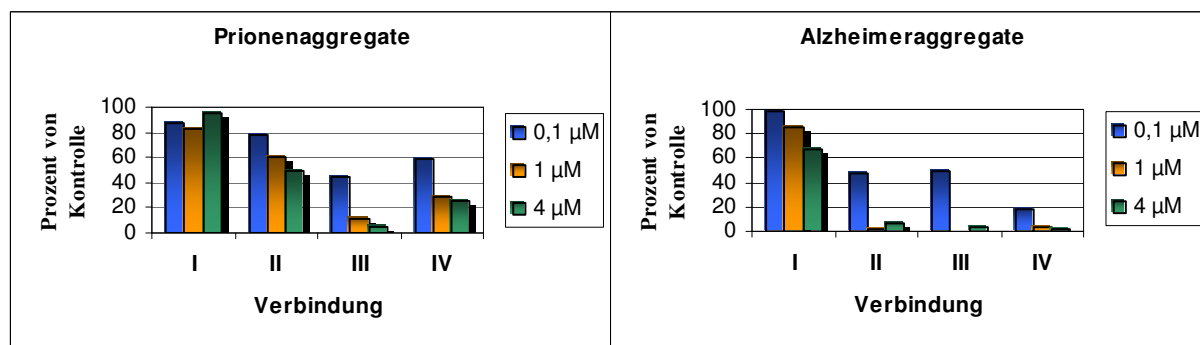
In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Verbindungen hinsichtlich ihrer Anti-Prionen-Aktivität untersucht, wodurch eine ganze Reihe aktiver Substanzen identifiziert werden konnten. Am hoffnungsvollsten schien die Entdeckung, dass das bekannte Anti-Malaria-Mittel Quinacrin (Verbindung I, Abb. 5) in infizierten Neuroblastom-Zellreihen die Anpolymerisation von PrP<sup>C</sup> an bestehende Peptidfibrillen verhindern kann und auch in der Lage ist PrP<sup>Sc</sup>-Aggregate aufzulösen<sup>[129], [130]</sup>. Darüber hinaus konnte von ZAHN et al. durch NMR-Spektroskopie die Bindungsstelle von Quinacrin lokalisiert werden, welche sich an der C-terminalen Helix des Prionenproteins befindet<sup>[131]</sup>. Vermutlich ist diese Position auch ein Angriffspunkt des Protein X, welches als hypothetischer Faktor eine wichtige Rolle bei der Umfaltung des PrP<sup>C</sup> spielen soll. Spätere Untersuchungen von BARRET et al. zeigten aber, dass Quinacrin in anderen Zellreihen und auch Hirngewebe von CJD-Erkrankten keinerlei Einfluss auf die Proteinase K Resistenz hat und damit Fibrillen nicht disaggregieren kann<sup>[132]</sup>. Auch in klinischen Studien konnten keine positiven Ergebnisse bei CJD-Patienten beobachtet werden<sup>[128]</sup>. PRUSINER et al. untersuchten 2003 dimere Acridin-Verbindungen, die über einen Spacer verknüpft sind, dabei konnten sie eine Abhängigkeit der Aktivität von der Spacerlänge

nachweisen<sup>[133]</sup>. Die Verbindung **II** (Abb. 5) war im Vergleich zu Quinacrin **I** zehnfach aktiver.



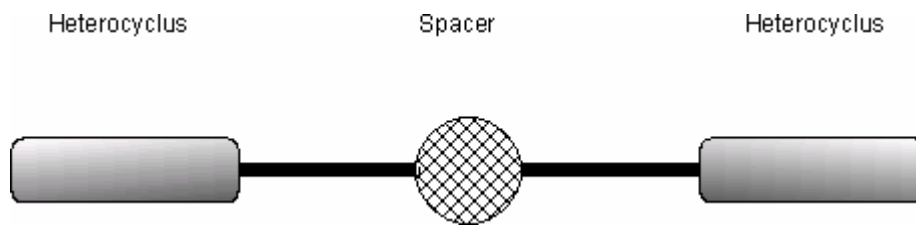
**Abbildung 5** Struktur von Quinacrin und dimeren Acridin-Verbindungen

In der dieser Dissertation vorausgegangenen Diplomarbeit<sup>[134]</sup> wurde die Aktivität der Quinacrin- und der über Spacer verknüpften dimeren Acridin-Derivate in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster des Acridin-Rings untersucht. In unserem Testsystem, das auf einer FACS-Analyse beruht, konnten wir nachweisen, dass Quinacrin und dessen Derivate keinerlei Aktivität bezüglich der Disaggregation der Fibrillen aufweist. Dagegen sind einige dimere Verbindungen in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in der Lage diese Aggregate aufzulösen. Die Verbindung **III** (Abb. 5) zeigte bei den Prionen-Peptidfibrillen eine vielfach höhere Aktivität als die von Prusiner untersuchten Strukturen (Abb. 6). Dieses Testsystem wurde auch für Alzheimer-Fibrillen verwendet, wobei auch ein deutlicher Effekt festgestellt werden konnte. Die größte Aktivität wurde bei Verbindung **IV** (Abb. 5) gefunden.



**Abbildung 6** Ergebnisse der FACS-Analyse von Verbindung **I-IV** auf Prionen- und Alzheimer-Aggregate im Bereich von 0.1-4.0 μM

Aufbauend auf diesen Ergebnissen sollten weitere Strukturen dieses Verbindungstyps synthetisiert werden. Im Allgemeinen ist dieser aus zwei Heterocyclen aufgebaut, die über einen funktionalisierten Spacer verknüpft sind (Abb. 7).



**Abbildung 7** Aufbauprinzip der Zielverbindungen

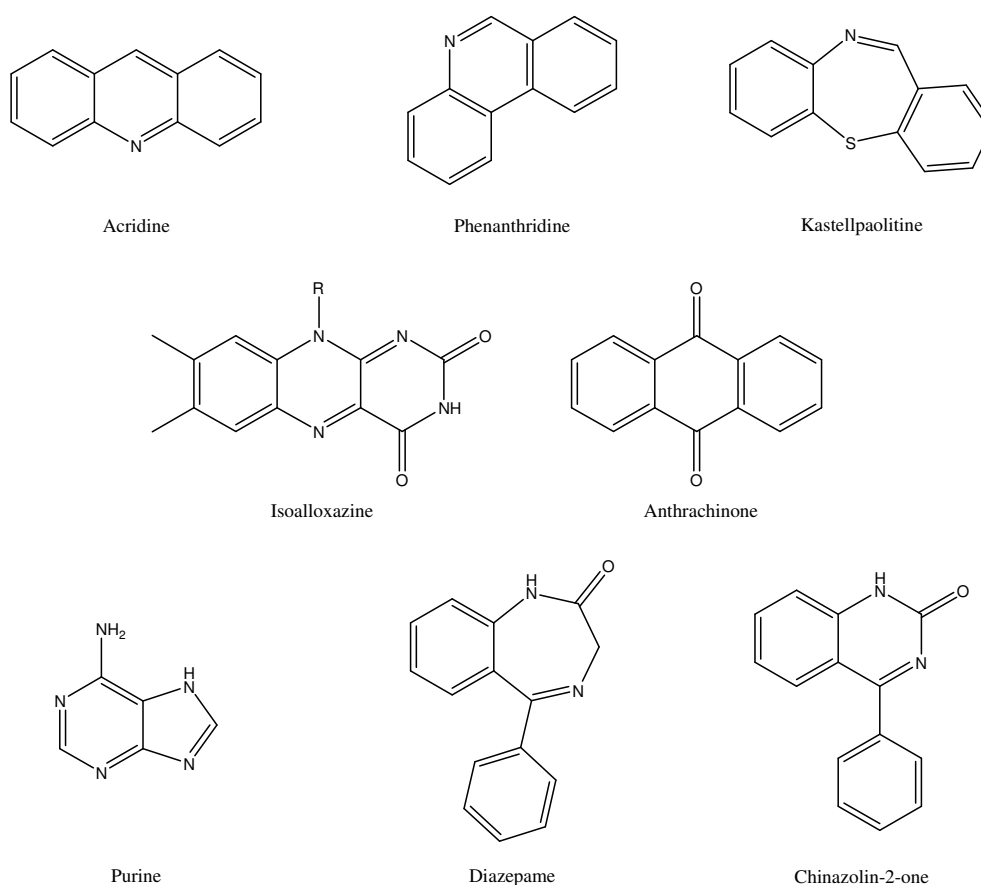
Um den Einfluss der Struktur auf die Anti-Prionen- und Anti-Alzheimer-Aktivität zu untersuchen, wurden in dieser Arbeit folgende Parameter variiert:

- Variation des Heterocyclus
- Austausch des Heterocyclus gegen unpolare sperrige Reste
- Änderung der Spacerlänge
- Einführung polarer oder unpolarer Gruppen im Spacerteil
- Variation des zentralen Heterocyclus
- Änderung der Verknüpfungsarten.
- Erweiterung des Konzepts auf trimere Verbindungen

## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Variation des Heterocyclus

Für die Synthese neuer Anti-Prionen und Anti-Alzheimer aktiver Verbindungen wurde aufbauend auf den Ergebnissen der Acridin-Derivate hauptsächlich die Klasse der tricyclischen Heteroaromaten untersucht. Darüber hinaus wurden auch bicyclische Systeme verwendet, die bereits pharmazeutisch eingesetzt werden. In Abb. 8 sind die verwendeten Heterocyclus dargestellt.



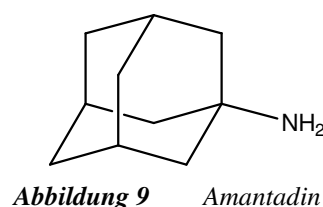
**Abbildung 8** verwendete Heterocyclus

Neben den Acridin-Verbindungen wurde sowohl bei monomeren Phenanthridinen als auch bei Kastellpaolitinen in einem Hefe-Prionen-Modell eine hohe Aktivität nachgewiesen<sup>[135]</sup>, die durch die Synthese dimerer Verbindungen noch gesteigert werden kann. Aus dem Bereich der in der Natur vorkommenden Heterocyclen wurden Purine, Anthrachinone und Isoalloxazine ausgewählt. Purine sind in Form von Nucleinsäuren am Aufbau der DNA beteiligt. Anthrachinone treten als Blattfarbstoffe auf und besitzen entzündungshemmende

und schmerzlindernde Eigenschaften<sup>[136]</sup>. Das Isoalloxazin-System spielt in Form des Riboflavins (Vitamin B2) sowohl bei Oxidations- und Reduktionsprozessen als auch bei der Metabolisierung von Proteinen, Kohlenhydraten und Fetten eine wichtige Rolle<sup>[137]</sup>.

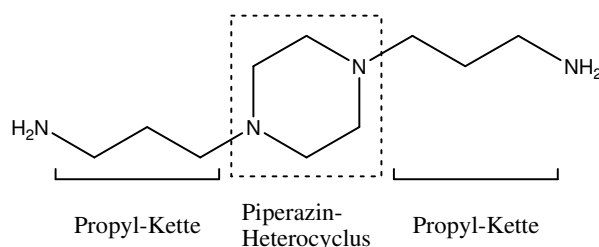
Die Verbindungskategorie der Diazepame wird in der Medizin als Psychopharmaka und Muskelrelaxans eingesetzt<sup>[138]</sup>. Diese Verbindungen sind in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, was für die Behandlung von Alzheimer und Prionenerkrankungen von großer Bedeutung ist. Die nah verwandten Chinazolin-2-one wirken entzündungshemmend und gehören zur Klasse der "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs" (NSAIDs)<sup>[139], [140]</sup>. Daher werden ihnen in Bezug auf die Alzheimer-Erkrankung protektive Eigenschaften zugeschrieben.

In einem weiteren Abschnitt ist der Acridin-Heterocyclus durch Adamantan ersetzt worden. Dieses gehört zwar nicht zur Klasse der aromatischen Heterocyclusen, wurde aber aufgrund der pharmazeutischen Bedeutung von 1-Aminoadamantan (Amantadin) (Abb. 9) bei der Behandlung von Parkinson<sup>[141]</sup> eingesetzt; darüber hinaus findet es als antivirales Medikament gegen Influenza-Viren<sup>[142]</sup> Verwendung.



## 2.2 Variation des Spacers

Die Aktivität der Bisacridine ist in hohem Maße vom eingesetzten Spacer abhängig. Daher wurden ausgehend vom 1,4-Bis-(3-aminopropyl)piperazin (Abb. 10) systematische Variationen durchgeführt. Der Spacer ist aus einem Piperazin-Ring aufgebaut, der in 1,4-Position mit zwei Aminopropyl-Resten verknüpft ist. Damit ein Vergleich der Aktivitäten möglich ist, wurde bei allen modifizierten Spacern das 6-Chlor-2-methoxyacridin als aromatischer Heterocyclus eingesetzt.



**Abbildung 10** Spacer-Grundstruktur

Als Zentraleinheit wurde neben Piperazin auch Homopiperazin, 6-Fluorhomopiperazin und 5,5-Diethylbarbitursäure verwendet, die sich sowohl hinsichtlich ihrer Polaritätseigenschaften als auch in ihren Konformationen unterscheiden.

Zunächst wurde die Länge des Spacers durch Anknüpfung unterschiedlicher Alkyl-Gruppen im Bereich von 2-5 Kohlenstoffatomen variiert, wodurch die in Abb. 11 dargestellten Zielstrukturen **I** vom Piperazin und **II** von 5,5-Diethylbarbitursäure erhalten wurden.

Eine weitere Modifizierung des Spacers erfolgte durch Substitution der Aminopropyl-Seitenkette gegen Aminosäuren, welche über eine Peptidbindung mit dem Heterocyclus verknüpft sind. Aminosäuren stellen eine interessante Alternative zu den Alkylketten dar, da sie über ein stereogenes Zentrum mit einer variablen Seitenkette verfügen. Dabei wird durch die Verwendung von  $\alpha$ -Aminosäuren die  $C_2$ -Ketten-Derivate des Piperazins **III**, Homopiperazins **IV** und 6-Fluorhomopiperazins **V** erhalten. Alternativ dazu können aus den  $\beta$ -Aminosäuren die Verbindungen **VI-VIII** synthetisiert werden.

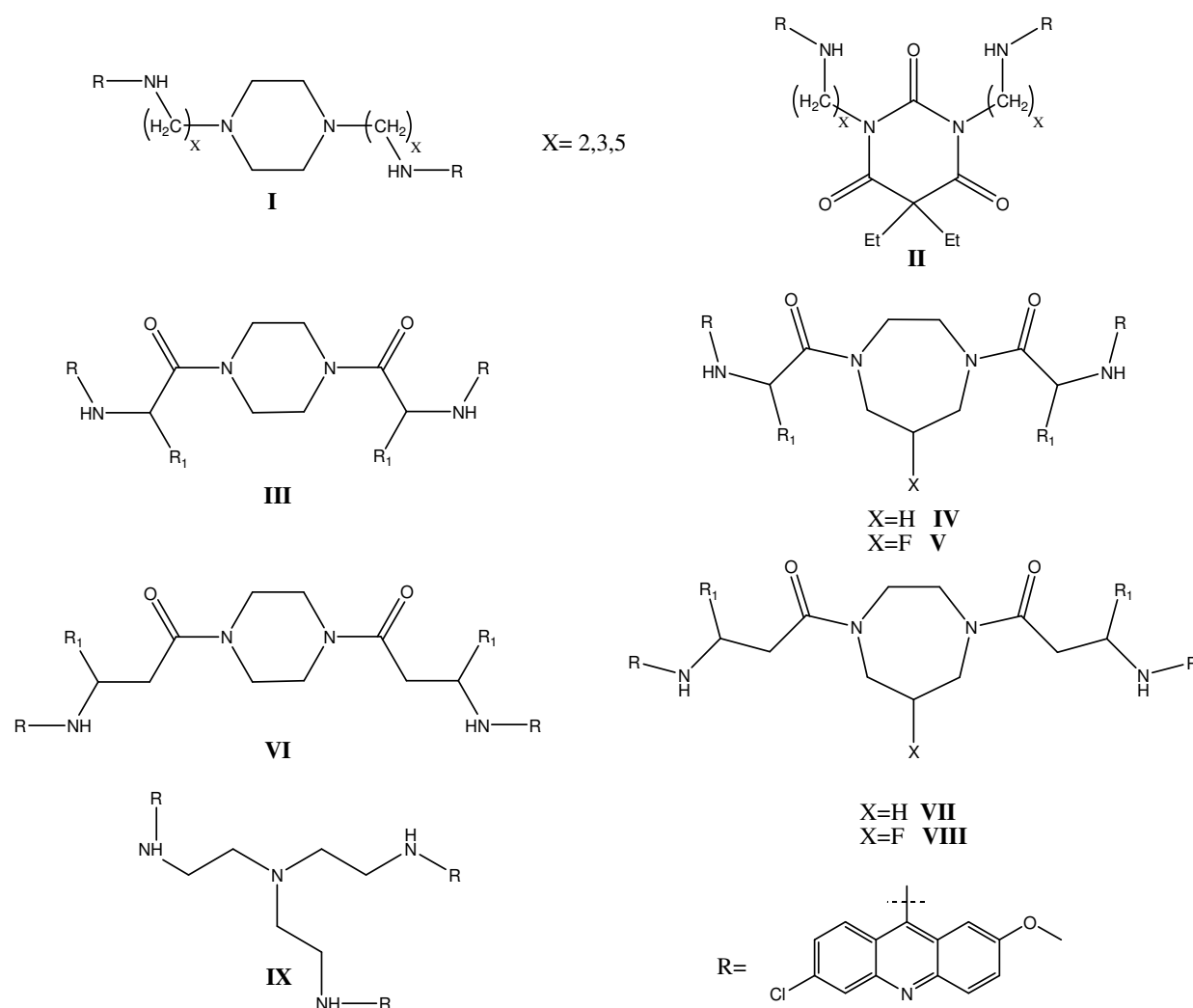


Abbildung 11 Spacer-Strukturen

Der Unterschied in der Aktivität der Monoacridin-Verbindungen (z. B. Quinacrin) und der dimeren Verbindungen in Bezug auf die Aggregation von Prionen-Peptidfibrillen beträgt eine Zehnerpotenz<sup>[133]</sup>. Daher könnte man vermuten, dass die Aktivität mit der Anzahl der



Acridin-Substituenten steigt. Um höher substituierte Verbindungen zu erhalten, müssen dementsprechend auch mehr Bindungsstellen am Spacer zur Verfügung stehen. Den einfachsten Vertreter stellt dafür das Tris-(2-aminoethyl)amin dar, mit dem die Synthese einer trimeren Verbindung **IX** durchgeführt wurde.

## 2.3 Synthese gespaceter Bis-Acridine

Die Darstellung der Acridine erfolgt ausgehend von den N-Phenylanthranilsäuren **I**, die durch Reaktion mit Phosphoroxychlorid in die 9-Chloracridine **II** überführt werden. Durch eine anschließende Substitution mit 1,4-Bis-(3-aminopropyl)piperazin werden die Zielverbindungen **III** erhalten (Abb. 12).

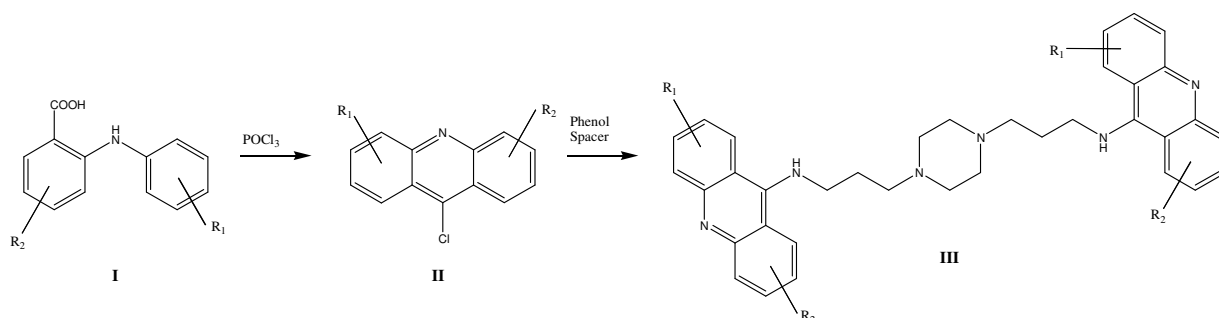


Abbildung 12 Darstellung der gespacerten Bisacridine

### 2.3.1 Synthese der N-Phenylanthranilsäuren

Für die Synthese der N-Phenylanthranilsäuren ist die Knüpfung einer C-N-Bindung an einem aromatischen System notwendig, welche bis in die 90er Jahre nur über die Kupfer katalysierte ULLMANN-JOURDAN-Kupplung möglich war (Abb. 13).

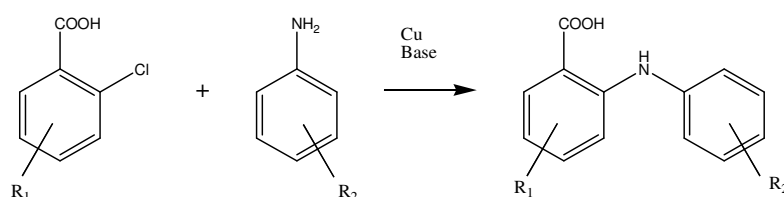
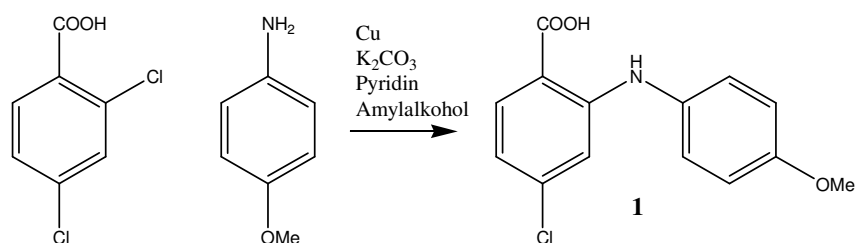


Abbildung 13 ULLMANN-JOURDAN-Kupplung zur Darstellung von N-Phenylanthranilsäuren

Diese Reaktion wird bei sehr hohen Temperaturen durchgeführt und läuft über radikalische Zwischenstufen. Dadurch sind eine Reihe von Nebenreaktionen<sup>[143], [144]</sup> möglich, die die Aufreinigung erschweren und die Ausbeuten verringern. Darüber hinaus werden unter diesen Reaktionsbedingungen nicht alle funktionellen Gruppen toleriert: Nur elektronenreiche Aniline und elektronenarme 2-Chlorbenzoesäuren lassen sich in akzeptablen Ausbeuten von ca. 50% kuppeln. Die Synthese von Fluor-substituierten Verbindungen konnte bei unseren vorangegangenen Untersuchungen auf diese Weise nicht erfolgen<sup>[145]</sup>, da im Wesentlichen die

Reaktionen nicht ablaufen. In der Literatur wird eine Reihe von Variationen beschrieben, um die Reaktionsführung zu verbessern und die Ausbeuten zu erhöhen. Neben unterschiedlichen Kupferquellen wie Kupferspäne, Bronze<sup>[146]</sup>, Cu<sub>2</sub>O<sup>[147]</sup>, CuI<sup>[148]</sup>, CuO<sup>[149]</sup> und Cu(ac)<sub>2</sub><sup>[150]</sup> werden auch verschiedene Lösungsmittel wie Wasser<sup>[151]</sup>, DMF<sup>[152]</sup>, Amylalkohol<sup>[153]</sup>, Nitrobenzol<sup>[154]</sup>, Diglyme<sup>[155]</sup>, Methoxyethanol<sup>[147]</sup> und Butan-2,3-diol<sup>[156]</sup> verwendet. Ebenso werden auch unterschiedliche Basen wie Ethylmorpholin<sup>[150]</sup>, Trikaliumphosphat<sup>[157]</sup> und Kaliumcarbonat<sup>[158]</sup> eingesetzt und der Einfluss von Cokatalysatoren wie Pyridin<sup>[158]</sup> und Kaliumiodid<sup>[159]</sup> diskutiert.

Für die Synthese von Verbindung **1** hat sich die Verwendung von 3% Kupfer und 15% Pyridin als günstig erwiesen, damit konnte diese in 50% Ausbeute erhalten werden.



**Abbildung 14** ULLMANN-JOURDAN-Kupplung von 2,4-Dichlorbenzoesäure mit *p*-Anisidin

Im IR-Spektrum dieser Verbindungen sind jeweils die Banden für die N-H-Valenzschwingung bei  $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$  und die C=O-Valenzschwingung der Carbonsäure-Funktion bei  $\nu = 1669 \text{ cm}^{-1}$  charakteristisch. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist das zur Carboxyl-Gruppe benachbarte Proton mit  $\delta = 7.47 \text{ ppm}$  am weitesten zu tieferem Feld verschoben und spaltet durch die Kopplung mit H(5) in ein Dublett ( $^3J_{H,H} = 8.3 \text{ Hz}$ ) auf. Die Protonen H(2') und H(6') bei  $\delta = 7.18\text{-}7.20 \text{ ppm}$  bzw. H(3') und H(5') bei  $\delta = 6.97\text{-}6.99 \text{ ppm}$  sind chemisch aber nicht magnetisch äquivalent, dadurch bilden sie ein AA'XX'-System höherer Ordnung. Die Methoxy-Gruppe ist bei  $\delta = 3.80 \text{ ppm}$  als Singulett zu beobachten. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ist das Signal der Carbonsäure-Gruppe mit  $\delta = 169.1 \text{ ppm}$  am weitesten zu tieferem Feld verschoben. Das Maximum der Absorption liegt im UV-vis-Spektrum bei 245 nm ( $\log \epsilon = 4.29$ ). Im ESI-MS-Spektrum beobachtet man das [M+H]<sup>+</sup>-Signal bei 276.2 für das <sup>35</sup>Cl-Isotop und bei 278.2 für das <sup>37</sup>Cl-Isotop im Verhältnis 3:1.

Seit den 90er Jahren hat sich eine weitere Methode zur Knüpfung von C-N-Bindungen bei aromatischen Systemen etabliert. Durch die Arbeiten von BUCHWALD und HARTWIG konnten Katalysatorsysteme auf der Grundlage von Palladium entwickelt werden, die hoch selektiv sind und die Reaktionen unter milden Bedingungen ermöglichen<sup>[160], [161]</sup>. Die Reaktion ist in einem hohen Maß abhängig vom gewählten Liganden, besonders die Bisphosphin-Liganden BINAP, DPPF und DPEPhos sind für die BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung geeignet. Als

Palladiumquelle kommen  $\text{Pd}(\text{DBA})_2$  und  $\text{Pd}(\text{ac})_2$  in Frage. Häufig wird  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  als Base zugegeben. Diese ist in org. Lösungsmitteln gut löslich, hat aber den Nachteil, dass sie für einige funktionelle Gruppen unverträglich ist. Neben Umesterungen wurde auch die Bildung von Amiden beobachtet<sup>[162]</sup>. Zur Vermeidung dieser Nebenreaktionen bewährte sich die Verwendung von  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , zumal dieses Salz eine recht hohe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln besitzt. Sowohl BUCHWALD als auch HARTWIG haben den Katalysezyklus untersucht, eine Zusammenfassung dieser Untersuchung ist in Abb. 15 dargestellt.

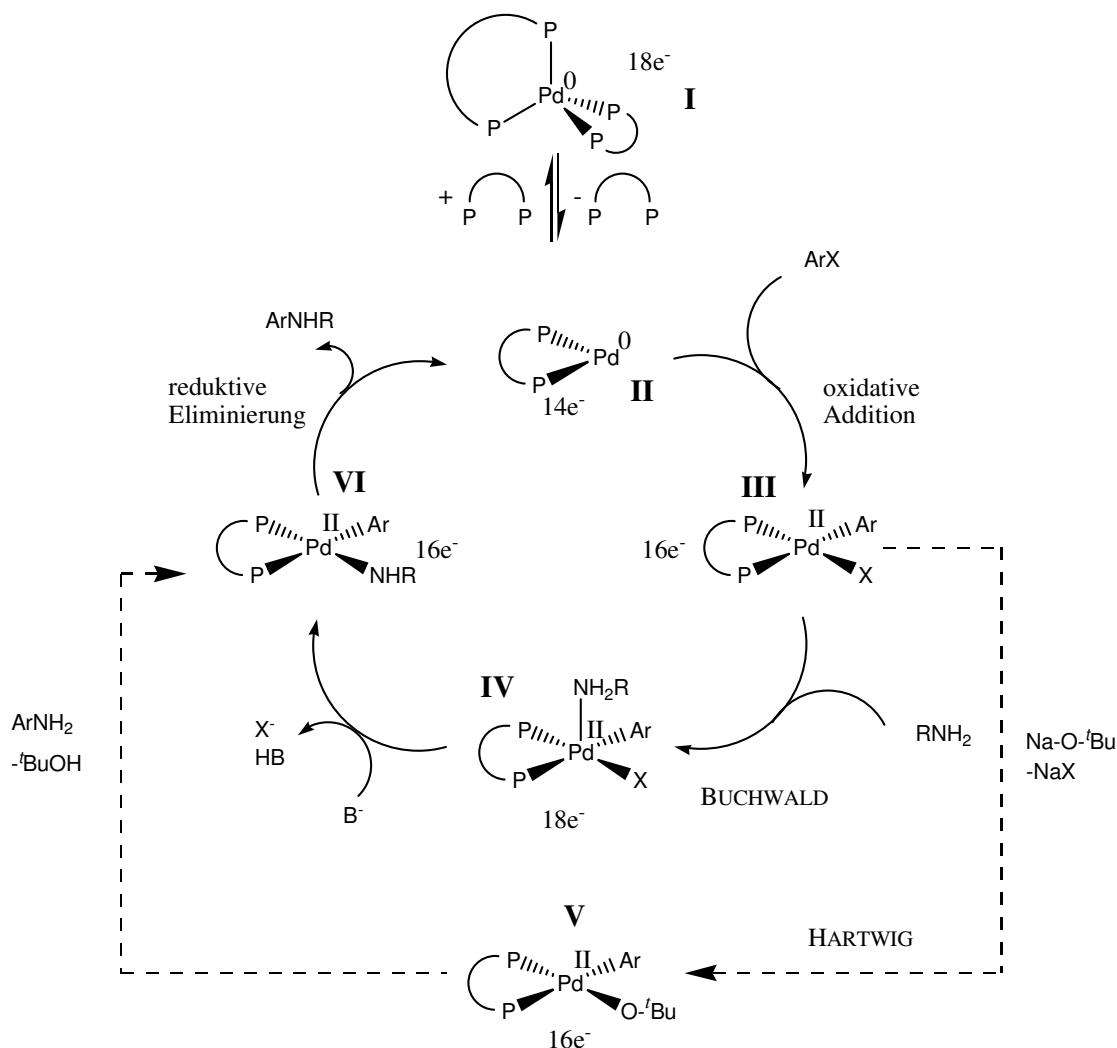
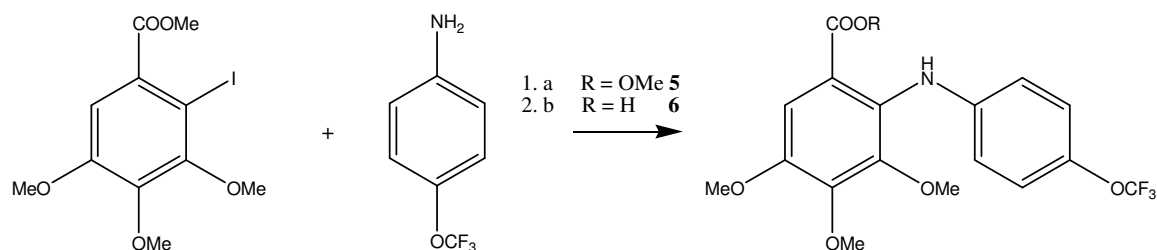


Abbildung 15 Katalysezyklus der BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung verändert nach [163] und [164]

Die katalytisch wirksame Spezies ist der Pd(0)-Komplex mit einem Bisphosphin-Liganden **II**, welcher durch Abspaltung eines Phosphin-Liganden aus dem tetraedrischen Palladium-Komplex **I** gebildet wird. An dieser Verbindung findet die oxidative Addition des Arylhalogenids statt. Dabei wird, unter Erhöhung der Koordinations- und Oxidationszahl um zwei, der quadratisch planare Komplex **III** gebildet. An dieser Stelle trennen sich beide Mechanismen. HARTWIG postuliert eine Koordination der Base am Komplex und einen anschließenden Ligandenaustausch mit dem Amin. Obwohl einige Palladium-Komplexe mit

einem Carbonat als Ligand bekannt sind<sup>[165],[166]</sup> ist diese Route jedoch für  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  untauglich. Der alternative Weg von BUCHWALD legt zuerst die Koordination des Amins unter Bildung eines quadratisch pyramidalen Komplexes **IV** zugrunde, der anschließend durch den Angriff der Base in den Komplex **VI** überführt wird. Hierbei ist keine Koordination der Base am Palladium-Komplex notwendig und dadurch auch für schlecht koordinierende Basen wie  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  sinnvoll.

Für die BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung sind die 2-Chlorbenzoesäure-Derivate ungeeignet, da mit ihnen keine Reaktion beobachtet wird. Dieses lässt sich mit der geringen Neigung der Chlorverbindungen zur oxidativen Addition erklären. Brom- oder Iod-Verbindungen gehen schneller oxidative Additionen ein und sind deshalb für die Reaktion besser geeignet, wobei die Iod-Derivate höhere Ausbeuten liefern. In der vorangegangenen Diplomarbeit<sup>[134]</sup> konnte das System  $\text{Pd}(\text{ac})_2/\text{DPEPhos}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$  zur Kupplung von 2-Iodbenzoesäuremethylestern mit Anilinen zu den entsprechenden N-Phenylantranilsäureestern als ausgezeichnete Möglichkeit identifiziert werden. Unter diesen Bedingungen können Ausbeuten von z. T. über 96% erreicht werden und auch Fluor-substituierte Verbindungen sind zugänglich<sup>[145]</sup>. Der Umweg über den Ester ist notwendig, um eine hinreichende Löslichkeit im Reaktionsmedium zu gewährleisten. Durch anschließende basische Verseifung können die N-Phenylantranilsäuren nahezu quantitativ erhalten werden. In der vorliegenden Arbeit wurde mit der palladiumkatalysierten BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung die Verbindung **5** ausgehend von 2-Iod-3,4,5-trimethoxybenzoesäuremethylester **4** und 4-(Trifluormethoxy)anilin synthetisiert und anschließend zur Verbindung **6** verseift (Abb. 16).



a) 2 mol%  $\text{Pd}(\text{Ac})_2$ , 4 mol% DPEPhos,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , Toluol,  $100^\circ\text{C}$ , 48 h  
b)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , Aceton

**Abbildung 16** Buchwald-Hartwig-Aminierung zur Darstellung von **5** und anschließende Verseifung zur Antranilsäure **6**

Im IR-Spektrum ist die für Methoxy-Substituenten charakteristische Bande für **5** bei  $\nu = 2840 \text{ cm}^{-1}$  und **6** bei  $\nu = 2837 \text{ cm}^{-1}$  zu beobachten. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist das zur Carboxylgruppe benachbarte Proton mit  $\delta = 7.28 \text{ ppm}$  für **5** bzw.  $\delta = 7.26 \text{ ppm}$  für **6** am weitesten zu tieferem Feld verschoben. Das Signal des Methylesters findet man im  $^1\text{H-NMR}$ -

Spektrum bei  $\delta = 3.97$  ppm bzw. im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei  $\delta = 52.1$  ppm. Nach der Verseifung können in diesen Bereichen keine Signale mehr detektiert werden. Die Trifluormethoxy-Gruppe kann bei beiden Verbindungen im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum bei  $\delta = -58.7$  ppm beobachtet werden. Für die Ester-Verbindung **5** wird im MS-Spektrum bei  $m/z = 401$  der Molpeak detektiert, der auch gleichzeitig dem Basispeak entspricht. Für das Carbonsäure-Derivat **6** wird im ESI-MS-Spektrum bei  $m/z = 386.3$  das Carboxylat-Ion detektiert.

Da nur der unsubstituierte 2-Iodbenzoesäuremethylester kommerziell erhältlich ist, musste das Trimethoxy-Derivat **4** synthetisiert werden. Diese Verbindung kann in einer kurzen Synthesesequenz ausgehend von 3,4,5-Trimethoxybenzoesäuremethylester erhalten werden (Abb. 17).

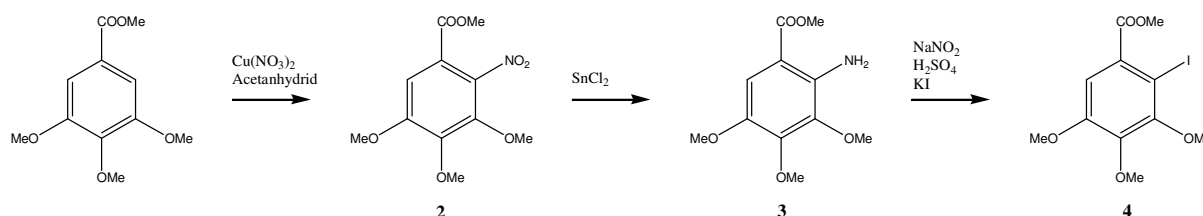


Abbildung 17 Synthese von 2-Iod-3,4,5-trimethoxybenzoesäuremethylester **4**

Zunächst wird mit Kupfer(II)-nitrat und Acetanhydrid die entsprechende Nitroverbindung dargestellt<sup>[167]</sup>. Anschließend erfolgt die Reduktion zur Amino-Verbindung mit Zinn(II)-chlorid und Salzsäure<sup>[168]</sup>, welche durch eine Sandmeyer-Reaktion<sup>[169]</sup> in die Zielverbindung umgewandelt wird. Die sauren wässrigen Bedingungen stellen kein Problem für die Ester-Funktion dar, da die Reaktionszeiten kurz gehalten werden.

### 2.3.2 Synthese der 9-Chloracridine

Für die Synthese der 9-Chloracridine sind ausgehend von den N-Phenylanthranilsäuren zwei Wege möglich (Abb. 18). Die erste Variante verläuft über zwei Stufen, wobei zunächst durch Kondensation das Acridon erzeugt wird, welches anschließend mit Thionylchlorid oder Phosphoroxychlorid in das entsprechende 9-Chloracridin umgewandelt wird<sup>[170]</sup>. Bei der zweiten Variante werden beide Reaktionen in einem Schritt mit Phosphoroxychlorid durchgeführt<sup>[171], [172]</sup>.

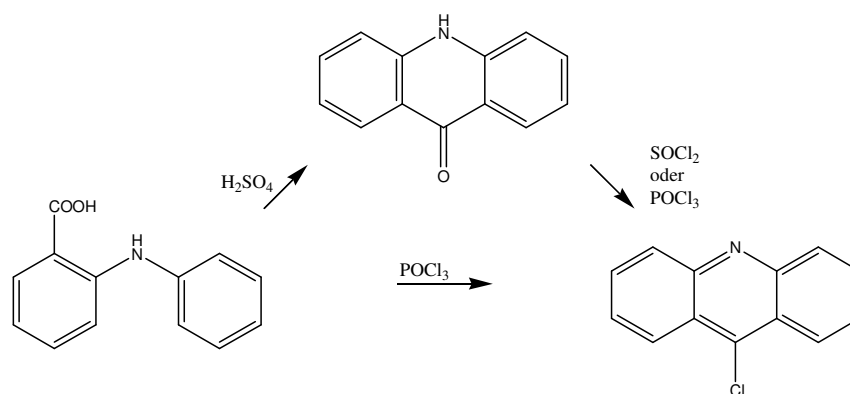


Abbildung 18 Synthesemöglichkeiten der 9-Chloracridine

In der vorliegenden Arbeit wurde aus Effizienz-Gründen die einstufige Methode gewählt. Damit wurde neben dem 9-Chlor-7-(trifluormethoxy)-2,3,4-trimethoxyacridin **8** auch das 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin **7** dargestellt, welches das Ausgangsmaterial für die Synthese der neuen Spacer-Verbindungen (Kapitel 2.11 und 2.12) und der Vergleichsverbindung **9** ist. Im IR-Spektrum wird die für die N-Phenylantranilsäuren typische Bande der C=O-Valenzschwingung der Carboxylgruppe bei  $\nu = 1670 \text{ cm}^{-1}$  nicht mehr detektiert. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind bei Verbindung **8** H(5) mit  $\delta = 8.31 \text{ ppm}$  und bei Verbindung **7** H(8) mit  $\delta = 8.28 \text{ ppm}$  am weitesten zu tieferem Feld verschoben. Die Trifluormethoxy-Gruppe von Verbindung **8** weist im  $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrum eine chemische Verschiebung von  $\delta = -58.0 \text{ ppm}$  auf. Im MS-Spektrum wird der Molpeak für **8** bei  $m/z = 387$  und  $389$  mit der für ein Chlor erwarteten Isotopenverteilung von 3:1 gefunden. Beim 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin **7** ist der Molpeak bei  $m/z = 277$  und  $279$  im Verhältnis von 3:2 zu beobachten.

### 2.3.3 Synthese der Zielverbindungen

Durch Umsetzung der 9-Chloracridine mit dem Spacer 1,4-Bis-(3-aminopropyl)piperazin werden die Zielstrukturen erhalten (Abb. 19)<sup>[173], [174]</sup>.

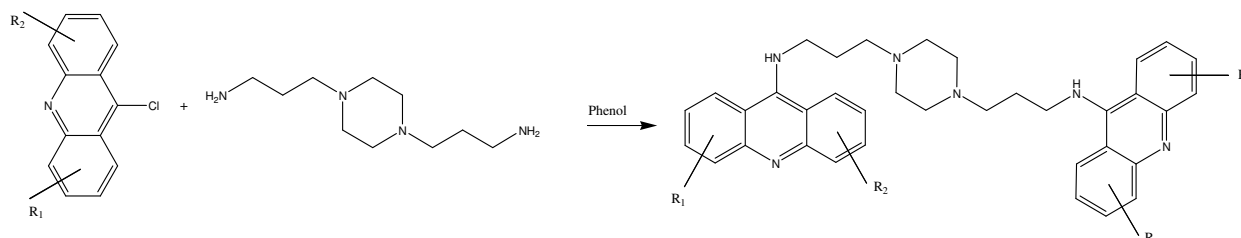
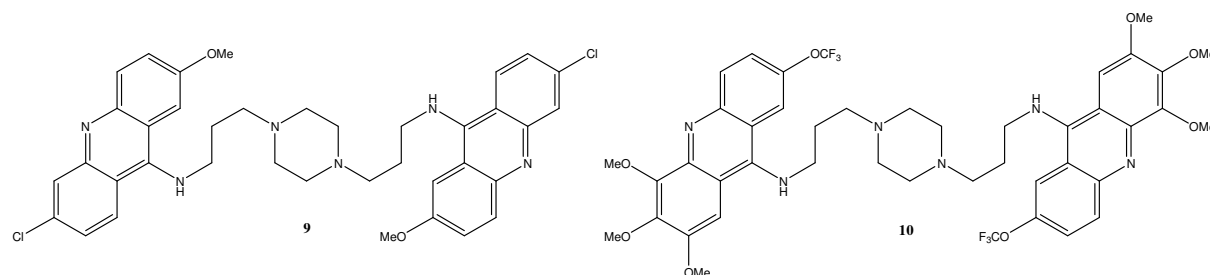


Abbildung 19 Synthese der dimeren Zielverbindungen

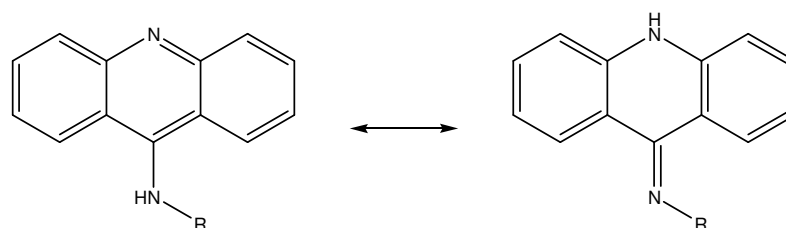
Diese Reaktion wird in geschmolzenem Phenol durchgeführt, welches nicht nur die Rolle des Lösungsmittels spielt, sondern auch zur Aktivierung des Acridin-Rings für die weitere Substitution durch Bildung eines intermediären 9-Phenoxyacridins beiträgt. In der Literatur

gibt es einige Beispiele, in denen diese Verbindung isoliert und anschließend in einem anderen Lösungsmittel umgesetzt wird<sup>[175], [176]</sup>. Da die Reaktion mit dem Amin in Phenol problemlos verläuft, wurde auf die Isolierung und Charakterisierung des Intermediats verzichtet. Auf diese Weise wurden die Referenzverbindung **9** und die neue Verbindung **10** erhalten (Abb. 20).



**Abbildung 20** synthetisierte Zielstrukturen

Die vollständige Charakterisierung der Verbindungen ist teilweise schwierig. Zum einen sind diese recht schwerlöslich und zum anderen in ihrer Struktur beweglich. Dadurch sind bei einigen Verbindungen die NMR-Signale stark verbreitert. Die Ursache dafür kann durch mehrere Phänomene erklärt werden. Der Piperazin-Ring ist in seiner Konformation bei Raumtemperatur nicht festgelegt, d. h. durch Ringinversion kann eine Sesselkonformation in eine andere umgewandelt werden. Bei Dimethylpiperazin sind im  $^1\text{H-NMR}$  bei niedrigen Temperaturen (233K) zwei getrennte Signale für die axialen und äquatorialen Wasserstoff-Substituenten zu beobachten, welche bei Raumtemperatur in ein gemittelttes Signal übergehen<sup>[177]</sup>. Ein weiterer Effekt hängt mit der Kopplung zu den Stickstoffen ( $^{14}\text{N}$ ) zusammen. Das Stickstoff-Isotop  $^{14}\text{N}$  hat einen Kernspin von eins, wodurch koppelnde Atome in ein Triplet aufgespalten werden. Allerdings kann durch das Quadrupolmoment des  $^{14}\text{N}$ -Isotopes, was zu einer sehr kurzen Relaxationszeit auf der NMR-Zeitskala führt, dieses Signal nicht aufgelöst werden, so dass man nur ein gemittelttes breites Signal beobachtet. Ein weiterer Aspekt der Signalverbreiterung, der hauptsächlich die aromatischen NMR-Signale betrifft, lässt sich durch das Auftreten von Tautomeren-Gleichgewichten erklären (Abb. 21).



**Abbildung 21** Tautomeren-Gleichgewicht der 9-Aminoacridine

Im ESI-MS-Spektrum wird neben dem  $[M+H]^+$  bei  $m/z = 683.6$  für Verbindung **9** bzw.  $m/z = 903.3$  für Verbindung **10** auch eine doppelt protonierte Form  $[M+2H]^{2+}$  bei  $m/z = 342.5$  bzw.  $m/z = 452.2$  detektiert.

## 2.4 Synthese gespacerter-Bis-Phenanthridine

Die Synthese der Zielverbindungen erfolgt in sechs Stufen ausgehend von Anilin (Abb. 22).

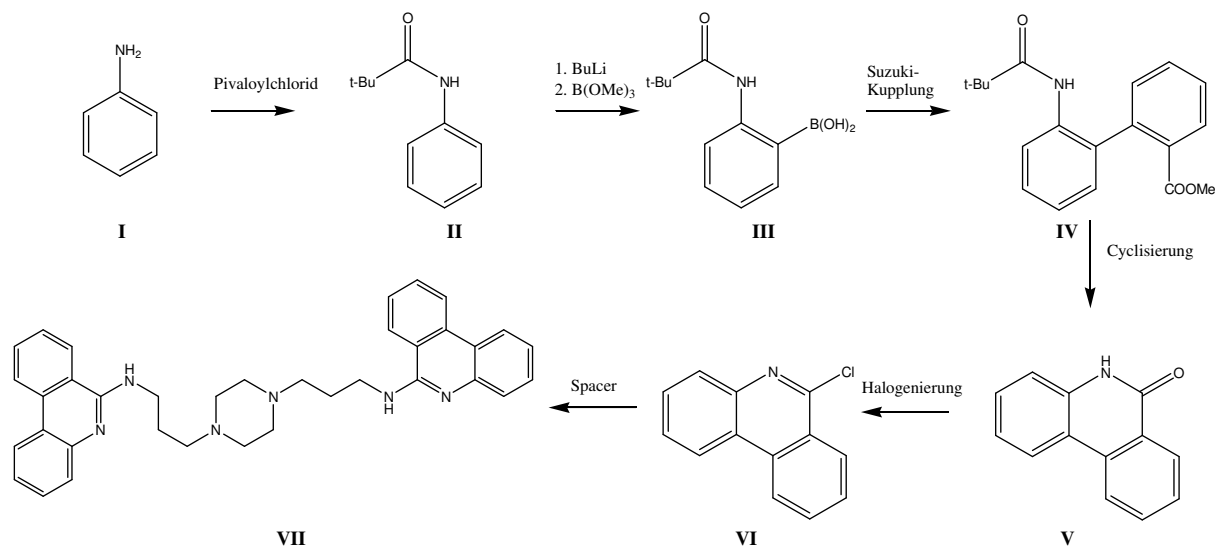


Abbildung 22 Synthese der Phenanthridin-Zielstrukturen

Zunächst wird die Amino-Funktion des Anilins **I** mit einer Pivaloyl-Gruppe geschützt. Anschließend erfolgt die Synthese der Boronsäure **III**, welche für die anschließende SUZUKI-Kreuzkupplung zum Biphenyl **IV** benötigt wird. Die Abspaltung der Schutzgruppen kann gleichzeitig mit dem Ringschluss erfolgen. Danach wird das Phenanthridon **V** zum 6-Chlorphenanthridin **VI** umgewandelt, welches anschließend mit dem Spacer zur Zielverbindung **VII** umgesetzt wird.

### 2.4.1 Synthese der Boronsäuren

Ausgangspunkt ist das geschützte Anilin **I** (Abb.23), das durch Umsetzung mit Pivalinsäurechlorid erhalten wird<sup>[178]</sup>.

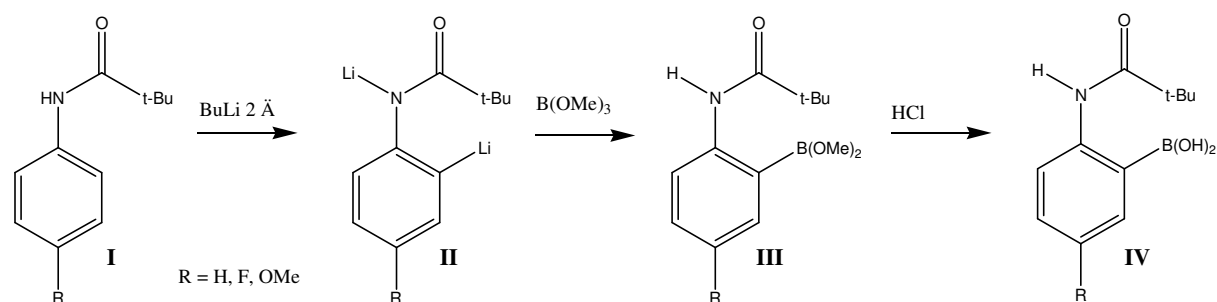


Abbildung 23 Synthese der Boronsäuren



Diese Verbindung wird mit Butyllithium deprotoniert, wobei neben dem gewünschten aromatischen Proton auch der Wasserstoff am Amid-Stickstoff abgespalten wird. Anschließend wird mit Trimethylborat die Verbindung **III** erhalten, die durch saure Hydrolyse in die Boronsäure **IV** umgewandelt wird<sup>[179]</sup>. Die Lithiierung erfolgt hauptsächlich in ortho-Position, da diese Verbindung über einen sechsgliedrigen Ring stabilisiert ist (Abb. 24)<sup>[180]</sup>.

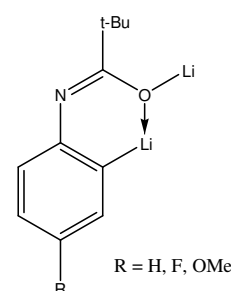


Abbildung 24 Lithiierung der Pivalinsäureamide

Um Produkt-Gemische zu vermeiden, wie sie z. B. die meta-substituierten Verbindungen bilden, wurden nur para-substituierte Aniline verwendet. Die erhaltenen Boronsäuren sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Verbindung	Substitution in 5-Position	Ausbeute in %
<b>14</b>	H	66
<b>15</b>	F	50
<b>16</b>	OMe	53

Tabelle 2 synthetisierte Boronsäuren

Im IR-Spektrum ist die C=O-Valenzschwingung der Pivaloyl-Gruppe im Bereich von  $\nu = 1628-1635 \text{ cm}^{-1}$  als starke Bande zu beobachten. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ist der Carbonyl-Kohlenstoff im Bereich von  $\delta = 175-179 \text{ ppm}$  am weitesten zu tieferem Feld verschoben. Bei den 5-substituierten Boronsäuren ist das Signal für C(5) der Verbindung **16** bei  $\delta = 156.3 \text{ ppm}$  und der Verbindung **15** als Dublett ( $^2J_{C,F} = 246.3 \text{ Hz}$ ) bei  $\delta = 161.2 \text{ ppm}$  zu finden. Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signal von C(1) kann nicht detektiert werden, da das Signal durch die Kopplung mit den beiden Isotopen des Bors  $^{11}\text{B}$  ( $I = 3/2$ ) und  $^{10}\text{B}$  ( $I = 3$ ) in mehrere Peaks aufspaltet, die durch ihre geringe Intensität nicht wahrgenommen werden. Für das Fluor-Derivat **15** wird im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum eine Verschiebung von  $\delta = -115.7 \text{ ppm}$  beobachtet.

Im ESI-MS-Spektrum der Boronsäuren kann im kationischen Modus kein  $[\text{M}+\text{H}]^+$ - bzw. im anionischen Modus kein  $[\text{M}-\text{H}]^-$ -Peak detektiert werden. Stattdessen werden die in Abb. 25

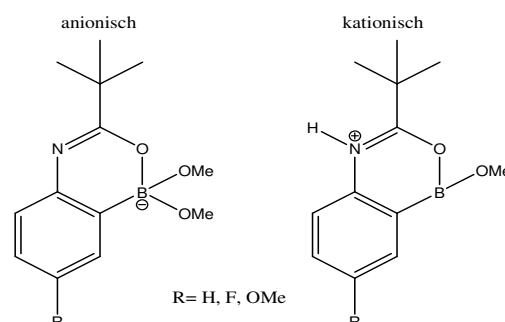


Abbildung 25 detektierte Anionen bzw. Kationen im ESI-MS-Spektrum

dargestellten Spezies detektiert. Dieses Phänomen hängt mit der eigentlichen Struktur der 2-Acylaminoboronsäuren zusammen. Diese liegen nicht als Boronsäuren sondern als intramolekulare Dehydratations-Produkte vor<sup>[181]</sup>. Dabei liegt ein Gleichgewicht zwischen dem cyclischen Derivat **I** und dem Zwitterion **II** vor (Abb. 26). Da bei der Aufnahme der ESI-MS-Spektren als Lösungsmittel Methanol verwendet wurde, stellte sich auch hier dieses Gleichgewicht ein, was zu den in Abb. 25 dargestellten Spezies führt.

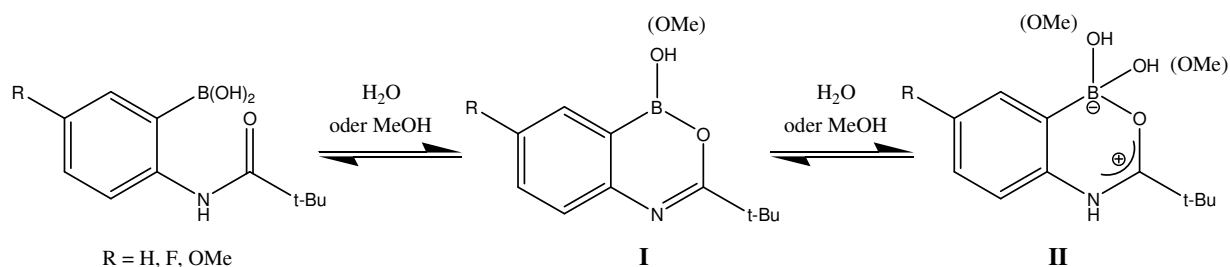


Abbildung 26 Gleichgewichte der 1-Hydroxy-1H-2,4,1-benzoxazaborine

Um eine bessere Übersichtlichkeit der nachfolgenden Reaktionen zu gewährleisten, wird weiterhin die Darstellung als Boronsäure fortgeführt.

## 2.4.2 Synthese der Biphenyle

Die erste katalytische C-C-Knüpfung zur Synthese von Biphenylen wurde Anfang des letzten Jahrhunderts von ULLMANN entwickelt<sup>[182]</sup>. Dabei setzt man Arylhalogenide mit Kupfer bei Temperaturen von ca. 200 °C um (Abb. 27).

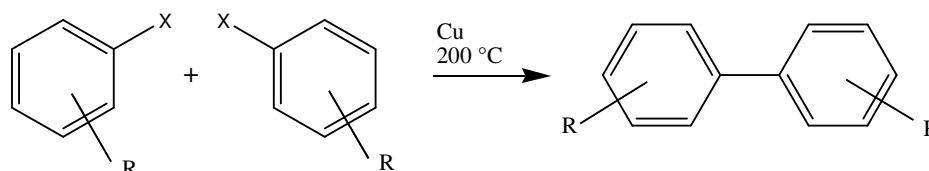


Abbildung 27 C-C-Knüpfung durch Ullmann Kupplung

Damit lassen sich hauptsächlich symmetrische Biphenyle darstellen. Für asymmetrische gibt es einige Varianten, bei denen unterschiedlich reaktive Halogenide eingesetzt werden<sup>[183], [184]</sup>. Trotzdem ist der Anwendungsbereich dieser Reaktion durch die Reaktionsbedingungen begrenzt.

Für die Knüpfung von C-C-Bindungen hat sich in den letzten Jahren die Palladium-Katalyse etabliert. Diese zeichnet sich durch eine hohe Selektivität, milde Reaktionsbedingungen, gute Verträglichkeit für andere funktionelle Gruppen und eine breite Palette an Substraten und Kopplungsreagenzien aus. So können bei der HECK-Reaktion Alkenylhalogenide oder Triflate mit Alkenen, bei der STILLE-Kupplung Zinnorganyle mit Alkyl-, Vinyl- oder Arylhalogeniden

gekuppelt werden<sup>[185]</sup>. Eine weitere wichtige Palladium-katalysierte Reaktion ist die SUZUKI-Kreuzkupplung, dabei können Alkyl- bzw. Arylhalogenide mit Boronsäure-Derivaten umgesetzt werden. Der Katalysezyklus ist in Abb. 28 dargestellt.

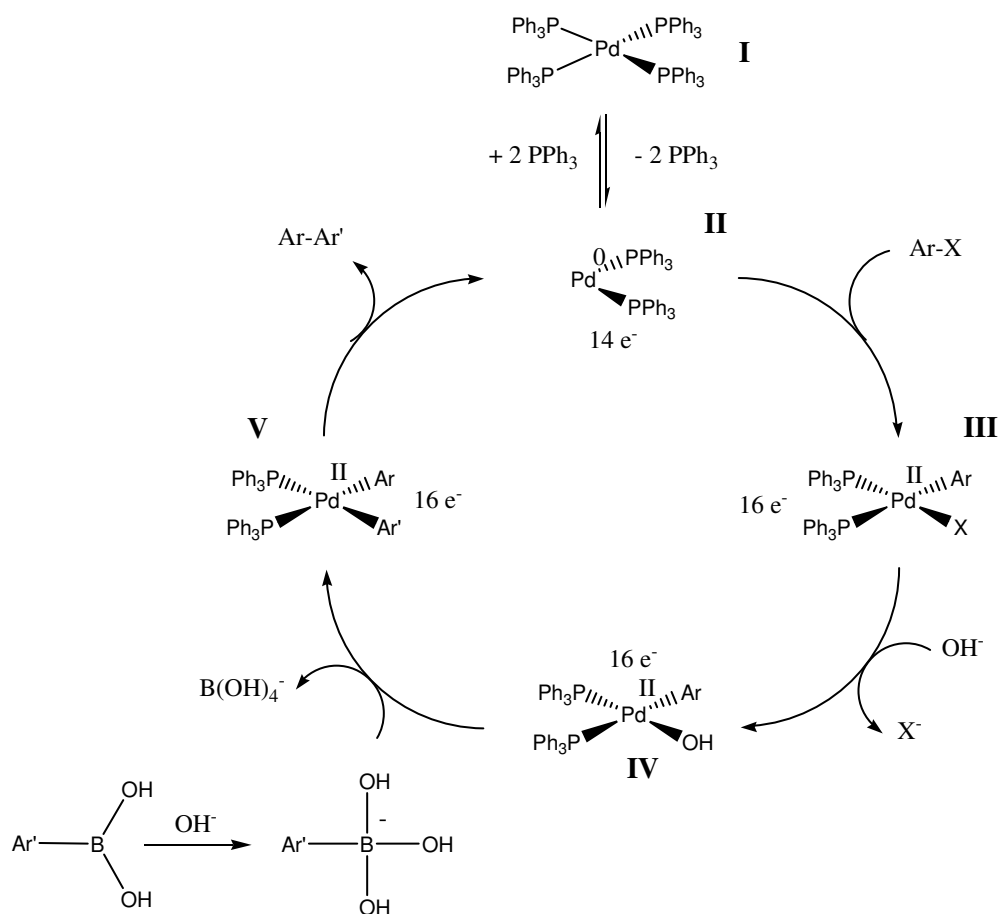


Abbildung 28 Katalysezyklus der SUZUKI-Kreuzkupplung verändert nach [186] und [187]

Die katalytisch aktive Spezies ist ein Bisphosphin-Palladium(0)-Komplex **II**, der durch oxidative Addition in den quadratisch planaren Palladium(II)-Komplex **III** übergeht. Im nächsten Schritt legt SUZUKI den Austausch des Halogen-Liganden mit einem Hydroxid-Ion zugrunde **IV**, was die Elektrophilie des Palladium erhöht und damit den Angriff der Boronsäure begünstigt. Diese Boronsäure, die eine Lewisäure darstellt, wird durch die in der Lösung vorhandene Base zum Boronat umgewandelt, das den anionischen Charakter des Arylrestes erhöht. Durch diese Transmetallierung wird der Bisaryl-Palladium(II)-Komplex **V** erhalten, der anschließend das Biphenyl reaktiv eliminiert und die katalytisch aktive Spezies **II** zurückbildet.

In dieser Arbeit wurden durch SUZUKI-Kupplung die Biphenyle **III** ausgehend von den Boronsäuren **I** durch Umsetzung mit 2-Iodobenzoesäuremethylester **II** erhalten (Abb. 29)<sup>[179]</sup>.

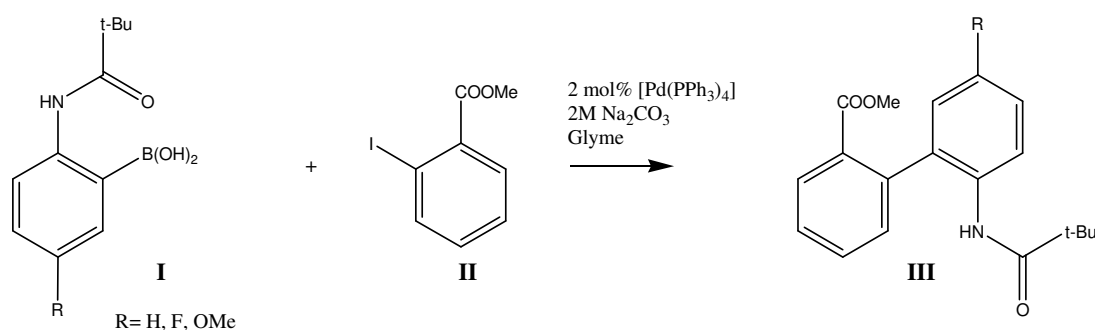


Abbildung 29 Synthese der Biphenyl-Verbindungen

Als Katalysator wurde Tetrakis(triphenyl)palladium verwendet, welches aus Palladium(II)-acetat und Triphenylphosphan in Gegenwart von Butyllithium erzeugt werden kann<sup>[188]</sup>. Damit konnten die in Tab.3 zusammengefassten Biphenyl-Verbindungen in 50-60 % Ausbeute erhalten werden.

Verbindung	R (5'-Substituent)	Ausbeute in %
<b>17</b>	H	62
<b>18</b>	F	56
<b>19</b>	OMe	51

Tabelle 3 Biphenyl-Verbindungen

Das Maximum der Absorption liegt bei diesen Verbindungen im ultravioletten Bereich bei ca.  $\lambda = 220$  nm ( $\log \epsilon = 4.55-4.67$ ). Im IR-Spektrum sind die charakteristischen C=O-Valenzschwingungen der Amid-Gruppe bei  $\nu = 1520$  cm<sup>-1</sup> und der Ester-Gruppe im Bereich von  $\nu = 1700-1732$  cm<sup>-1</sup> zu beobachten. Im ESI-MS-Spektrum wird neben einem [M+H]<sup>+</sup>- auch ein [M+Na]<sup>+</sup>-Peak detektiert. Für den Methylester wird im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum eine Verschiebung von  $\delta = 3.65$  ppm und im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum eine Verschiebung von  $\delta = 52.2$  ppm gefunden. Am weitesten zu höherem Feld verschoben ist die *tert*-Butyl-Gruppe im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei  $\delta = 0.98$  ppm und ist im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum bei  $\delta = 27.2$  ppm zu finden. Für die fluorierte Verbindung wird im <sup>19</sup>F-NMR eine Verschiebung von  $\delta = -115.7$  ppm detektiert.

### 2.4.3 Synthese der Phenanthridone und 6-Chlorphenanthridine

Zur Synthese der Phenanthridon Verbindungen ist es notwendig, beide Schutzgruppen abzuspalten und durch Bildung einer Amidbindung den Ring zu schließen (Abb. 30). Dieses konnte durch Erhitzen in konz. Salzsäure in einem Schritt nahezu quantitativ erfolgen. Ähnlich wie bei der Synthese der 9-Chloracridine wurden die Phenanthridone durch Umsetzung mit Phosphoroxychlorid in die 6-Chlorphenanthridine umgewandelt<sup>[189]</sup>. Bei

dieser Reaktion werden katalytische Mengen N,N-Dimethylanilin (DMA) zugesetzt. Wird kein DMA zugegeben, läuft die Reaktion nicht zufriedenstellend ab und es wird hauptsächlich Phenanthridon erhalten.

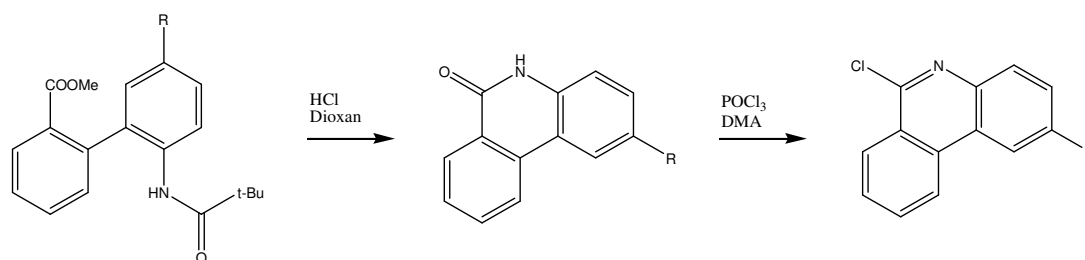


Abbildung 30 Synthese der 6-Chlorphenanthridine

In Tab. 4 sind die synthetisierten Phenanthridon- und 6-Chlorphenanthridon-Derivate kurz zusammengefasst.

R	Phenanthridon	Ausbeute in %	6-Chlorphenanthridin	Ausbeute in %
H	<b>20</b>	94	<b>23</b>	80
F	<b>21</b>	95	<b>24</b>	93
OMe	<b>22</b>	90	<b>25</b>	85

Tabelle 4 Phenanthridone und 6-Chlorphenanthridin

Das die Abspaltung der Schutzgruppen und die Cyclisierung zum Phenanthridon in einem Schritt erfolgt lässt sich auch anhand der IR- und NMR-Daten verfolgen. Die starke Bande der Methyl ester-Funktion ist nicht mehr zu beobachten. Dafür ist die Amidbande zu kleineren Wellenzahlen verschoben und im Bereich von  $\nu = 1507\text{-}1512\text{ cm}^{-1}$  zu finden. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum werden keine Signale mehr für die *tert*-Butyl- und Ester-Gruppe detektiert. Dafür ist im Bereich  $\delta = 11.5\text{-}11.7\text{ ppm}$  ein Singulett des Amid-Protons zu finden. Das Signal der Carbonyl-Gruppe im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ist mit  $\delta = 159.9\text{-}160.9\text{ ppm}$  für ein Amid recht niedrig angesiedelt, was mit der Enolisierung und der damit verbundenen Bildung eines aromatischen Systems zusammenhängt (Abb. 31). Bei den 6-Chlorphenanthridinen ist

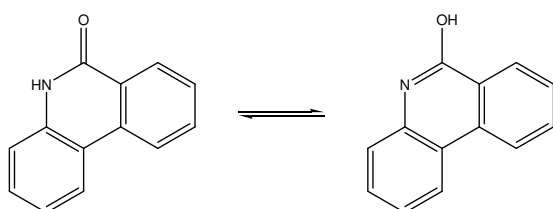


Abbildung 31 Enolisierungsgleichgewicht des Phenanthridons

die vorhergehende starke Bande der Amid-Gruppe im IR-Spektrum nicht mehr vorhanden. Die Umwandlung der Carbonyl-Gruppe in einen Chlor-Substituenten verschiebt das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Signal weiter zu höherem Feld und ist im Bereich von  $\delta = 148.8\text{-}151.4\text{ ppm}$  zu beobachten. Im

MS-Spektrum entspricht der Molpeak auch dem Basispeak und weist das für einen Chlor-Substituenten charakteristische Verhältnis von 3:1 auf.

## 2.4.4 Synthese der Zielverbindungen

Die Umsetzung der 6-Chlorphenanthridine mit einem 1,4-Bis-(3-aminopropyl)piperazin-Spacer ist in ähnlicher Weise möglich wie bereits für die Acridine beschrieben wurde (Abb. 32). Jedoch findet die nucleophile Substitution in DMF unter Zugabe von Natriumhydrogencarbonat als Base statt.

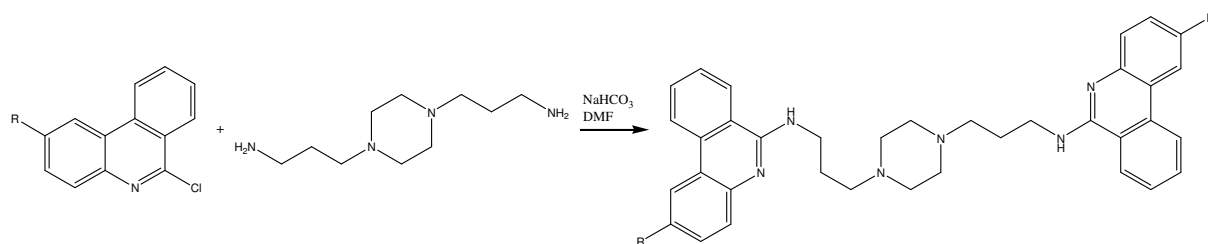


Abbildung 32 Synthese der Bisphenanthridine

Mit dieser Reaktion konnten die Bisphenanthridine aus Tab. 5 in Ausbeuten von 30-40 % erhalten werden.

Verbindung	R(Substituent in 2-Position)	Ausbeute in %
<b>26</b>	H	36
<b>27</b>	F	40
<b>28</b>	OMe	31

Tabelle 5 synthetisierte Bisphenanthridine

Von der Bis-Phenanthridin-Verbindung **27** konnte eine Röntgeneinkristallstrukturanalyse erhalten werden (Abb. 33).

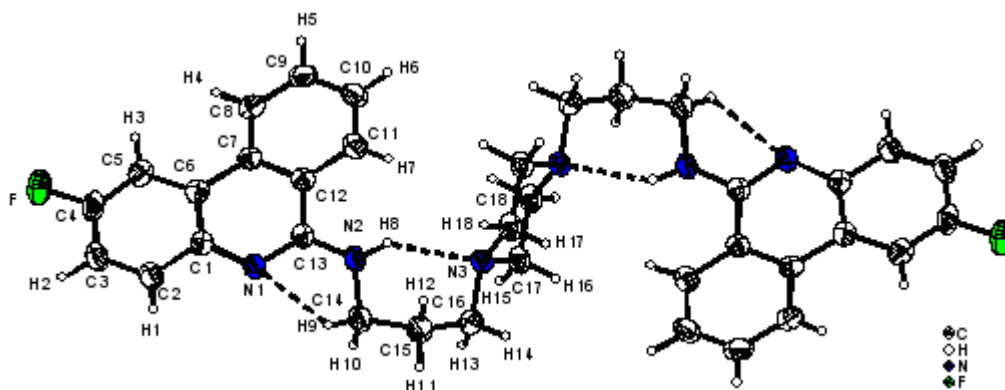


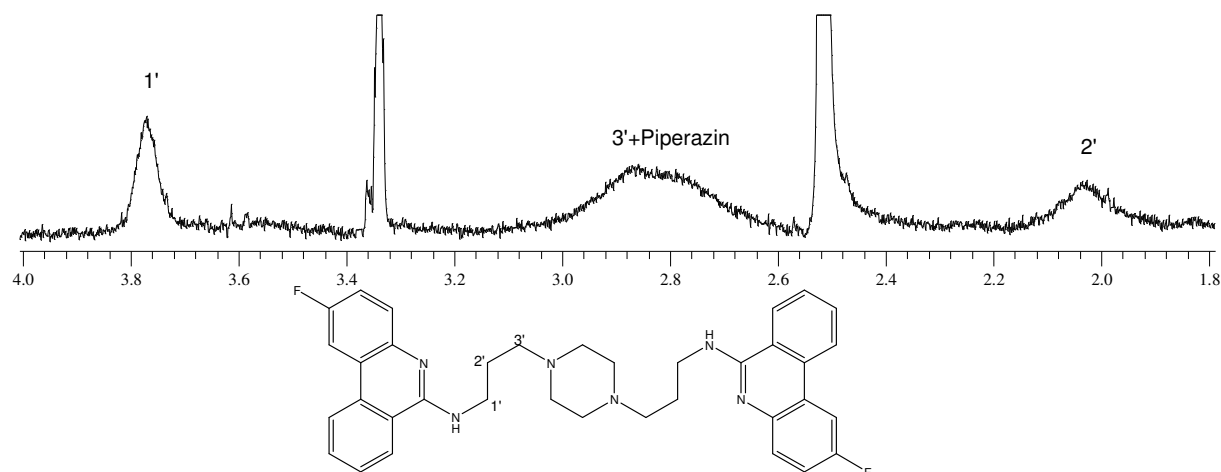
Abbildung 33 Röntgenkristallstruktur von Verbindung 27

Diese Verbindung kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe  $P2_1/n$ . Der Piperazin-Ring nimmt eine Sessel-Konformation ein, in der sich die Alkyl-Reste in äquatorialer Position befinden. Zwischen dem Stickstoff des Piperazins N2 und dem Wasserstoff H8 der NH-Funktion wird eine Wasserstoffbrücke mit einem NH-Abstand von 2.18 Å ausgebildet. Eine andere Brückenbindung tritt zwischen H9 und N1 mit einem Abstand von 2.55 Å auf. Weitere typische Atomabstände und Bindungswinkel sind in Tab. 6 zusammengefasst.

	Atomabstände in Å		Bindungswinkel in °
N2-N2	7.93	C13-N2-C14	122.2
N2-H8	0.88	C18-N3-C17	118.5
N3-H8	2.18	N2-H8-N3	140.1
N1-H9	2.55	N1-H9-C14	91.8
C4-F	1.37	N1-C13-N2	117.9
C13-N2	1.36	C14-C15-C16	114.4

**Tabelle 6** ausgewählte Atomabstände und Bindungswinkel

Auch bei diesen Verbindungen sind die NMR-Signale teilweise verbreitert. Die Ursachen dafür wurden bereits in Kapitel 2.3.1 bei den Acridin-Derivaten erläutert. Bei Verbindung **27** sind die Signale des Spacers nur als "breite Hügel" zu erkennen (Abb. 34).



**Abbildung 34** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) der Verbindung **27**

Die terminale  $\text{CH}_2$ -Gruppe (1') bei  $\delta = 3.74\text{--}3.77$  ppm, die normalerweise als Triplet zu beobachten ist, weist keinerlei Feinstruktur auf. Die Methylengruppe die direkt mit dem Piperazin verknüpft ist, überlagert mit dem Piperazin Signal im Bereich von  $\delta = 2.65\text{--}3.00$  ppm. Bei  $\delta = 1.92\text{--}2.11$  ppm ist die mittlere  $\text{CH}_2$ -Gruppe des Propylrestes ebenfalls als breites

Signal ohne Feinstruktur zu finden. Im ESI-MS Spektrum werden sowohl Monokationen  $[M+H]^+$  als auch Biskationen  $[M+2H]^{2+}$  detektiert.

## 2.5 Synthese gespacerter Bis-Kastellpaolitrine

Ausgangspunkt der fünfstufigen Synthese (Abb. 35) sind Thiosalicylsäure **I** und ortho-Chlornitrobenzole **II**, die in einer nucleophilen Substitution Diarylthioether **III** bilden. Anschließende Reduktion der Nitrogruppe liefert die Aminoverbindungen **IV**, welche durch Kondensation zu den entsprechenden Dibenzothiazepinonen **V** reagieren. Diese Verbindungen werden in die korrespondierenden 11-Chlor-Derivate **VI** umgewandelt und mit dem Spacer zu den Zielverbindungen **VII** umgesetzt. Darüber hinaus können aus den Dibenzothiazepinonen **V** durch Oxidation die Sulfone **VIII** dargestellt werden, die analog zu den 11-Chlor-Derivaten **IX** in die Zielverbindungen **X** umgewandelt werden.

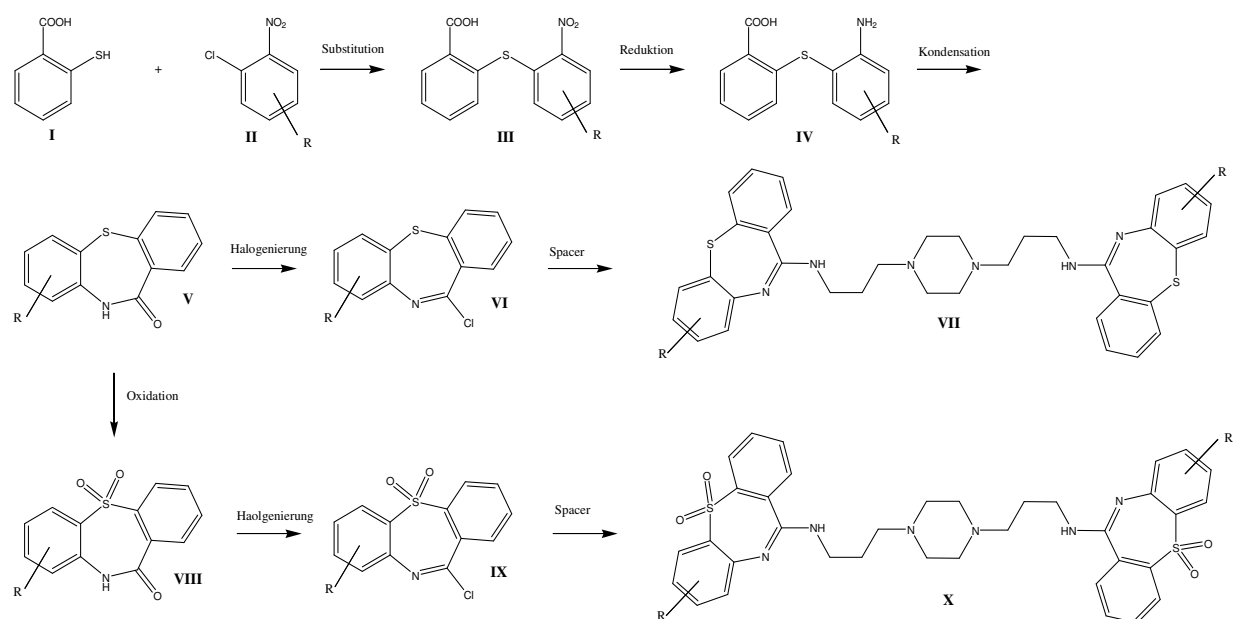


Abbildung 35 Synthese der Kastellpaolitin-Derivate

### 2.5.1 Synthese der Nitro- und Aminothioether

Für die Synthese aromatischer Thioether sind einige Reaktionen in der Literatur beschrieben. Ähnlich wie bei den N-Phenylantranilsäuren kommt auch bei diesen Verbindungen die Kupfer-katalysierte ULLMANN-Kupplung in Frage<sup>[190]</sup>, welche allerdings mit einer Reihe von Nebenreaktionen und mäßigen Ausbeuten verbunden ist. Darüber hinaus konnte in den letzten Jahren eine Palladium-katalysierte Variante entwickelt werden<sup>[191], [192]</sup>. Eine weitere Reaktion, die ohne Katalysatoren auskommt, ist die direkte aromatische nucleophile Substitution<sup>[193]</sup>. Diese verläuft allerdings nur dann zufriedenstellend, wenn das Nucleofug an



einem elektronenarmen Aromaten substituiert ist und das angreifende Agens eine ausreichend hohe Nucleophilie besitzt. In der in Abb. 36 dargestellten Reaktion ist dies der Fall, da es sich bei 2-Chlornitrobenzolen um Elektronenmangel-Systeme handelt und die Thiole in ihrer deprotonierten Form eine hohe Nucleophilie besitzen.

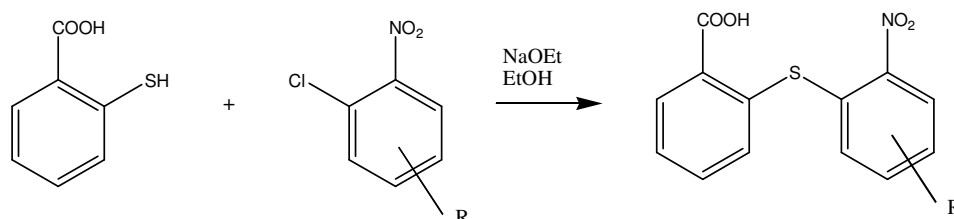


Abbildung 36 Synthese der Nitrothioether

Anschließend an diese Reaktion erfolgt die Reduktion der Nitro-Gruppe zur Aminogruppe, welche für die Cyclisierung zu den Dibenzothiazepinonen notwendig ist. Leider kann die Thioether-Synthese nicht direkt von den 2-Chloranilinen ausgehen, da das aromatische System durch die Aminogruppe einen Elektronenüberschuss aufweist und somit nicht für nucleophile Substitutionen geeignet ist.

Für die Reduktion der Nitrogruppe ist eine breite Palette an Reaktionsvarianten entwickelt worden. Neben der klassischen Fe/HCl-Methode<sup>[194]</sup> kommen auch SnCl<sub>2</sub><sup>[195]</sup> und H<sub>2</sub>/Pd/C<sup>[196]</sup> in Frage. In der vorliegenden Arbeit wurde die Reduktion mit SnCl<sub>2</sub> in HCl/Methanol angewendet (Abb. 37), diese führte zu den entsprechenden Hydrochloriden in über 90% Ausbeute.

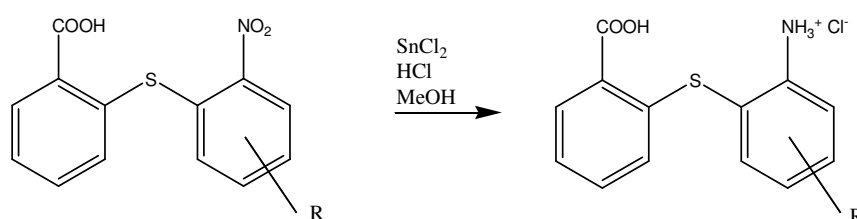


Abbildung 37 Reduktion der Nitrothioether

Mit diesen Reaktionen konnten die in Tab. 7 enthaltenen Verbindungen synthetisiert werden.

Substitutionsmuster	NO <sub>2</sub> -Verbindung	Ausbeute in %	NH <sub>2</sub> -Verbindung	Ausbeute in %
5'-Cl	<b>29</b>	83	<b>33</b>	95
4'-CF <sub>3</sub>	<b>30</b>	75	<b>34</b>	94
5'-Cl, 4'-CF <sub>3</sub>	<b>31</b>	91	<b>35</b>	93
4'-OMe	<b>32</b>	95	<b>36</b>	90

Tabelle 7 Nitro- und Aminothioether

Bei den Nitro-Verbindungen sind im IR-Spektrum die charakteristischen Banden der symmetrischen und. asymmetrischen N=O-Valenzschwingung bei  $\nu = 1524\text{-}1534\text{ cm}^{-1}$  und. bei  $\nu = 1318\text{-}1334\text{ cm}^{-1}$  zu finden. Nach der Reduktion zum Amin werden in diesem Bereich keine intensiven Banden mehr beobachtet. Sowohl bei den Nitrothioethern als auch bei den Aminothioethern liegt die Bande der C=O-Valenzschwingung bei ca.  $\nu = 1680\text{ cm}^{-1}$ . Die Trifluormethyl-Gruppe der Verbindungen **30**, **31**, **34**, **35** ist im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum bei  $\delta = -61.2\text{ ppm}$  und im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum im Bereich von  $\delta = 122.2\text{-}124.1\text{ ppm}$  als Quartett ( $^1J_{\text{C,F}} = 273\text{ Hz}$ ) zu beobachten. Bei den Amino- lassen sich im Gegensatz zu den Nitro-Verbindungen im ESI-MS-Spektrum auch kationische Spezies nachweisen. Da die Aminothioether als Hydrochloride anfallen, sind diese recht intensiv.

## 2.5.2 Synthese der Dibenzothiazepinone und 11-Chlordibenzothiazepine

Für die Cyclisierung der Aminothioether ist die Knüpfung einer Amid-Bindung notwendig. Diese Kondensationsreaktion kann durch Phosphor(V)-oxid<sup>[197]</sup>, Schwefel<sup>[198]</sup> oder Phosphorsäure<sup>[199]</sup> initiiert werden. Am günstigsten hat sich die Variante mit der Phosphorsäure erwiesen (Abb. 38), mit der die Dibenzothiazepinone in guten Ausbeuten erhältlich sind.

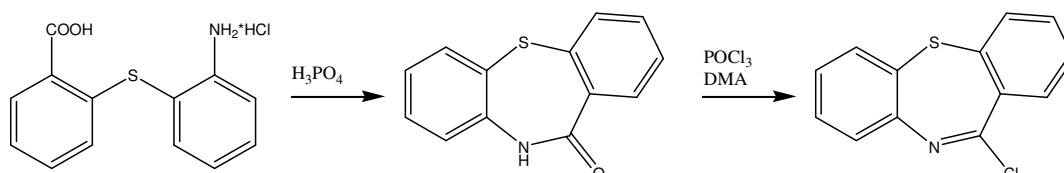


Abbildung 38 Synthese der Dibenzothiazepinone und 11-Chlordibenzothiazepine

Durch weitere Umsetzung mit Phosphoroxychlorid werden die 11-Chlordibenzothiazepine erhalten<sup>[200]</sup>. Ähnlich wie bei der Darstellung der 6-Chlorphenanthridine ist die Zugabe von DMA günstig, da sonst die Halogenierungsreaktion nur mit schlechten Ausbeuten verläuft. Auf diese Weise konnten die in Tab. 8 dargestellten Verbindungen synthetisiert werden.

Substitutionsmuster	Dibenzothiazepinon	Ausbeute in %	11-Chlordibenzothiazepin	Ausbeute in %
7-Cl	<b>37</b>	95	<b>43</b>	70
8-CF <sub>3</sub>	<b>38</b>	94	<b>44</b>	80
7-Cl, 8-CF <sub>3</sub>	<b>39</b>	93	<b>45</b>	84
8-OMe	<b>40</b>	85	<b>46</b>	62

Tabelle 8 Dibenzothiazepinone und 11-Chlordibenzothiazepine

Ähnlich wie bei den Phenanthridin-Verbindungen wird auch hier nach der Halogenierung die Carbonylbande im Bereich  $\nu = 1650\text{-}1670\text{ cm}^{-1}$  nicht mehr beobachtet. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum wird C(11) bei den Dibenzothiazepinonen im Bereich von  $\delta = 167.9\text{-}169.0\text{ ppm}$  gefunden. Nach der Umsetzung mit Phosphoroxychlorid ist dieser mit  $\delta = 155.4\text{-}157.0\text{ ppm}$  zu tieferem Feld verschoben worden.

Ausgehend von den Dibenzothiazepinonen ist die Synthese einer weiteren interessanten Stoffklasse möglich (Abb. 39). Durch Wasserstoffperoxid werden die Thioether zu den Sulfon-Derivaten oxidiert<sup>[200]</sup> und anschließend analog zu den Dibenzothiazepinonen mit Phosphoroxychlorid und DMA in die entsprechenden 11-Chlor-Dioxodibenzothiazepinone umgewandelt.

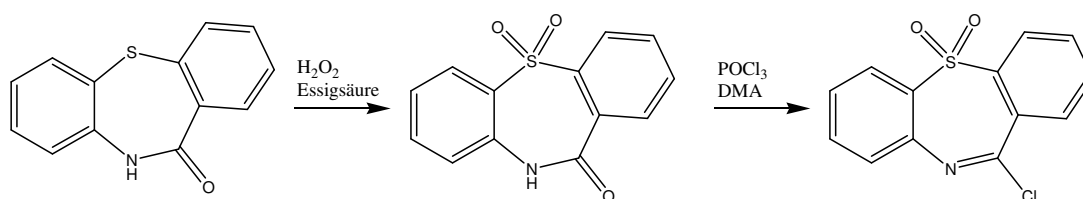


Abbildung 39 Synthese der Sulfon-Derivate

Diese Synthese wurde für zwei verschiedene Substitutionsmuster durchgeführt, welche in Tab. 9 zusammengefasst sind.

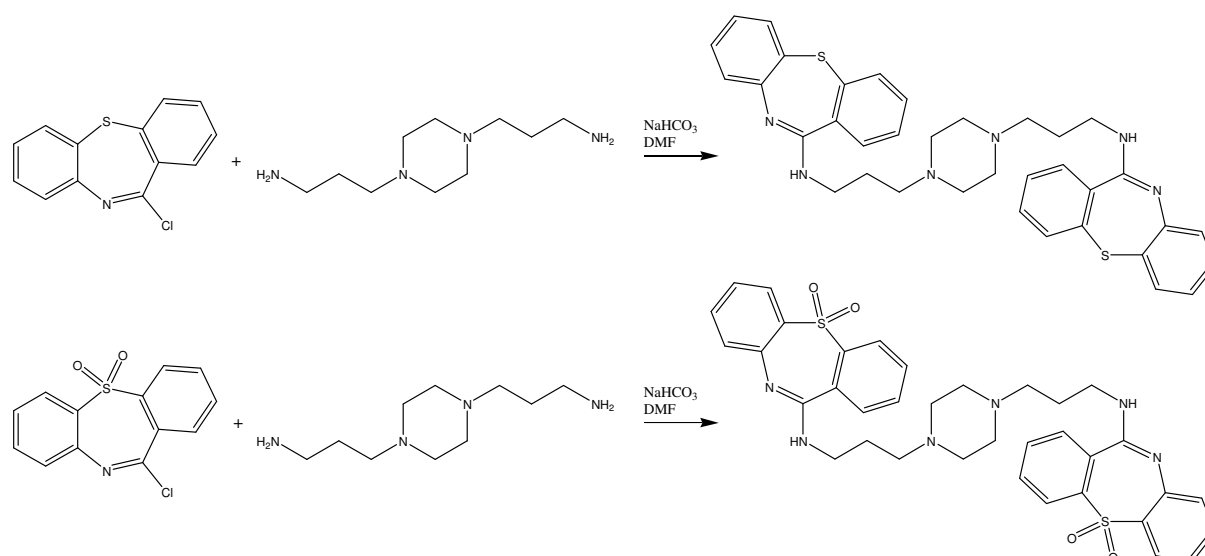
Substitutionsmuster	Dioxo-dibenzothiazepinon	Ausbeute in %	11-Chlordioxo-dibenzothiazepin	Ausbeute in %
8-CF <sub>3</sub>	<b>41</b>	91	<b>47</b>	68
7-Cl, 8-CF <sub>3</sub>	<b>42</b>	94	<b>48</b>	77

Tabelle 9 Dioxodibenzothiazepinone

Im IR-Spektrum sind die zwei charakteristischen starken Banden der Sulfon-Gruppe im Bereich von  $\nu = 1322\text{-}1336\text{ cm}^{-1}$  und  $\nu = 1118\text{-}1137\text{ cm}^{-1}$  zu beobachten.

### 2.5.3 Synthese der Zielverbindungen

Die Methode, die bereits zur Synthese der Bis-Phenanthridine angewendet wurde, hat sich auch bei diesen Verbindungen bewährt. Ausgehend von den 11-Chlor-Derivaten wurden die Zielstrukturen durch Umsetzung mit dem Spacer in DMF und Natriumhydrogencarbonat als Base erhalten (Abb. 40).



**Abbildung 40** Synthese der Zielverbindungen

Mit dieser Methode konnten die in Tab. 10 dargestellten sechs Verbindungen in zufriedenstellenden Ausbeuten erhalten werden.

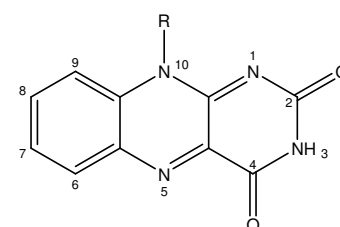
Substitutionsmuster	Bis-Kastellpaolitin	Ausbeute in %	Dioxo-Bis-Kastellpaolitin	Ausbeute in %
7-Cl	<b>49</b>	71	-	-
8-CF <sub>3</sub>	<b>50</b>	66	<b>53</b>	65
7-Cl, 8-CF <sub>3</sub>	<b>51</b>	42	<b>54</b>	77
8-OMe	<b>52</b>	49	-	-

**Tabelle 10** synthetisierte Bis-Kastellpaolitine und Dioxo-Bis-Kastellpaolitine

Diese Verbindungen haben im Vergleich zu den Acridin-Derivaten eine wesentlich höhere Löslichkeit. Aber auch hier sind die <sup>1</sup>H-NMR-Signale z. T. stark verbreitert.

## 2.6 Synthese der Bis-Isoalloxazine

Bei dieser Verbindungsklasse (Abb. 41) wurden zwei unterschiedliche Synthesestrategien gewählt. Zum einen wurde ein synthetisches Isoalloxazin-Derivat in einer sechsstufigen Synthese dargestellt, bei dem der Spacer an der Position 10 verknüpft ist.



**Abbildung 41** Isoalloxazin

Zum anderen wurde das natürlich vorkommende Isoalloxazin-Derivat Riboflavin in einer dreistufigen Synthese modifiziert. Da

bei dieser Verbindung an Position 10 eine D-Ribityl-Kette befestigt ist, wurde als Spacer-Verknüpfungsstelle die Position 3 gewählt.

### 2.6.1 Synthesemethoden des Isoalloxazin-Systems

Für die Synthese von Isoalloxazinen sind im Wesentlichen zwei Synthesewege bekannt. Am häufigsten wird im Labormaßstab die Synthese ausgehend von 1,2-Dinitrobenzol **I** ausgeführt (Abb.42)<sup>[201]</sup>.

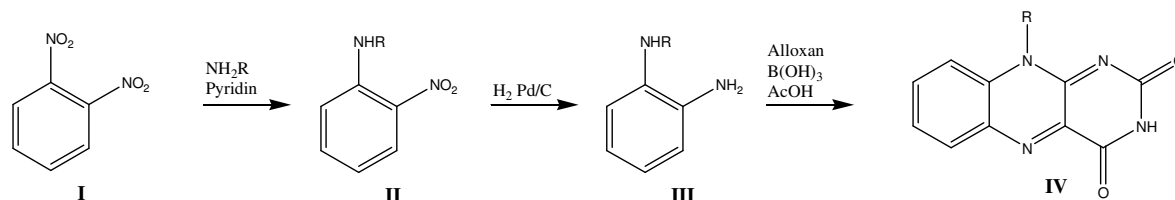


Abbildung 42 Synthese der Isoalloxazine ausgehend von 1,2-Dinitrobenzol

Durch nucleophile Substitution wird eine Nitro-Gruppe substituiert und damit das Aminonitrobenzol **II** erhalten. Anschließend erfolgt die Hydrierung zur Diamino-Verbindung **III**, welche mit Alloxan in Gegenwart von Borsäure zum Isoalloxazin **IV** kondensiert.

Eine weitere Synthese-Variante geht von Anilin **I** (Abb. 43) aus, welches mit einem Diazoniumsalz **II** gekoppelt wird<sup>[201]</sup>. Diese Azoverbindung **III** kann mit Barbitursäure zum Isoalloxazin umgesetzt **IV** werden.

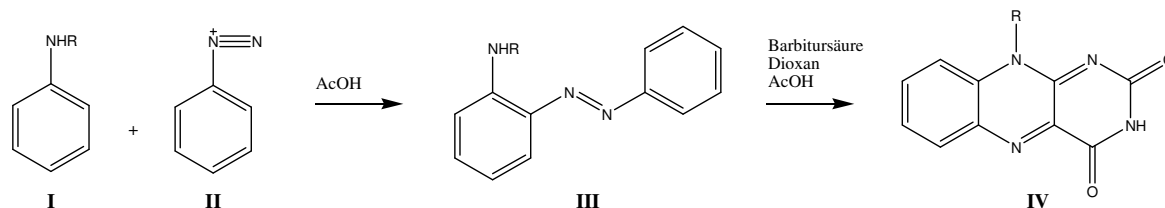


Abbildung 43 Synthese der Isoalloxazine ausgehend von Anilin

In dieser Arbeit wurde ausschließlich die zweite Synthese-Variante ausgehend von Anilin durchgeführt. Die Gründe dafür liegen zum einen in der Verfügbarkeit der Ausgangsmaterialien. So ist die Palette an kommerziell erhältlichen Anilinen breiter als die der 1,2-Nitrobenzole. Dieses gilt im gleichen Maße für die Barbitursäure, die in größeren Mengen verfügbar ist als das Alloxan. Darüber hinaus sind die Diaminoverbindungen **III** (Abb. 42) sehr oxidationsempfindlich, was ihre Handhabung und Aufreinigung erschwert.

### 2.6.2 Synthese des Isoalloxazin-Systems

Ausgangsmaterial für die Darstellung 10-substituierter Isoalloxazine sind N-Alkylaniline, welche auf zwei Wegen synthetisiert wurden (Abb. 44).

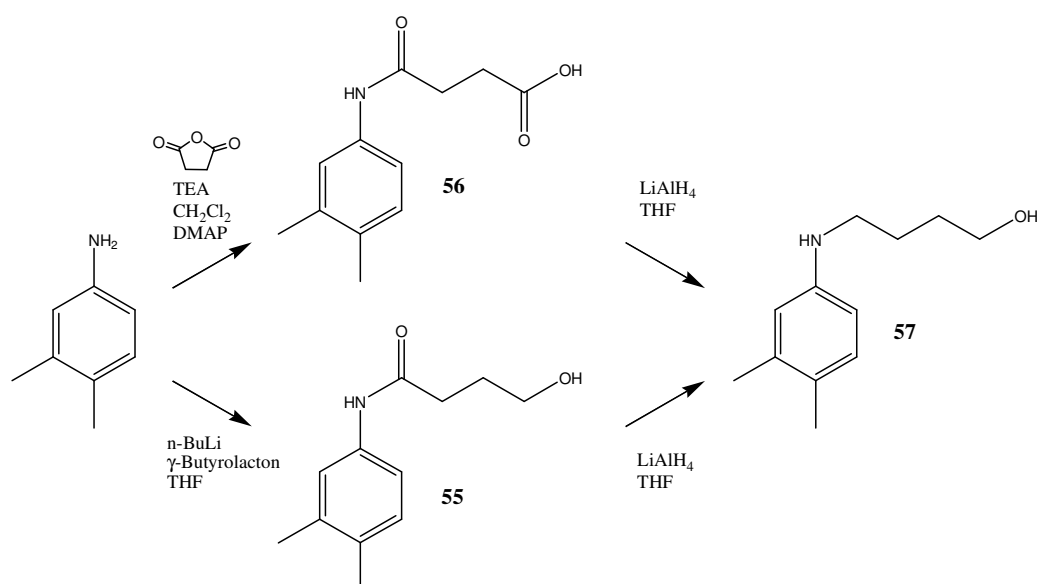


Abbildung 44 Synthese funktionalisierter N-Alkylaniline

Durch Ringöffnung der Carbonyl-Verbindungen werden die Amide **55** und **56** erhalten, die anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid zu dem entsprechenden substituierten 4-Aminobutan-1-ol **57** reduziert werden. Dabei ist die Variante über Bernsteinsäureanhydrid<sup>[202]</sup> mit einer Gesamtausbeute von 68 % etwas besser als die über das  $\gamma$ -Butyrolacton<sup>[203]</sup> mit einer Gesamtausbeute von 62 %. Ausgehend von diesem Anilin **57** erfolgt die Synthese der Azoverbindungen **II** und die weitere Umsetzung mit Barbitursäure zum Isoalloxazin **61** (Abb. 45).

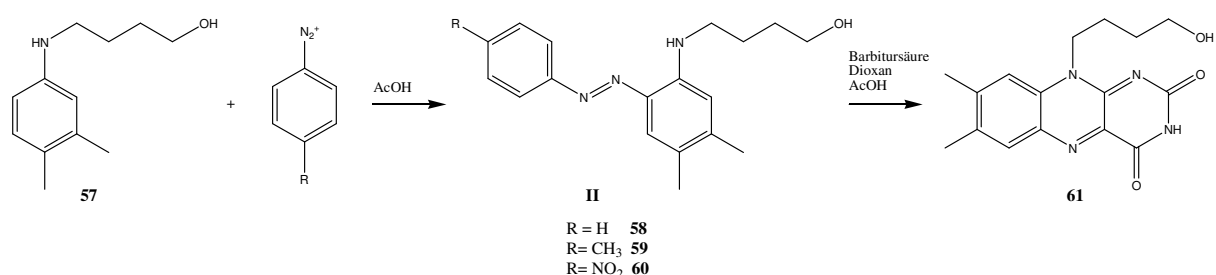


Abbildung 45 Synthese des Isoalloxazins

Der Angriff des Diazoniumsalzes am Anilin kann prinzipiell in beiden ortho-Positionen zum

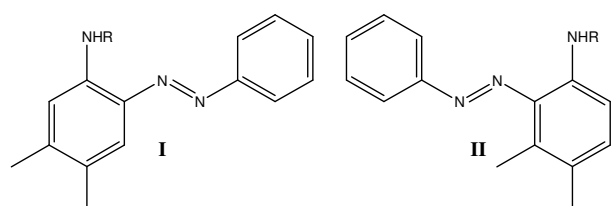


Abbildung 46 mögliche Azoverbindungen

Amin-Substituenten erfolgen. Dabei entstehen zwei unterschiedliche Produkte (Abb. 46). Davon wird hauptsächlich **I** gebildet und **II** nur als Nebenprodukt erhalten. Beide Isomere lassen sich NMR-spektroskopisch eindeutig unter-

scheiden. Während bei **I** für die aromatischen Protonen H(3) und H(6) bei  $\delta = 7.57$  ppm und  $\delta = 6.59$  ppm zwei Singulets beobachtet werden, erwartet man bei **II** für H(2) und H(3) durch eine  $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplung zwei Dubletts.

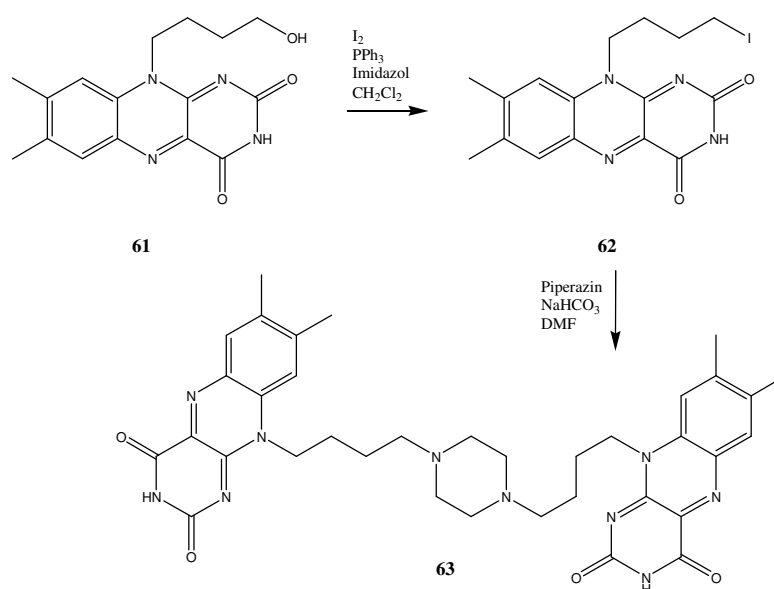
Es wurden drei Diazoniumsalze zur Darstellung der Azoverbindungen verwendet und hinsichtlich der Ausbeute an Verbindung **61** verglichen (Tab. 11).

Substituent R	Azo-Verbindung	Ausbeute in % (Azoverbindung)	Ausbeute in % (Isoalloxazin)	Gesamtausbeute in %
H	<b>58</b>	48	56	27
CH <sub>3</sub>	<b>59</b>	52	55	29
NO <sub>2</sub>	<b>60</b>	53	49	26

**Tabelle 11** Azoverbindungen

Obwohl die Nitroverbindung **60** die höchste Ausbeute bei der Azoverbindung aufweist, liefert sie durch ihre geringe Ausbeute an Isoalloxazin **61** die schlechteste Gesamtausbeute. Am günstigsten ist die Variante über die Methyl-Verbindung **59**.

Bei der so erhaltene Verbindung **61** wurde die Hydroxy-Gruppe mit Triphenylphosphan und Iod umgesetzt und damit die entsprechende Halogenverbindung **62** erhalten (Abb. 47)<sup>[204]</sup>. Anschließend erfolgte die Umsetzung mit dem Piperazin zur Zielverbindung **63**.



**Abbildung 47** Synthese der Zielverbindung

Die Isoalloxazine sind tieforangefarbene Verbindungen mit einem Maximum der Absorption bei  $\lambda = 240$  nm. Die Protonen der terminalen CH<sub>2</sub>OH-Gruppe sind im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum

bei  $\delta = 3.44$  ppm als Triplet ( $^3J_{H,H} = 6.2$  Hz,) und das entsprechende C-Atom im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei  $\delta = 60.4$  ppm zu finden. Nach der Umwandlung in das Iod-Derivat wird diese Methylengruppe im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum bei  $\delta = 3.29$  ppm als Triplet ( $^3J_{H,H} = 6.2$  Hz,) und im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum deutlich zu höherem Feld verschoben bei  $\delta = 5.5$  ppm beobachtet. Die Zielverbindung **63** ist in allen gängigen organischen Lösungsmitteln schlecht löslich, wodurch nur die Aufnahme eines  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums in einem Gemisch aus  $\text{DMSO-d}_6$  und  $\text{D}_2\text{SO}_4$  möglich war. Durch längere Einwirkung zersetzte sich die Verbindung, so dass keine  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messung durchgeführt werden konnte.

### 2.6.3 Synthese des Bis-Riboflavins

Riboflavin ist ein Isoalloxazin-Derivat, das an Position 10 einen Ribose-Rest trägt. Diese Verbindung wurde zunächst in das Tetraacetylriboflavin **64** überführt (Abb. 48)<sup>[205]</sup>, um die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln zu verbessern und die Hydroxyl-Gruppen vor weiteren Reaktionen zu schützen. Anschließend kann an Position 2 des Isoalloxazin-Systems mit 1,3-Diodpropan und Cäsiumcarbonat als Base alkyliert werden<sup>[201]</sup>. Die so erhaltene 3-Iodpropyl-Verbindung **65** führt nach Umsetzung mit Piperazin<sup>[206]</sup> zur gewünschten Zielstruktur **66**.

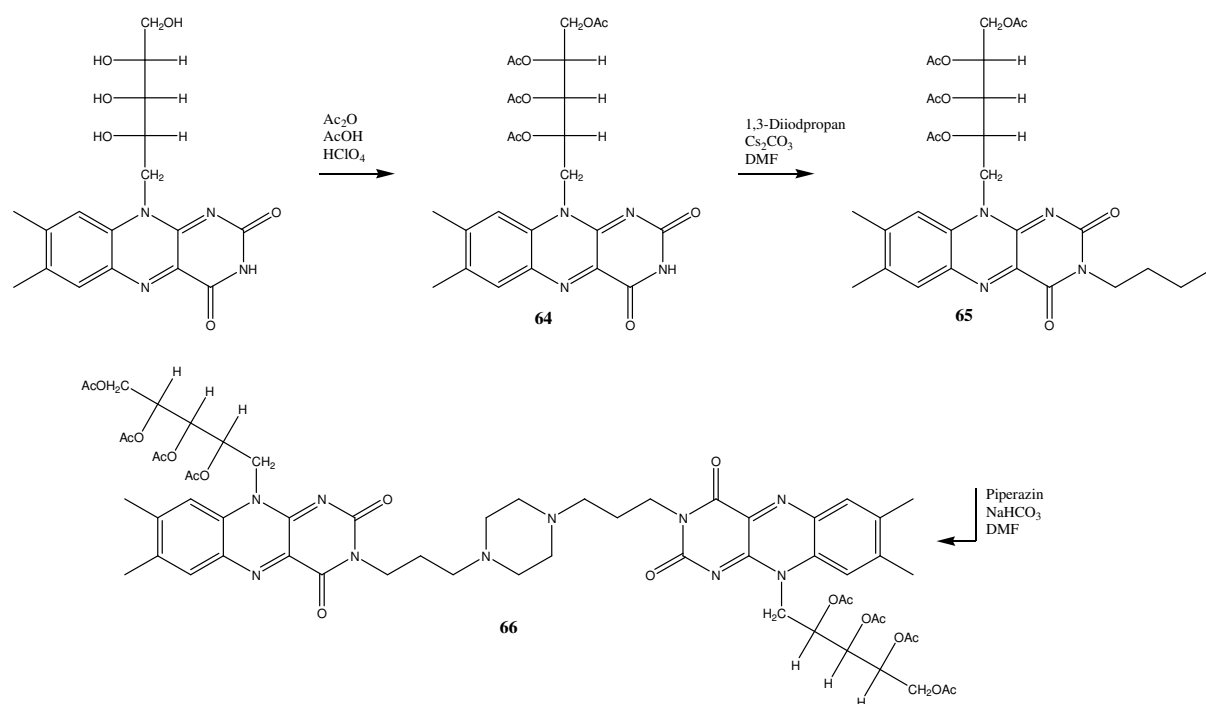


Abbildung 48 Synthese der dimeren Riboflavin-Verbindung

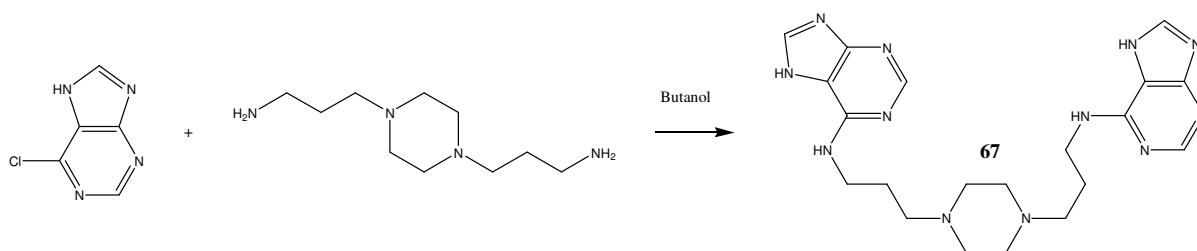
Neben der Verknüpfung des Spacers an Position 2 des Isoalloxazins wurde auch die Möglichkeit der Kupplung über den Ribose-Rest untersucht. Leider konnte diese



Transformation nicht erfolgreich durchgeführt werden, da keine geeigneten Schutzgruppen für die Synthese gefunden wurden. Das Isoalloxazin-System ist gegenüber starken Säuren und Basen sehr empfindlich, was das Repertoire an Schutzgruppen sehr einschränkt. Auch die Verwendung von Benzylgruppen ist nicht möglich, da eine hydrogenolytische Abspaltung dieser Schutzgruppen auch das aromatische System angreift.

## 2.7 Synthese gespacerter Bis-Purine

Ein wichtiges Ausgangsmaterial für Synthesen am Purin-System ist 6-Chlorpurin, welches kommerziell erhältlich ist. Da es sich beim Purin um einen Elektronenmangel-Aromaten handelt, kann das Halogen sehr leicht durch andere Nucleophile substituiert werden. In dieser Arbeit wurde ein Bis-Purin dargestellt, das durch Umsetzung von 6-Chlorpurin mit 1,4-Bis-(3-aminopropyl)piperazin in n-Butanol erhalten wird (Abb. 49)<sup>[207]</sup>.



**Abbildung 49** Umsetzung von 6-Chlorpurin mit 1,4-Bis-(3-aminopropyl)piperazin

Charakteristisch für diese Verbindung ist im IR-Spektrum die breite Bande der NH-Valenzschwingung bei  $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ . Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Stickstoff-Protonen des Heterocyclus bei  $\delta = 12.91 \text{ ppm}$  und die des Spacers bei  $\delta = 7.64 \text{ ppm}$  zu beobachten. Die aromatischen Protonen sind bei  $\delta = 8.18 \text{ ppm}$  und  $\delta = 8.08 \text{ ppm}$  zu finden. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (Abb. 50) sind im Bereich der aromatischen Absorption nur zwei Signale zu beobachten, wobei das von CH(2) bei  $\delta = 152.0 \text{ ppm}$  sehr viel intensiver als das von CH(8) bei  $\delta = 138.8 \text{ ppm}$  ist. Die ipso-Signale des Purin-Systems sind stark verbreitert, so dass diese in ihrer Intensität zu gering sind, um detektiert zu werden.

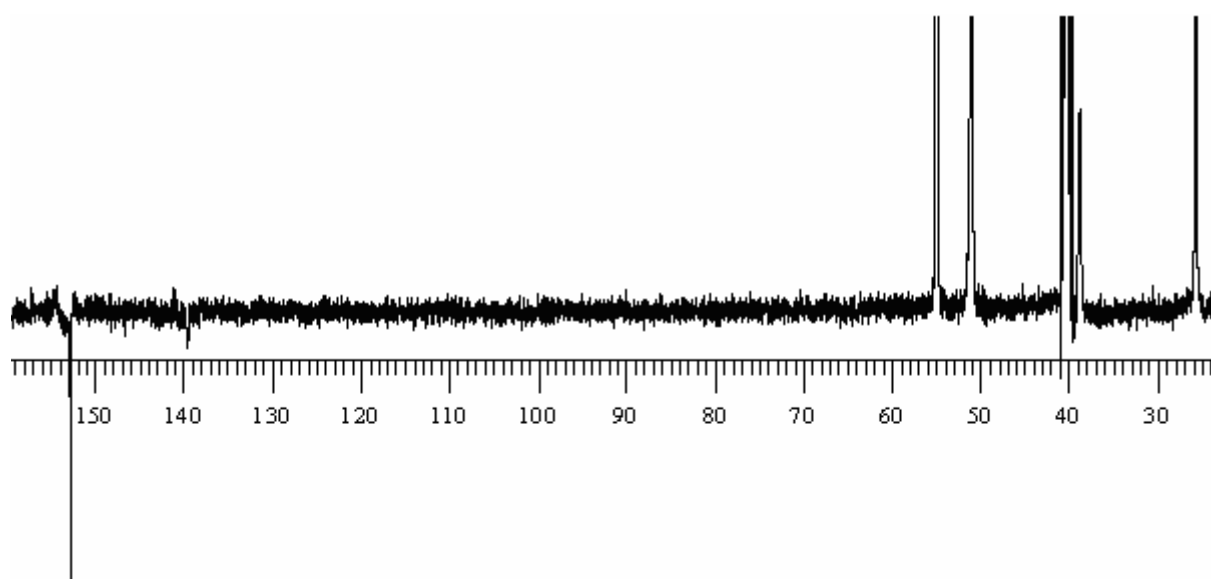


Abbildung 50  $^{13}\text{C}$ -APT-NMR-Spektrum (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **67**

## 2.8 Synthese gespacerter Bis-Anthrachinone

Anders als bei den vorhergehenden Verbindungen erfolgt hier die Verknüpfung des Spacers mit dem Heterocyclus über eine Amidbindung. Für die Darstellung von Amiden ist eine breite Palette an Reaktionsvarianten entwickelt worden. Die gängigsten Methoden zur Aktivierung der Carbonsäurefunktion sind die Bildung von Säurechloriden mit Thionyl-<sup>[208]</sup> oder Oxalylchlorid<sup>[209]</sup>, gemischten Anhydriden mit z. B. Chlorameisensäureisobutylester<sup>[210]</sup> und die Verwendung von Carbodiimiden<sup>[211]</sup>. Für die Synthese des Bis-Anthrachinons **68** wurde die Carbodiimid-Methode angewendet. Dabei wird die Zielverbindung ausgehend von 2-Anthrachinoncarbonsäure und 1,4-Bis-(3-aminopropyl)piperazin durch Umsetzung mit DCC erhalten (Abb. 51). Die Zugabe von katalytischen Mengen an DMAP bewirkt eine erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit durch Bildung von Acylpyridinium-Salzen.

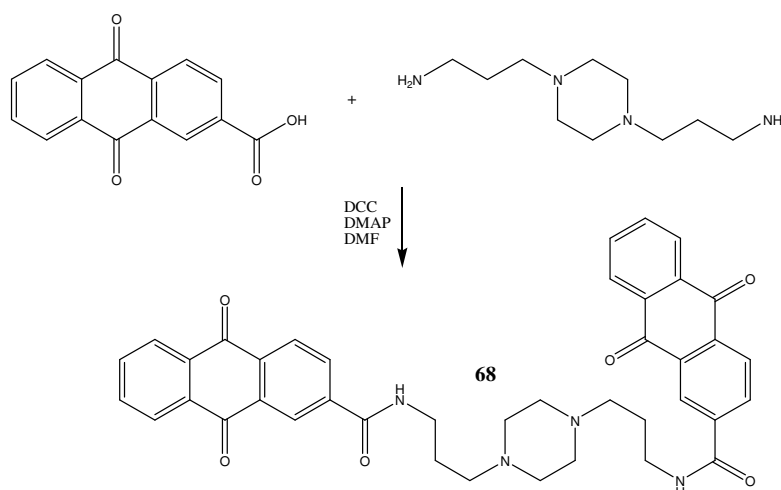


Abbildung 51 Synthese des Bis-Anthrachinons

Im IR-Spektrum sind die C=O-Valenzschwingung des Chinon-Systems bei  $\nu = 1680 \text{ cm}^{-1}$  und die der Amid-Gruppe bei  $\nu = 1632 \text{ cm}^{-1}$  als starke Banden zu finden. Das Maximum der Absorption im UV-vis-Spektrum liegt bei  $\lambda = 273 \text{ nm}$  ( $\log \epsilon = 4.56$ ).

## 2.9 Synthese gespacerter Bis-Chinazolin-2-one und Bis-Diazepame

Beide Verbindungsklassen sind vom Aufbau sehr ähnlich, die siebengliedrigen Diazepame unterscheiden sich von den sechsgliedrigen Chinazolin-2-onen nur um eine Methylengruppe. Dadurch können auch beide Verbindungsklassen ausgehend von 2-Aminobenzophenonen synthetisiert und anschließend analog in die Zielverbindungen überführt werden. Als Ausgangsmaterial für die Synthesen wurde das kommerziell erhältliche 2-Amino-5-chlorbenzophenon verwendet.

### 2.9.1 Synthese der Chinazolin-2-one

Ausgehend vom Benzophenon **I** kann 6-Chlor-4-phenylchinazolin-2(1H)-on **69** in einem Schritt erhalten werden. Dazu wird 2-Amino-5-chlorbenzophenon mit Chlorsulfonäureisocyanat in Methylenchlorid umgesetzt (Abb. 52)<sup>[212]</sup>.

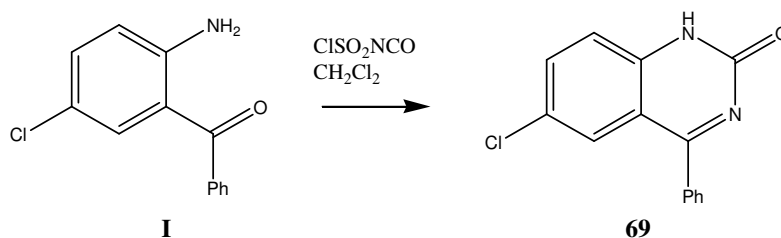


Abbildung 52 Synthese von Chinazolin-2-on-Verbindungen

Die charakteristisch starke Bande der C=O-Valenzschwingung wird im IR-Spektrum bei  $\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$  beobachtet. Das Amid-Proton ist im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum mit  $\delta = 12.10 \text{ ppm}$  am weitesten zu tieferem Feld verschoben. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum werden die Signale der C=N bei  $\delta = 174.3 \text{ ppm}$  und die der C=O bei  $\delta = 155.0 \text{ ppm}$  detektiert. Das [M+H]<sup>+</sup>-Signal im ESI-MS-Spektrum bei  $m/z = 257.1$  und  $259.1$  weist das für ein Chlor-Substituenten typische Isotopen Muster von 3:1 auf.

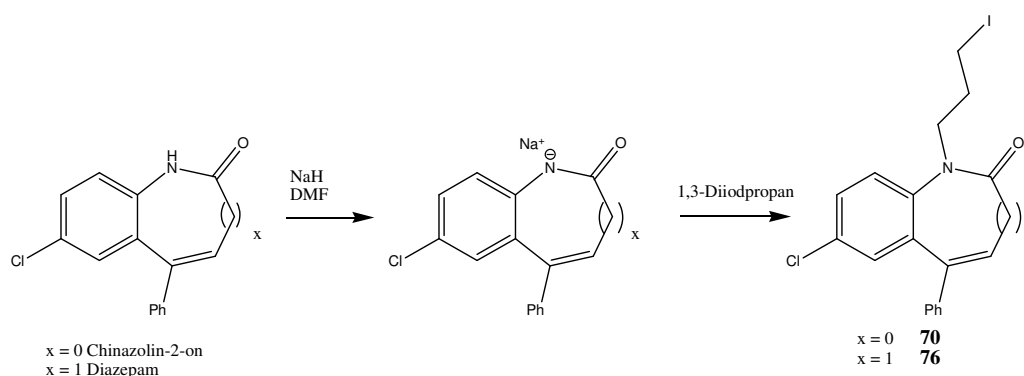


CH<sub>2</sub>-Gruppe aufgrund der axialen bzw. äquatorialen Position nicht mehr äquivalent, durch schnelle Ringinversion wird aber im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nur ein gemittelt breites Signal bei  $\delta = 4.31$  ppm beobachtet. Das dazugehörige <sup>13</sup>C-NMR-Signal wird bei  $\delta = 56.6$  ppm detektiert.

### 2.9.3 Synthese der Zielverbindungen

Sowohl bei den Chinazolin-2-onen als auch bei den Diazepamen lässt sich das Stickstoffproton mit Basen sehr leicht abspalten; das dabei erhaltene Amid stellt ein gutes Nucleophil dar und kann mit Alkylhalogeniden umgesetzt werden.

Die Reaktion wurde in DMF mit Natriumhydrid als Base durchgeführt<sup>[214]</sup> und ein Überschuss an 1,3-Diodpropan als Alkylierungsmittel eingesetzt, um eine weitere Umsetzung zu ermöglichen (Abb. 55).



**Abbildung 55** Alkylierung der Chinazolin-2-one und Diazepame

Bei den Diazepamen wird aufgrund des zusätzlichen Substituenten die Ringinversion nicht mehr beobachtet. Der Energieunterschied zwischen beiden Konformeren wird durch die zusätzlichen 1,3-Wechselwirkungen der Iodpropyl-Kette in der axialen Position so groß, dass bei niedrigen Temperaturen hauptsächlich eine populiert ist. Dadurch sind die beiden Protonen des 7-Rings nicht mehr als breites Signal sondern als zwei getrennte Dubletts bei  $\delta = 4.78$  ppm und bei  $\delta = 3.75$  ppm mit einer geminalen <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub>-Kopplung von 10.4 Hz zu finden (Abb. 56). Auch die Protonen der Methylen-Gruppen 1''-3'' der Iodpropyl-Kette sind aufgrund der eingefrorenen Konformation und einer vorhandenen Rotationsbarriere nicht äquivalent und daher als getrennte Signale zu beobachten.

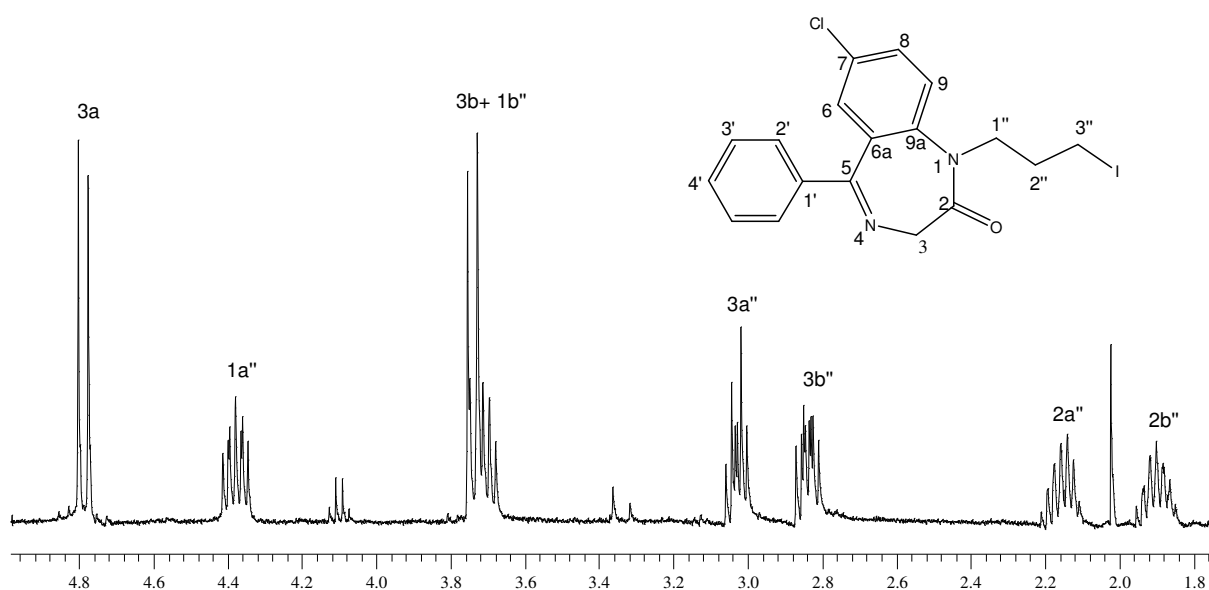


Abbildung 56 Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **76**

Ähnlich wie bei den Isoalloxazin-Verbindungen erfolgt auch bei den Chinazolin-2-onen und Diazepamem die Dimerisierung durch Umsetzung der Alkyljodide mit Piperazin in DMF und Natriumhydrogencarbonat als Base (Abb. 57). Ebenso konnte die Synthese erfolgreich für das Homopiperazin durchgeführt werden.

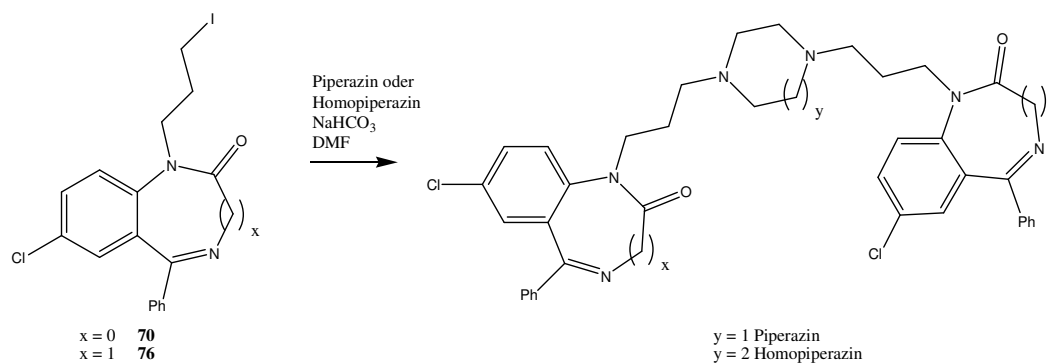


Abbildung 57 Darstellung der Zielverbindungen

Mit dieser Methode konnten die in Tab. 12 zusammengefassten Zielstrukturen erhalten werden.

	Chinazolin-2-on	Ausbeute in %	Diazepam	Ausbeute in %
Piperazin	<b>71</b>	40	<b>77</b>	31
Homopiperazin	<b>72</b>	27	<b>78</b>	76

Tabelle 12 synthetisierte Bis-Chinazolin-2-one und Bis-Diazepame

## 2.10 Synthese gespacerter Bis-Adamantane

Das Adamantan-Gerüst ist ein tricyclischer Kohlenwasserstoff und unterscheidet sich deutlich von den bisher beschriebenen Verbindungen, die im Wesentlichen planare Heterocyclen (ausgenommen Kastellpaolitine und Diazepam) darstellen. Adamantane besitzen eher eine kugelhähnliche Gestalt.

Ausgangspunkt der Synthese ist 1-Aminoadamantan. Davon ausgehend wurden Zielstrukturen mit einer C<sub>3</sub> und C<sub>4</sub>-Kette sowohl vom Piperazin als auch vom Homopiperazin synthetisiert. Die Synthese der C<sub>3</sub>-Verbindungen erfolgt in drei Stufen (Abb. 58).

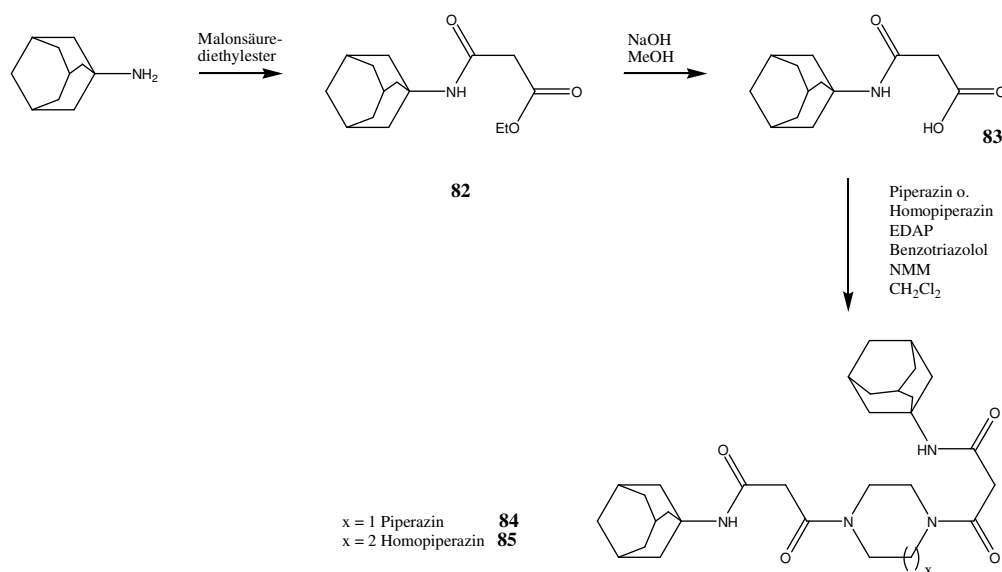


Abbildung 58 Synthese der C<sub>3</sub>-Bis-Adamantane

Das 1-Aminoadamantan wird mit Malonsäurediethylester zum Amid **82** umgesetzt<sup>[215]</sup>. Dieses wird anschließend zur freien Carbonsäure **83** verseift<sup>[216]</sup> und mit Piperazin oder Homopiperazin zu den gewünschten Zielstrukturen **84** und **85** umgewandelt. Die Kupplung wurde mit Ethyldimethylaminopropylcarbodiimid Hydrochlorid (EDAP) und Benzotriazolol durchgeführt<sup>[217]</sup>.

Die Synthese der C<sub>4</sub>-Zielverbindungen erfolgt in nur zwei Stufen (Abb. 48), da durch die Umsetzung des 1-Aminoadamantans mit Bernsteinsäureanhydrid<sup>[202]</sup> direkt die Carbonsäureverbindung **79** entsteht. Die Zielverbindungen **80** und **81** werden anschließend durch Umsetzung mit Piperazin bzw. Homopiperazin erhalten<sup>[218]</sup>.

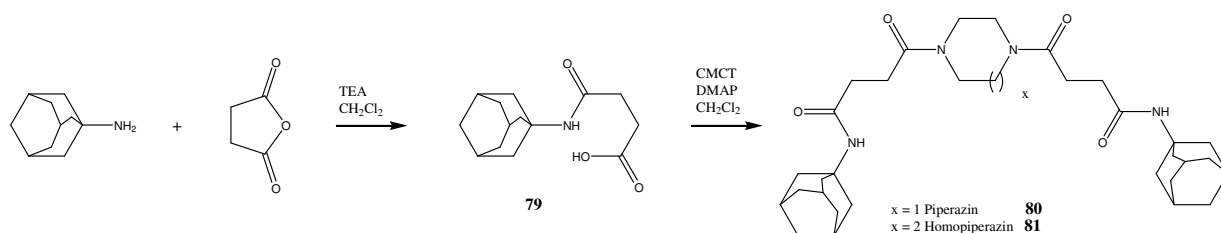


Abbildung 59 Synthese der C<sub>4</sub>-Bisadamantane

Im IR-Spektrum sind die NH-Valenzschwingung bei  $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ , die C-H-Valenzschwingung bei  $\nu = 2912 \text{ cm}^{-1}$  und die Carbonylbande bei  $\nu = 1647 \text{ cm}^{-1}$  (Amid I) und  $\nu = 1550 \text{ cm}^{-1}$  (Amid II) charakteristisch für diese Verbindungen. Die Protonen des Adamantan-Gerüsts sind im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Form von drei breiten Signalen bei ca.  $\delta = 1.95$ ,  $1.86$  und  $1.57$  ppm zu beobachten. Durch die Aufnahme eines C-H-COSY-Spektrums lassen sich zu diesen  $^1\text{H-NMR}$ -Signalen die  $^{13}\text{C-NMR}$ -Verschiebungen bei ca.  $\delta = 41$ ,  $36$  und  $29$  ppm zu ordnen. Das quartäre Signal des Adamantyl-Restes ist bei ca.  $\delta = 50$  ppm zu finden. Bei den Piperazin- und Homopiperazin-Derivaten sind die  $^1\text{H-NMR}$ -Signale nicht mehr als stark verbreitert zu beobachten, sondern sie zeigen Feinstrukturen. Darüber hinaus wird die Anzahl der  $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale größer, was entweder auf eine vorhandene E/Z-Isomerie an der partiellen Amid-Doppelbindung bzw. auf unterschiedliche Konformere der 6- und 7-Ring Derivate hinweist. Nähere Erläuterungen zu diesem Phänomen werden im Kapitel 2.12.3 bei den Peptid-Verbindungen aufgeführt.

## 2.11 Synthese der Bis-Acridine mit variablen Spacern

Wie bereits bei den Chinazolin-2-onen und Diazepamem gezeigt werden konnte, stellen die Iodalkyl-substituierten Heterocyclen eine interessante Möglichkeit zur Variation des zentralen Heterocyclus dar. Dieses Konzept konnte in ähnlicher Weise auf Acridin-Verbindungen ausgedehnt werden.

Ausgangspunkt der Synthese ist das bereits in Kapitel 2.3.1 beschriebene 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin **I** (Abb. 60). Dieses wird mit den  $\omega$ -Aminoalkoholen in Phenol zu den entsprechenden Aminoacridinen **II** umgesetzt. Anschließend wird mit Triphenylphosphan und Iod die Hydroxyl-Gruppe in einen Iod-Substituenten überführt<sup>[204]</sup>.

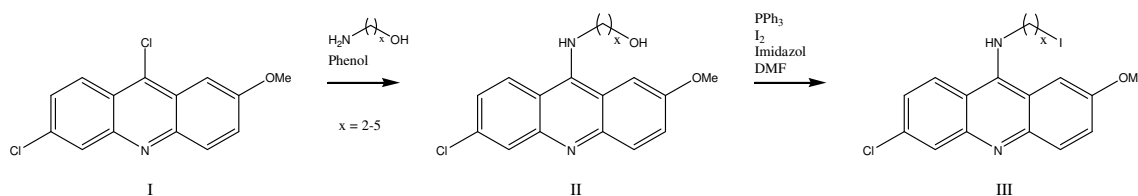


Abbildung 60 Darstellung der N-( $\omega$ -Iodalkyl)acridin-9-amine

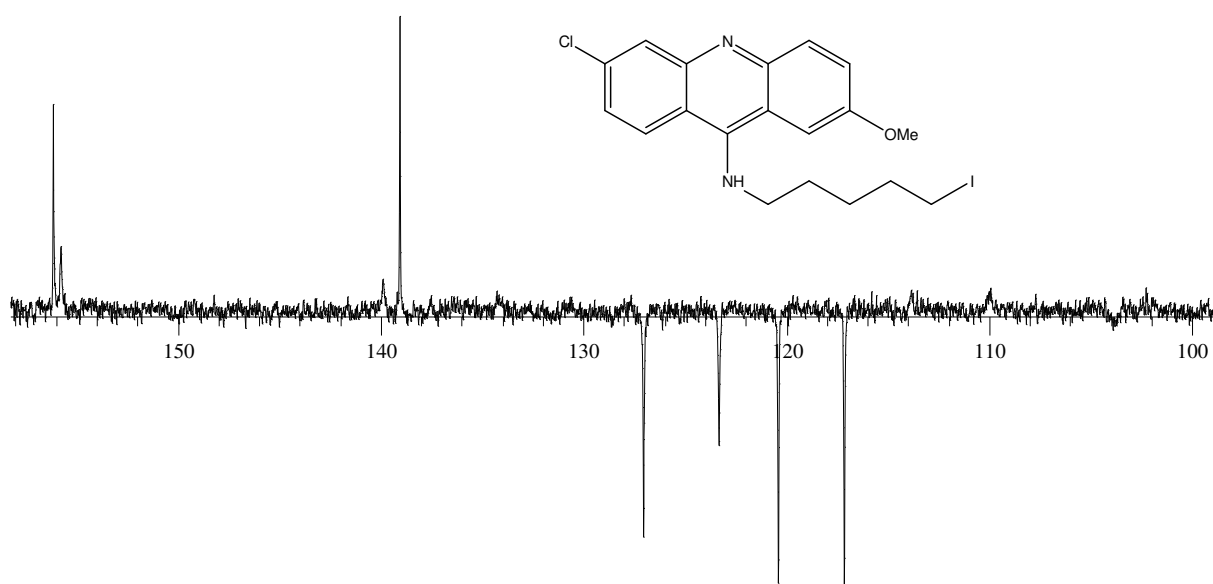
Eine intramolekulare Alkylierung der Amino-Gruppe tritt nicht auf, da der Stickstoff durch die bereits in Kapitel 2.3.3 (Abb. 21, S. 24) beschriebene Tautomerie in seiner Reaktivität stark vermindert ist. Die erhaltenen Acridin-Derivate sind in Tab. 13 zusammengefasst.



Alkyl-Kette	R-OH	Ausbeute in %	R-I	Ausbeute in %
Ethyl	<b>86</b>	90	<b>90</b>	76
Propyl	<b>87</b>	87	<b>91</b>	80
Butyl	<b>88</b>	85	<b>92</b>	75
Pentyl	<b>89</b>	93	<b>93</b>	82

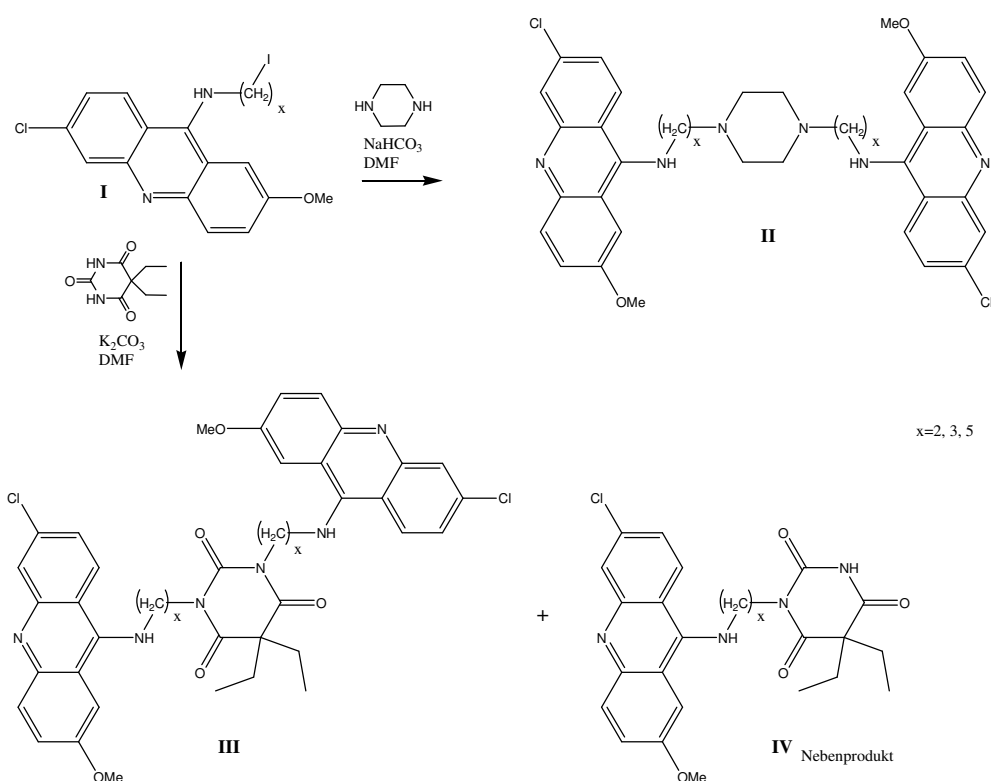
**Tabelle 13** *N*-( $\omega$ -Hydroxyalkyl)acridin-9-amine und *N*-( $\omega$ -Iodalkyl)acridin-9-amine

Für diese Verbindungen sind die starken IR-Banden der C=C-Valenzschwingungen bei  $\nu = 1630 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu = 1595 \text{ cm}^{-1}$  und  $\nu = 1500 \text{ cm}^{-1}$  charakteristisch. Ihr Absorptionsmaximum liegt bei 294 nm ( $\log \epsilon = 4.2-4.6$ ). Auch bei diesen Verbindungen sind vereinzelt nicht alle Signale im NMR-Spektrum zu beobachten. So fehlen bei Verbindung **93** zwei CH-Signale und ein quartäres. Auch die anderen ipso-Kohlenstoffe sind bis auf zwei stark verbreitert. Eine Überlagerung mit anderen Signalen ist z. B. für die CH(1)-Gruppe, die im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum normalerweise bei  $\delta = 101-102 \text{ ppm}$  zu beobachten ist, ausgeschlossen. Die Ursachen dafür wurden bereits in Kapitel 2.3.3 näher erläutert.



**Abbildung 61**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **93**

Die so erhaltenen *N*-( $\omega$ -Iodalkyl)acridin-9-amine **90-93** werden anschließend mit unterschiedlichen Heterocyclen umgesetzt. Neben den Piperazin-Derivaten konnten auch 5,5-Diethylbarbitursäure-Verbindungen<sup>[219]</sup> hergestellt werden (Abb. 62). Die 5,5-Diethylbarbitursäure wurde aus Diethylmalonsäuredimethylester und Harnstoff synthetisiert<sup>[220]</sup>.



**Abbildung 62** Synthese der Bis-Acridine mit variabler Spacerlänge

Die Darstellung von Homopiperazin-Verbindungen konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden, da die Eliminierungsneigung der N-Iodalkylacridin-9-amine bei diesem Substrat sehr hoch ist. Die Synthese der C<sub>4</sub>-Kettenlänge ist auch für Piperazin und 5,5-Diethylbarbitursäure nicht möglich, da auch hier bevorzugt Eliminierung stattfindet. Bei der Darstellung des 5,5-Diethylbarbitursäure-Derivats mit C<sub>3</sub>-Kettenlänge konnte als Nebenprodukt eine monoalkylierte Verbindung isoliert werden. Alle synthetisierten Zielstrukturen sind in Tab. 14 zusammengefasst.

Kettenlänge	N-Iodalkylacridin-9-amin <b>I</b>	Piperazin-Derivat <b>II</b>	5,5-Diethylbarbitursäure (Dimer) <b>III</b>	5,5-Diethylbarbitursäure (Monomer) <b>IV</b>
2	<b>90</b>	<b>94</b>	<b>95</b>	-
3	<b>91</b>	<b>9*</b>	<b>96</b>	<b>97</b>
5	<b>93</b>	<b>98</b>	<b>99</b>	-

**Tabelle 14** dargestellte Zielverbindungen

\* Diese Verbindung ist als Referenzverbindung über die in Kapitel 2.3.3 erläuterte Reaktion dargestellt worden.

Die 5,5-Diethylbarbitursäure-Derivate zeigen im IR-Spektrum zwei starke Carbonyl-Banden bei  $\nu = 1680$  und  $1630 \text{ cm}^{-1}$ . Bei den dimeren Verbindungen kann im ESI-MS-Spektrum neben einem  $[M+H]^+$  auch ein Bis-Kation  $[M+2H]^{2+}$  beobachtet werden.

## 2.12 Synthese der Bis-Acridine mit Peptid-Spacern

Aminosäuren stellen durch ihre variable Seitenkette eine interessante Alternative zu den unverzweigten Spacern dar.

### 2.12.1 Synthese der Peptid-Spacer

Aminosäuren sind bifunktionelle Verbindungen. Damit gezielte Synthesen möglich sind, ist es notwendig eine Funktion zu schützen (Abb. 63). Für die weitere Synthese hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Amino-Gruppe in ein *tert.*-Butylcarbammat umzuwandeln<sup>[221]</sup>. Dieses kann nahezu quantitativ durch Umsetzung der Aminosäuren mit Di-*tert.*-butyl-dicarbonat erfolgen. Anschließend werden die geschützten Aminosäuren mit Piperazin oder Homopiperazin verknüpft, was über die Carbodiimid-Variante mit DCC möglich ist. Im nachfolgenden Schritt werden die Schutzgruppen durch Einwirkung von Trifluoressigsäure abgespalten<sup>[222]</sup>.

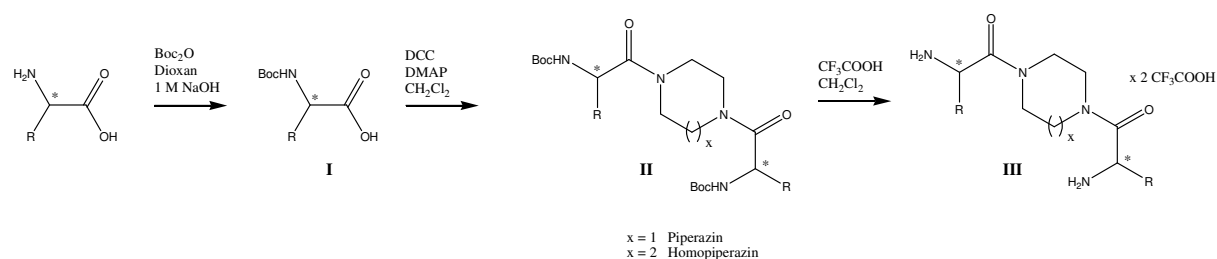


Abbildung 63 Peptid-Spacer-Synthese mit  $\alpha$ -Aminosäuren

Bei den in Abb. 63 dargestellten Aminosäuren handelt es sich um  $\alpha$ -Aminosäuren. Analog dazu sind die Synthesen mit  $\beta$ -Aminosäuren möglich (Abb. 52).

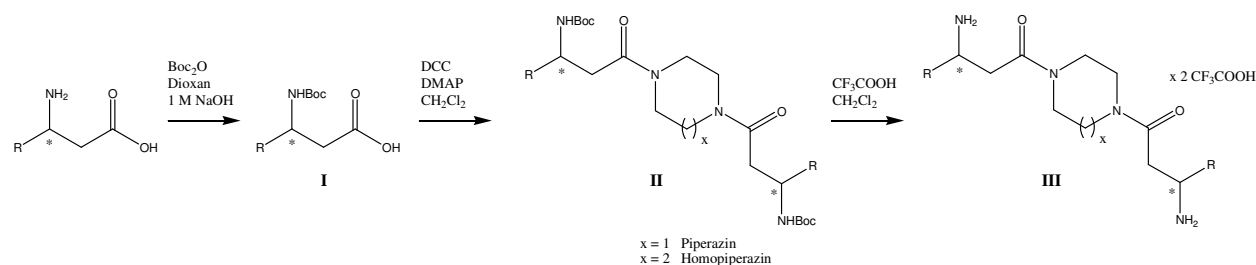


Abbildung 64 Peptid-Spacer-Synthese mit  $\beta$ -Aminosäuren

Auf diese Weise konnten die in Tab. 15 zusammengefassten Verbindungen erhalten werden.

	Aminosäure (Kurzform)	Verbindung II (Boc-geschützt)		Verbindung III (freies Amin)	
		Piperazin	Homo- piperazin	Piperazin	Homo- piperazin
α- Aminosäuren	L-Met	<b>100</b>	<b>101</b>	<b>116</b>	<b>117</b>
	L-Val	<b>102</b>	<b>103</b>	<b>118</b>	<b>119</b>
	D-Val	<b>104</b>	<b>105</b>	<b>120</b>	<b>121</b>
	L-Phe	<b>106</b>	<b>107</b>	<b>122</b>	<b>123</b>
	D-Phe	<b>108</b>	<b>109</b>	<b>124</b>	<b>125</b>
	L-Trp	<b>110</b>	<b>111</b>	<b>126</b>	<b>127</b>
β- Aminosäuren	β-Ala	<b>112</b>	<b>113</b>	<b>128</b>	<b>129</b>
	β-L-Phe	<b>114</b>	<b>115</b>	<b>130</b>	<b>131</b>

Tabelle 15 synthetisierte Spacer-Verbindungen

## 2.12.2 Synthese der Zielverbindungen

Die Synthese der Zielstrukturen erfolgt in bereits beschriebener Weise durch Umsetzung von 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin in Phenol (Abb. 65).

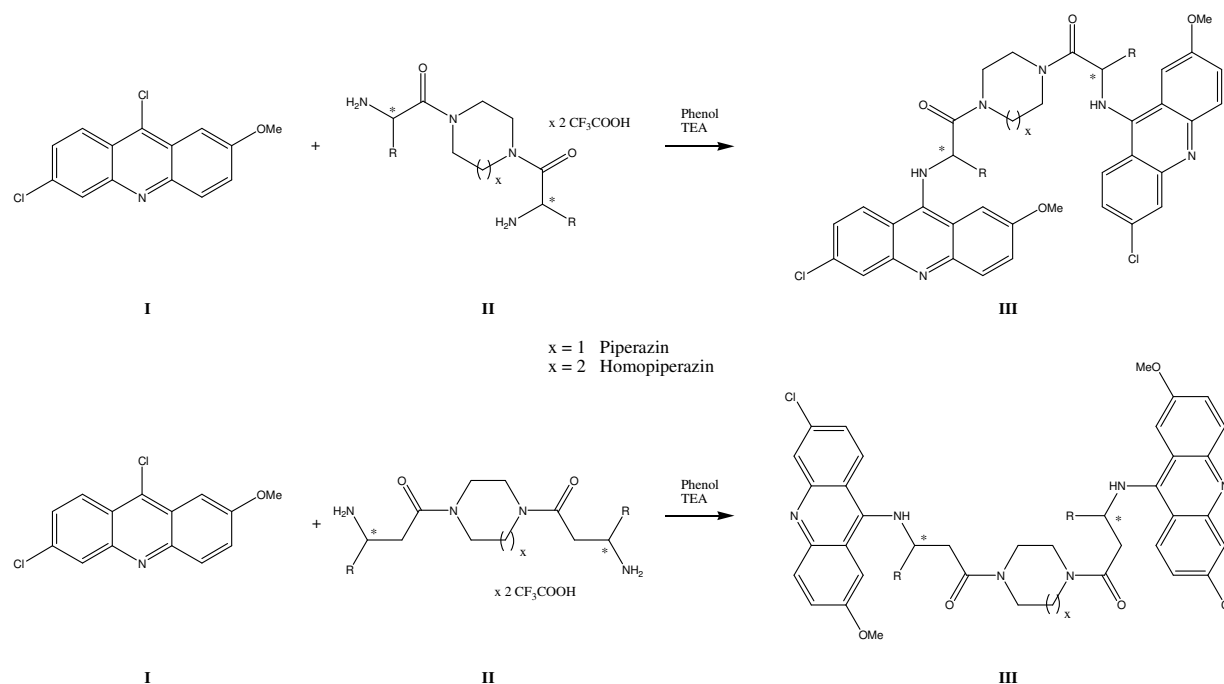


Abbildung 65 Synthese der Zielstrukturen mit Peptid-Spacer

Da die Spacer-Verbindungen als Bis-Trifluoracetate eingesetzt werden, ist es notwendig Triethylamin zu zugeben, um diese in die freien Amine zu überführen. Ohne Zusatz von Triethylamin verläuft die Reaktion nicht. Auf diese Weise konnten die in Tab. 16 zusammengefassten 16 Zielstrukturen erhalten werden.

	Aminosäure (Kurzform)	Zielverbindungen (Piperazin)	Ausbeute in %	Zielverbindungen (Homopiperazin)	Ausbeute in %
$\alpha$ - Aminosäuren	L-Met	<b>132</b>	25	<b>133</b>	31
	L-Val	<b>134</b>	45	<b>135</b>	24
	D-Val	<b>136</b>	43	<b>137</b>	27
	L-Phe	<b>138</b>	22	<b>139</b>	15
	D-Phe	<b>140</b>	25	<b>141</b>	17
	L-Trp	<b>142</b>	27	<b>143</b>	20
$\beta$ - Aminosäuren	$\beta$ -Ala	<b>144</b>	34	<b>145</b>	24
	$\beta$ -L-Phe	<b>146</b>	33	<b>147</b>	30

**Tabelle 16** Zielverbindungen

Die schwankenden Ausbeuten haben weniger ihre Ursachen in unterschiedlichen Reaktivitäten als vielmehr in der komplizierten Aufreinigung der Verbindungen. Da es sich bei den Reaktionsgemischen durch vielfältige Nebenreaktionen (Bildung von Aminoacridin u. a.) um Mehrkomponenten-Systeme handelt, ist eine mehrfache Säulenchromatographie mit unterschiedlichen Lösungsmitteln notwendig.

### 2.12.3 Synthese fluorierter Peptidspacer

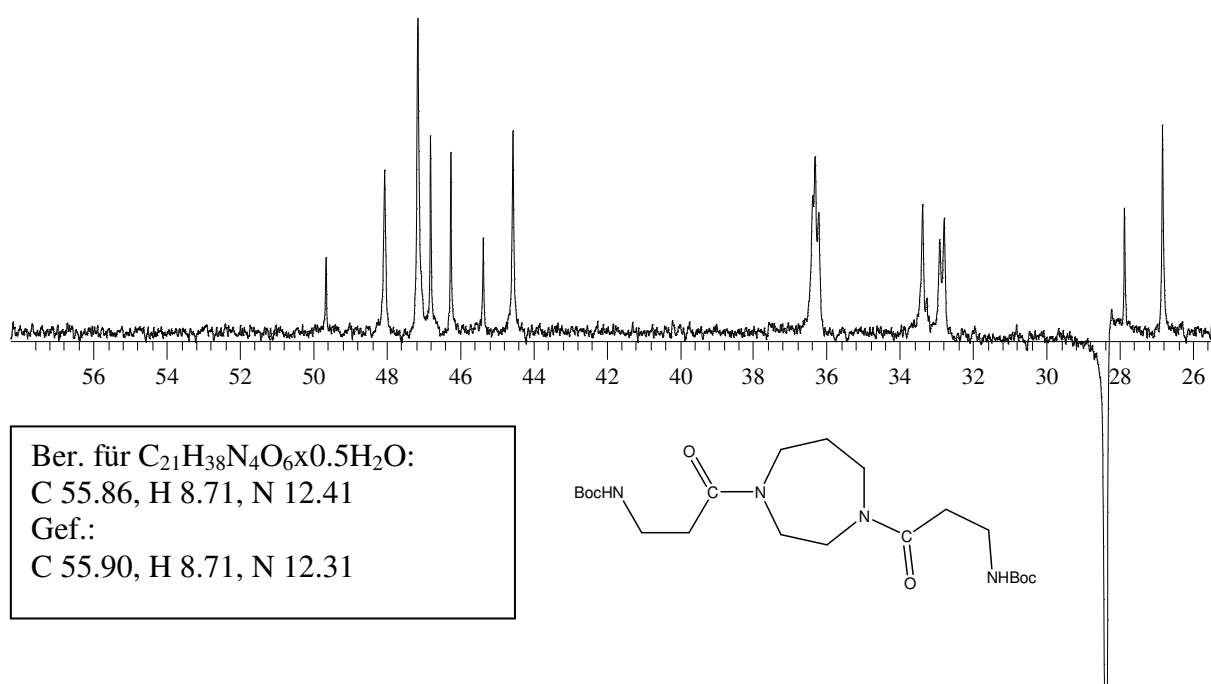
Um die verschiedenen Isomere der Homopiperazin-Verbindungen näher zu untersuchen, wurde in den Homopiperazin-Ring ein Fluor-Substituent eingeführt.

Die Synthese des Fluorhomopiperazins erfolgt in einer 4-stufigen Sequenz ausgehend von Ethylendiamin (Abb. 66), das zunächst mit Tosylchlorid in das Bis-Tosylamid **148** überführt wird<sup>[223]</sup>. Dieses kann durch Umsetzung mit 1,3-Dichlorpropan-2-ol in die Verbindung **149** umgewandelt werden<sup>[224]</sup>. Anschließend wird mit DAST die Hydroxylgruppe gegen Fluor ausgetauscht<sup>[225]</sup>. Nach Abspaltung der Tosyl-Gruppen mit HBr in Eisessig wird das 6-Fluorhomopiperazin **151** als Dihydrobromid erhalten, das in dieser Form in der weiteren Synthese eingesetzt wird.



### 2.12.4 Charakterisierung und strukturelle Besonderheiten der Bis-Acyl-Piperazine, -Homopiperazine und -6-Fluorhomopiperazine

Die Charakterisierung der Bis-Acyl-Derivate ist durch Auftreten mehrerer Isomere sehr komplex. So sind für den Piperazin-Ring im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum vier Signale zu beobachten. Weitaus komplizierter sind die Spektren der Homopiperazin-Verbindungen. Bei diesen wird nicht nur für den Ring eine Vielzahl von Signalen beobachtet, sondern auch die Nachbargruppen sind in mehrere Signale aufgespalten. In Abb. 68 ist das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des einfachsten Vertreters der Homopiperazin-Verbindungen **113** dargestellt, wie die Elementaranalyse zeigt, lassen sich die zusätzlichen Signale nicht auf Verunreinigungen zurückführen.



**Abbildung 68** Ausschnitt aus dem  $^{13}\text{C}$ -APT-NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) und Elementaranalyse von Verbindung **113**

Dieses Verhalten kann grundsätzlich durch zwei Effekte verursacht werden. Zum einen kommen unterschiedliche Konformationen der 6- bzw. 7-Ringe in Frage und zum anderen kann an der Amidbindung E/Z-Isomerie auftreten. Da dieses Phänomen nur bei den Acyl-Derivaten auftritt und nicht bei heteroanalogen Verbindungen, wie z.B. **149** oder **150** (Abb. 69), können unterschiedliche Konformere als Ursache ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist eine axiale Position des Acylrestes durch 1,3-diaxiale Wechselwirkungen aus energetischen Gründen auszuschließen.

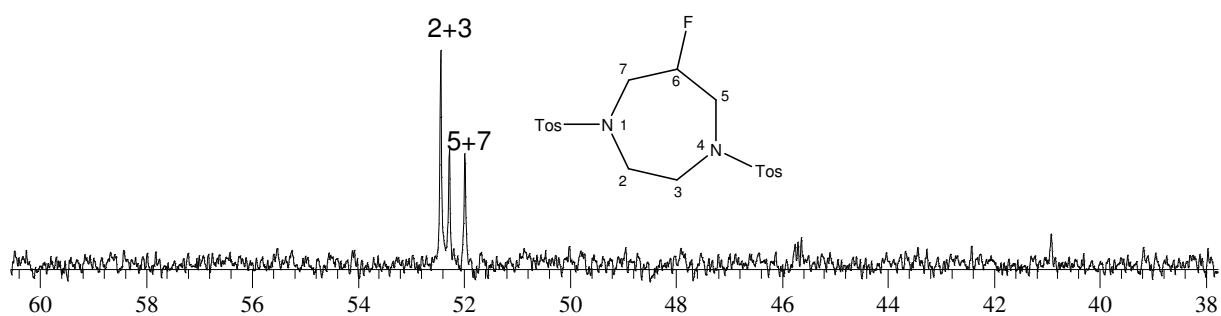


Abbildung 69  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) von Verbindung 150

Die E/Z-Isomerie an Amid-Bindungen spielt bei Peptiden eine große Rolle. Bei acyclischen sekundären Peptidbindungen aus primären Aminosäuren liegt dieses Isomeren-Gleichgewicht fast ausschließlich auf der Seite der thermodynamisch stabileren E-konfigurierten Form ( $\Delta G^\circ_{E/Z} = 10.9 \text{ kJ/mol}$ ). Sind dagegen sekundäre Amine wie z. B. Prolin am Aufbau der Peptidbindung beteiligt, ist die Energiedifferenz zwischen beiden Isomeren sehr viel geringer ( $\Delta G^\circ_{E/Z} = 2.1 \text{ kJ/mol}$ ), was zu einer vermehrten Bildung der Z-Form führt<sup>[227]</sup>. Trotz dieses geringen Unterschiedes in der freien Energie ist die Isomerisierung durch eine Energiebarriere von  $\Delta G^\circ_{E/Z} = 75\text{-}100 \text{ kJ/mol}$  gehemmt<sup>[228]</sup>. Dieser Effekt tritt bei den Bis-Acyl-Derivaten doppelt auf, was dazu führt das sowohl E/E als auch E/Z und Z/Z Kombinationen möglich sind.

Bei den Piperazin-Verbindungen sind von den vier möglichen Isomeren (Abb. 70) je zwei aufgrund der Symmetrie des Sechsrings identisch.

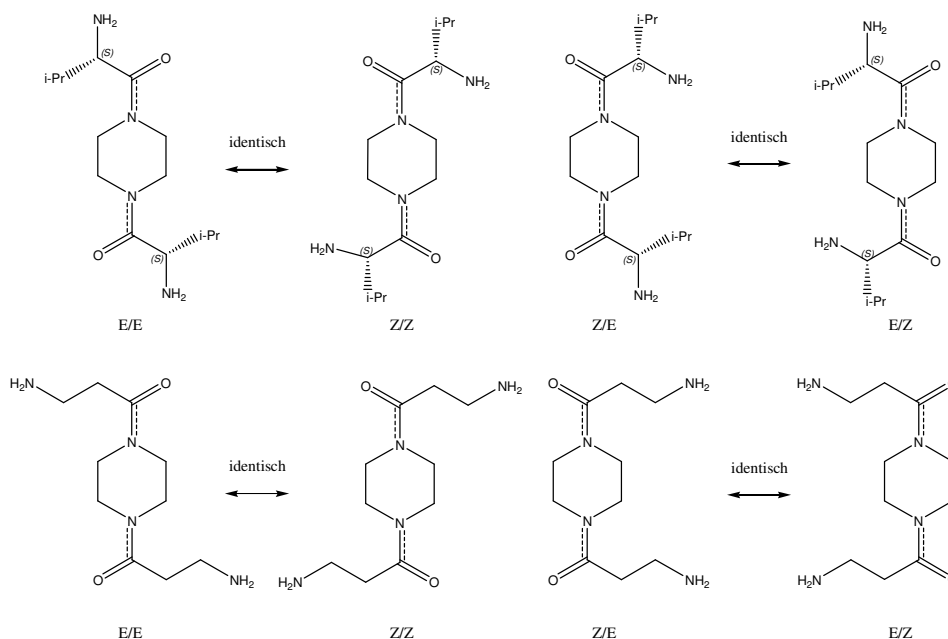


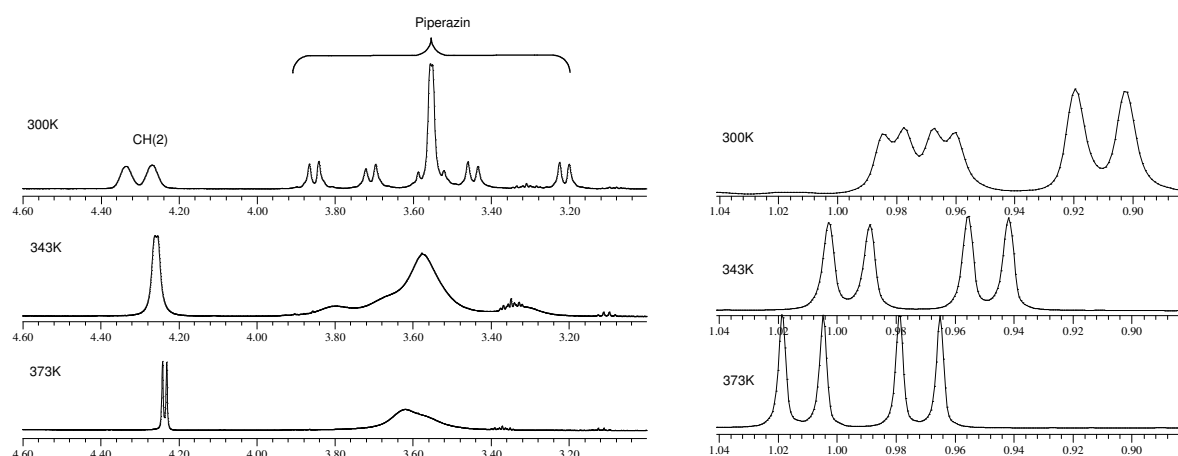
Abbildung 70 mögliche E/Z-Isomere am Beispiel des L-Valin- und  $\beta$ -Alanin-Piperazin-Derivate<sup>i</sup>

<sup>i</sup> Die angegebenen E- und Z-Konfigurationen erfolgten zur besseren Übersichtlichkeit der Verbindungen ausgehend von einem beliebig ausgewählten Kohlenstoff. Eine E/E-Konfiguration ist nur durch Beibehaltung des Auswahlkriteriums möglich.



Durch die geringen Energiedifferenzen werden die zwei Formen in einem vergleichbaren Verhältnis gebildet. Da bei dem *Z/Z*-Isomeren je zwei Kohlenstoff-Atome gleich sind, werden im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum nur zwei Signale beobachtet. Die vier Kohlenstoffe der *Z/E*-Isomere sind zwar nicht äquivalent, fallen aber durch ihre geringen Unterschiede paarweise zusammen.

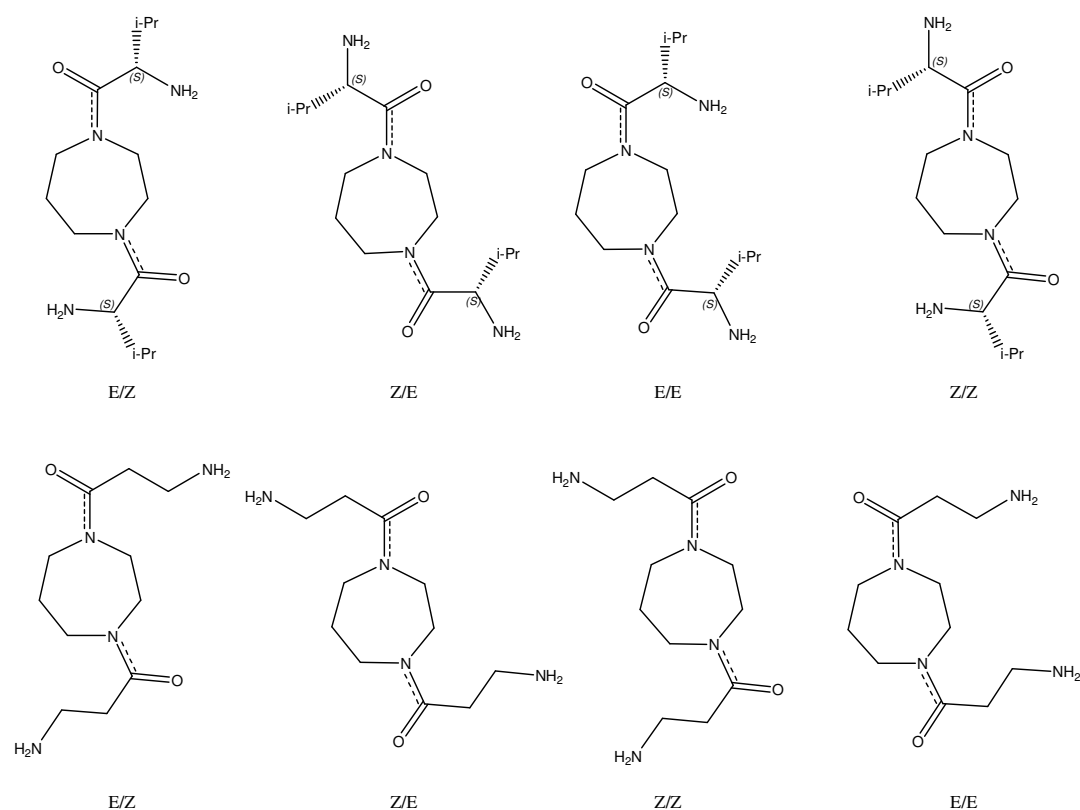
Betrachtet man das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **118** (Abb. 71), so sind bei 300 K für die CH-Gruppe(2) zwei getrennte breite Signale des *Z/Z*- und *Z/E*-Isomers zu beobachten. Der Piperazin-Ring ist als Multipllett im Bereich von  $\delta = 3.2\text{--}3.9$  ppm zu finden.



**Abbildung 71** Temperaturabhängigkeit der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) von Verbindung **118** des Piperazin-Rings + CH(2)-Signals (links) und der Methyl-Gruppen (rechts)

Die beiden Methylgruppen sind diastereotop und treten dadurch als getrennte Signale im Bereich von  $\delta = 0.8\text{--}1.0$  ppm auf. Durch die Kopplung mit der CH(3)-Gruppe spalten diese in ein Dublett auf ( $^3J_{H,H} = 7.1$  Hz). Es werden zwei eng benachbarte und ein leicht verbreitertes Dublett beobachtet, was ebenfalls darauf schließen lässt, dass hier zwei Isomere vorliegen. Erhöht man die Temperatur auf 343 K, wird aus den beiden getrennten Signalen der CH-Gruppe (2) ein breites Signal und auch die vorher eng benachbarten Dubletts der Methylgruppen überlagern sich. Bei einer Temperatur von 373 K verbreitert sich das Signal des Piperazin-Rings weiter und der Peak der CH(2)-Gruppe ist als scharfes Dublett ( $^3J_{H,H} = 5.5$  Hz) durch die Kopplung mit CH(3) zu beobachten.

Geht man über zu den Homopiperazin-Derivaten gestalten sich die möglichen Strukturen vielfältiger (Abb. 72), da durch die zusätzliche Methylengruppe eine Symmetrieebene des Rings aufgehoben wird. Demzufolge sind sowohl bei den chiralen als auch achiralen Verbindungen vier unterschiedliche Verbindungen möglich, die durch die geringen Energiedifferenzen alle populiert sind.



**Abbildung 72** mögliche E/Z-Isomere am Beispiel der L-Valin- und β-Alanin-Homopiperazin-Derivate

Im Falle der L-Valin-6-fluorhomopiperazin-Verbindung sind sogar acht Isomere möglich, da durch das zusätzliche stereogene Zentrum Diastereomere erzeugt werden.

Die <sup>13</sup>C-NMR-Signale sind in den meisten Fällen verdreifacht in einigen sogar vervierfacht vorzufinden. Dabei sind nicht nur der Homopiperazin-Ring und die angrenzenden Gruppen betroffen, sondern auch weiter entfernte Substituenten, so spalten z. B. die Methylgruppen der Boc-Schutzgruppe im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum in mehrere Peaks auf. Um die vorhandenen Isomere besser untersuchen zu können, wurden gezielt die 6-Fluorhomopiperazin-Derivate für das achirale β-Alanin und das chirale L-Valin synthetisiert, wodurch eine <sup>19</sup>F-NMR-Untersuchung der Isomere möglich ist. Dabei werden für die β-Alanin-Verbindung **152** zwei breite Signale bei  $\delta = -180.5$  ppm und  $\delta = -182.5$  ppm und für die L-Valin-Verbindung drei Signale bei  $\delta = -180.3$  ppm,  $\delta = -181.5$  ppm und  $\delta = -183.5$  ppm detektiert (Abb. 73).

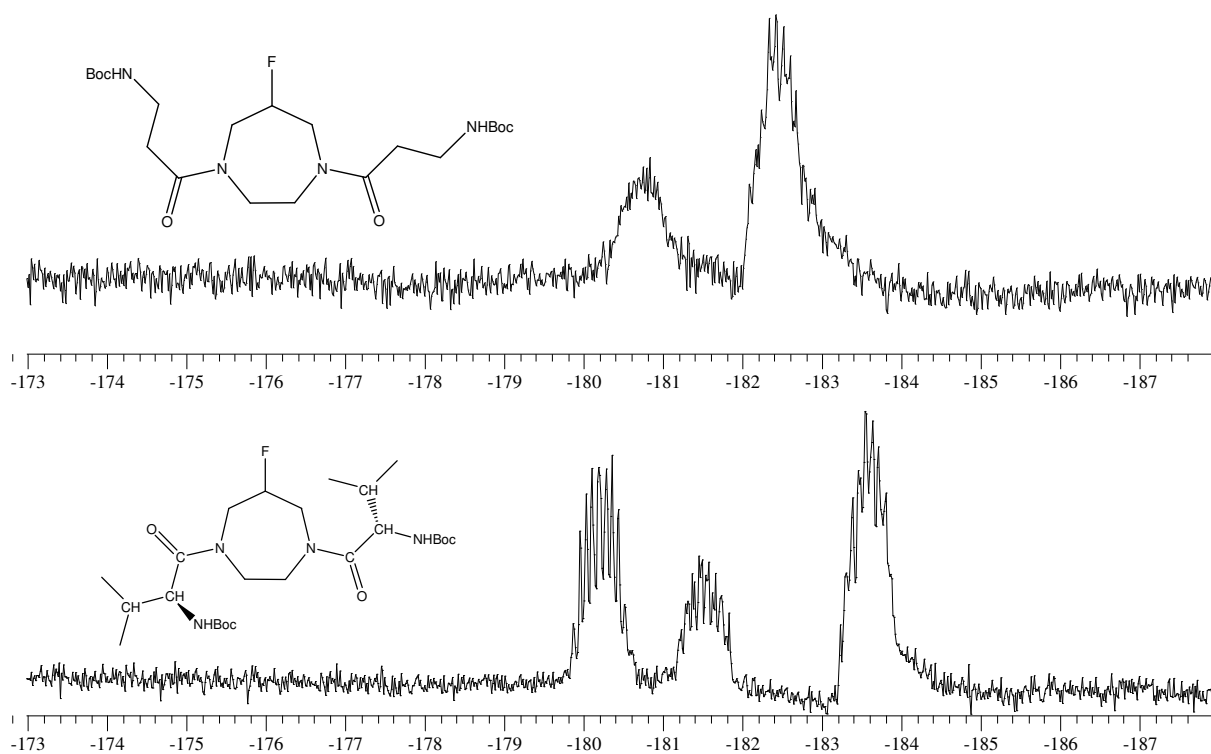


Abbildung 73  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindungen **152** (oben) und **155** (unten)

Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (Abb. 74) von **156** spricht sogar für vier vorhandene Isomere der 7-Ring-Derivate, da für die CHF-Gruppe des Homopiperazins vier Dubletts ( $^1J_{\text{C,F}} = 175\text{--}178\text{ Hz}$ ) beobachtet werden. Die Relaxation des Kohlenstoffs der einzelnen Isomere sollte nahezu identisch sein, was für unterschiedliche Populationen oder Überlagerung mit weiteren Isomeren spricht.

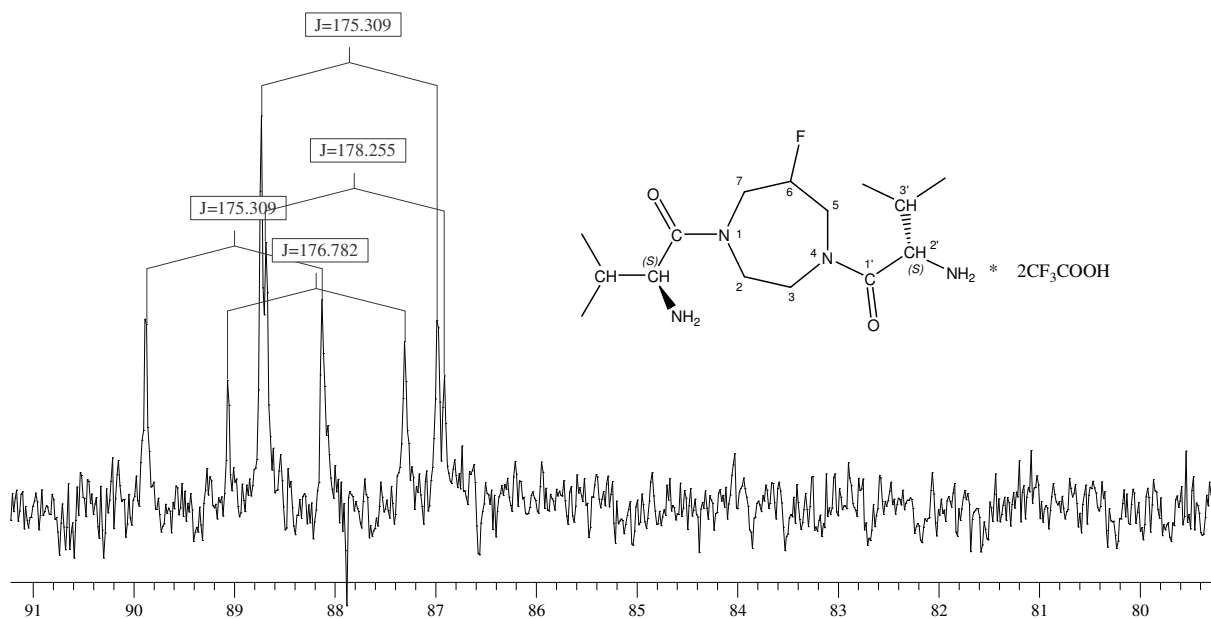


Abbildung 74 Ausschnitt aus dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **156**

Die Isomeren-Gleichgewichte der Piperazin- und Homopiperazin-Verbindungen sind in einem hohen Maße abhängig von der Temperatur. In der Literatur werden für Piperidin-Verbindungen durch  $^{13}\text{C}$ -NMR-Untersuchungen (15 MHz) eine Koaleszenz-Temperatur von  $T_c = 340\text{-}350\text{ K}$  gefunden<sup>[229]</sup>. Bei dieser Temperatur beträgt die Energie-Barriere für die Rotation  $\Delta G = 70\text{-}80\text{ kJ/mol}$ . Dieser Wert lässt sich natürlich nicht direkt auf die Piperazin- und Homopiperazin-Derivate übertragen, aber er ist trotzdem ein Indiz dafür, dass die Rotation in einem erheblichen Ausmaß eingeschränkt ist oder sogar bei Raumtemperatur unterbleibt. Bei analogen Piperidin-Thiocarbonyl-Derivaten ist die Trennung der enantiomeren E/Z-Isomere möglich<sup>[230]</sup>, obwohl die Energiebarriere mit  $\Delta G = 90\text{-}100\text{ kJ/mol}$  nur geringfügig höher liegt als bei den Acyl-Piperidinen. Ist die Rotation bei Raumtemperatur nicht möglich oder stark eingeschränkt, würde sich durch die Reaktionsbedingungen ein bestimmtes Isomeren-Gemisch einstellen und nach erfolgter Abkühlung nicht mehr verändern. Ein Indiz dafür ist das in Abb. 75 dargestellte CD-Spektrum der enantiomeren Zielverbindungen **134** und **136**.

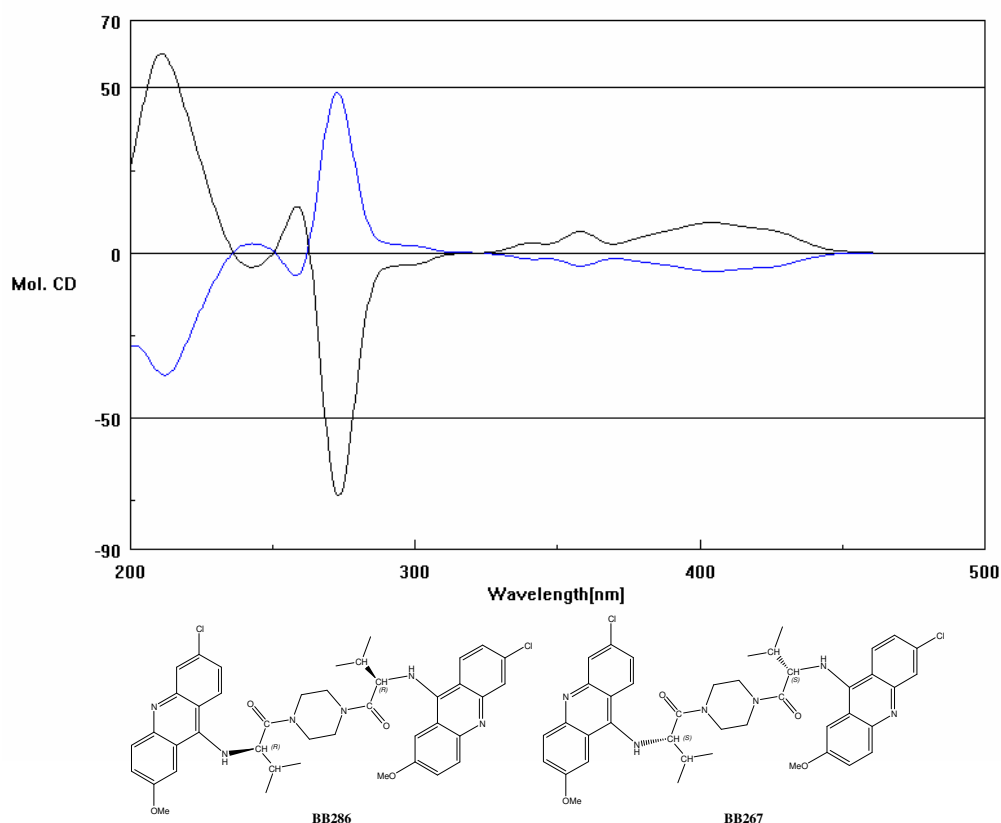


Abbildung 75 CD-Spektrum von Verbindung **136** (blau) und **134** (schwarz)

Dass sich die Zusammensetzung verändern lässt, kann durch einstündiges Erhitzen auf  $50\text{ }^\circ\text{C}$  nachgewiesen werden. Hierbei wird eine Erhöhung des Drehwertes bei Verbindung **134** von  $+137.6\text{ }^\circ$  auf  $+150.4\text{ }^\circ$  und bei **136** von  $-114.2\text{ }^\circ$  auf  $-120.4\text{ }^\circ$  beobachtet. Allerdings wird auch

nach längerem Erwärmen keine Übereinstimmung der Absolutwerte gefunden, was darauf schließen lässt, dass noch andere Effekte für die Drehwertdifferenzen verantwortlich sind.

### 2.13 Synthese trimerer Acridin-Verbindungen

Zur Synthese von trimeren Acridin-Verbindungen wird ein Grundgerüst mit drei primären Amino-Gruppen benötigt. Ein sehr einfaches System stellt das Tris-(2-aminoethyl)amin dar, welches kommerziell erhältlich ist. Dieses wurde mit 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin in Phenol zum trimeren Acridin-Derivat **158** umgesetzt (Abb. 76).

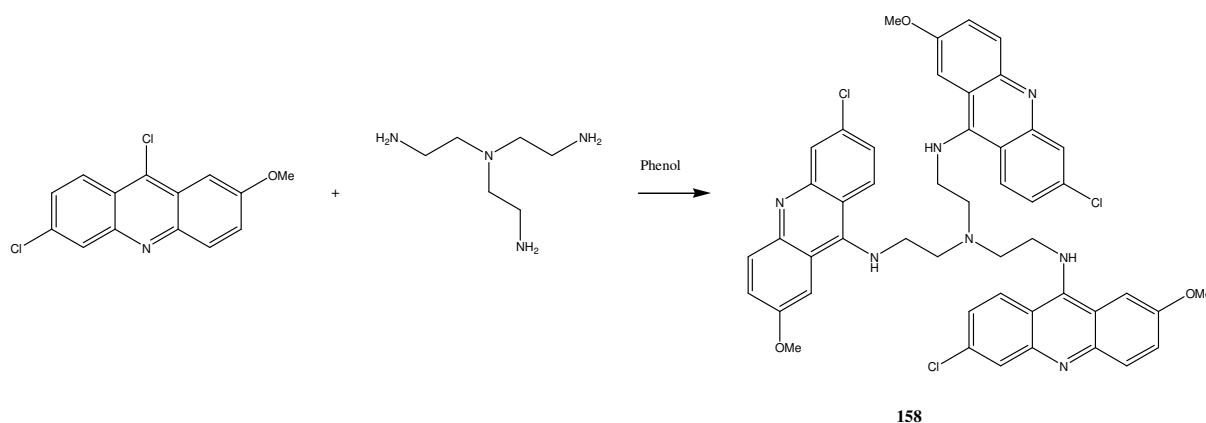


Abbildung 76 Synthese trimerer Acridin-Derivate

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum werden für die Protonen des Spacers aufgrund der Symmetrie nur zwei Signale bei  $\delta = 4.21$  und  $3.45$  ppm beobachtet. Der zusätzliche Acridin-Substituent wirkt sich negativ auf die Löslichkeit aus, so dass die Aufnahme eines  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums nicht möglich war. Das ESI-MS-Spektrum ist durch ein Mono-Kation bei  $m/z = 870.1$ , ein Bis-Kation bei  $m/z = 435.6$  und ein Tris-Kation bei  $m/z = 290.8$  gekennzeichnet.

### 3 Biologische Evaluierung der Verbindungen an Prionen- und Alzheimer-Aggregaten

#### 3.1 Aufbau und Funktionsweise des Testsystems

Prionen-Erkrankungen zeichnen sich durch eine lange Inkubationszeit aus, so dass eine Aktivitätsbestimmung *in vivo* weitestgehend nicht möglich ist. Als gängiges Testsystem für *in vitro*-Untersuchungen haben sich Scrapie-infizierte Neuroblastom-Zellen (ScN2a) etabliert. Dieses Verfahren ist sehr zeitaufwendig, wodurch ein Screening von zahlreichen Verbindungen erschwert wird. Eine wesentlich schnellere Aktivitätsbestimmung ist auf der Basis von Durchflusszytometrie möglich, die besser als FACS-Analyse (Fluorescence Activated Cell Sorting) bekannt ist. Die Durchführung des Screenings wurde von Dr. L. Trieschmann der Fa. ACGT ProGenomics AG durchgeführt.

##### 3.1.1 FACS-Analyse

Für eine FACS-Analyse wird ein Partikelstrom durch eine Kapillare gepresst und mit einem Laser bestrahlt (Abb. 77).

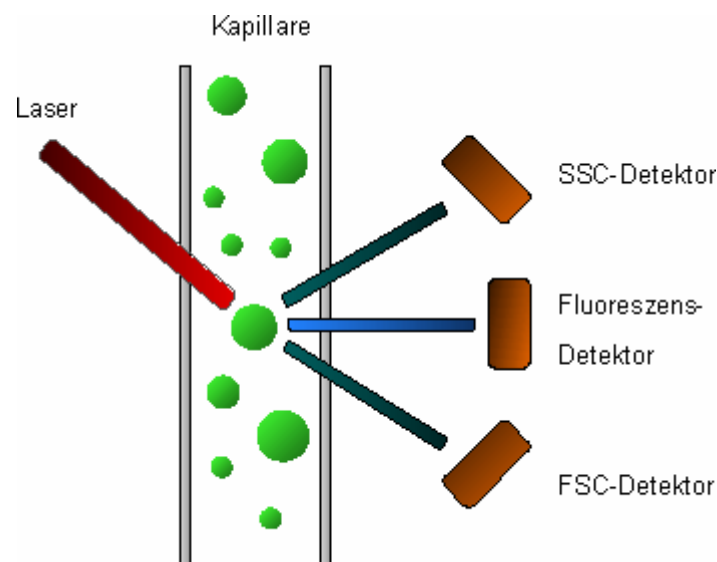


Abbildung 77 schematischer Aufbau einer FACS-Analyse

Durch die Teilchen wird das Licht gestreut, wobei es neben einer Vorwärtsstreuung (FSC) auch zu einer Seitwärtsstreuung (SSC) kommt. Die Vorwärtsstreuung wird in einem Winkel von ca.  $10^\circ$  gemessen und gibt Aufschluss über Anzahl und Größe der Partikel. Währenddessen lässt die im Winkel von  $90^\circ$  gemessene Seitwärtsstreuung Rückschlüsse auf

die Oberflächenbeschaffenheit und Granularität der Teilchen zu. Durch eine zusätzliche Markierung der Partikel mit einem entsprechenden Farbstoff kann neben der Streuung auch ein Fluoreszenz-Signal gemessen werden.

### 3.1.2 FACS-Analyse bei Prionen- und Alzheimer-Fibrillen

Da sowohl das A $\beta$ -Protein bei der Alzheimer-Erkrankung als auch das PrP<sup>Sc</sup>-Protein bei Prionen-Erkrankungen zur Bildung von Peptidfibrillen neigen, ist die FACS-Analyse sehr gut zur Identifizierung solcher Aggregate geeignet.

Das Anti-Prionen-Testsystem basiert auf spontan selbstaggregierten Fluoreszenz-markierten Maus-Prionen-Proteinen. Durch doppelte logarithmische Auftragung des SSC-Wertes gegen die Fluoreszenz FL1 erhält man den in Abb. 78 dargestellten Plot, wobei die Signale im Bereich R2 ausschlaggebend sind. Die Verbindungen werden mit den Fibrillen 1 h bei 37°C inkubiert und anschließend im FACS-Gerät vermessen.

Dabei werden die Ereignisse im Bereich R2 über eine Messzeit von 30 s ausgewertet und mit dem unbehandelten Ansatz als Referenz verglichen.

Das Screening der Verbindungen in Bezug auf eine Anti-Alzheimer-Aktivität wurde mit FITC-markiertem A $\beta$ -Protein durchgeführt. Dieses Protein wird rasch in bestehende A $\beta$ -Peptidfibrillen eingebaut und ermöglicht damit eine FACS-Untersuchung der aggregierten Proteine. Die Analyse gibt Aufschluss darüber, inwieweit die Test-Verbindungen diesen Prozess unterbinden. Übertragen auf *in vivo*-Bedingungen entspricht dies einem verminderten Wachstum der neuronalen Plaques.

Da es sich bei den Analyseergebnissen in der Regel nur um Einzelmessungen handelt, ist nur eine qualitative Aussage möglich. Für eine Quantifizierung sind weitere Messungen der aktiven Verbindungen notwendig.

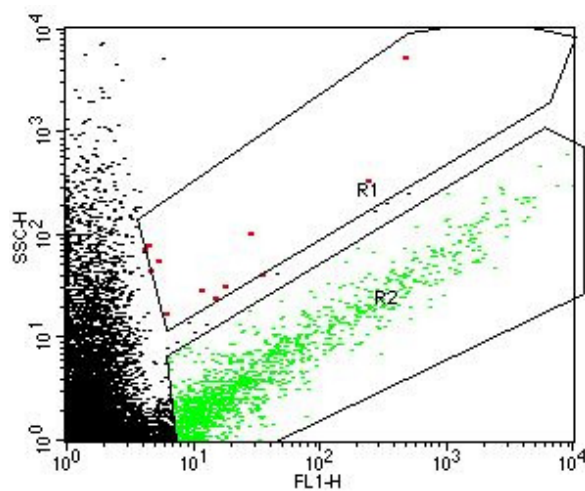


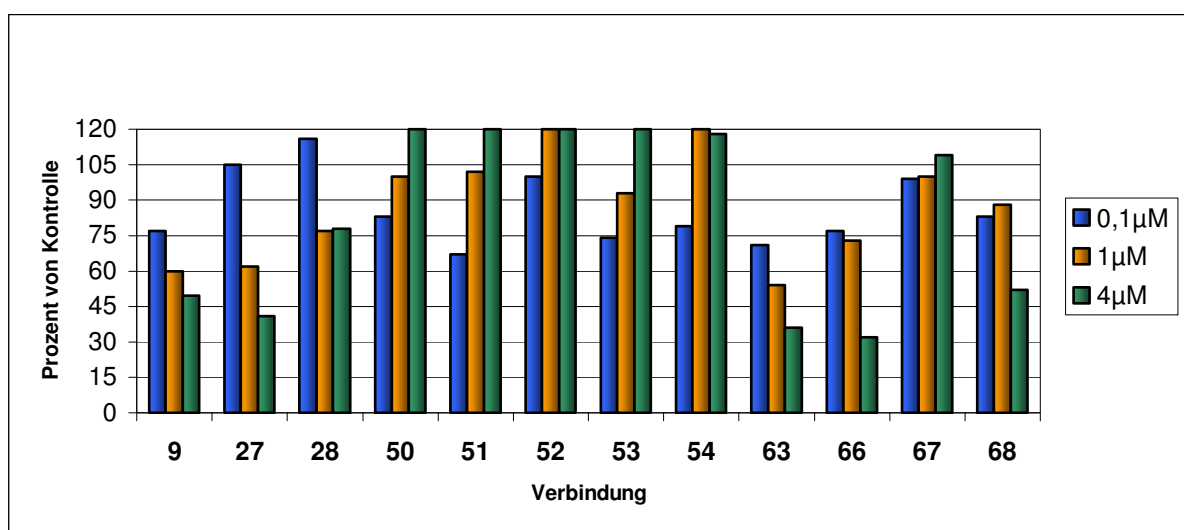
Abbildung 78 FACS-Analyse Plot von aggregierten Maus-Prionen-Proteinen

## 3.2 Testergebnisse

Bis zum aktuellen Zeitpunkt konnte nur ein Teil der Verbindungen getestet werden.

### 3.2.1 Anti-Prionen

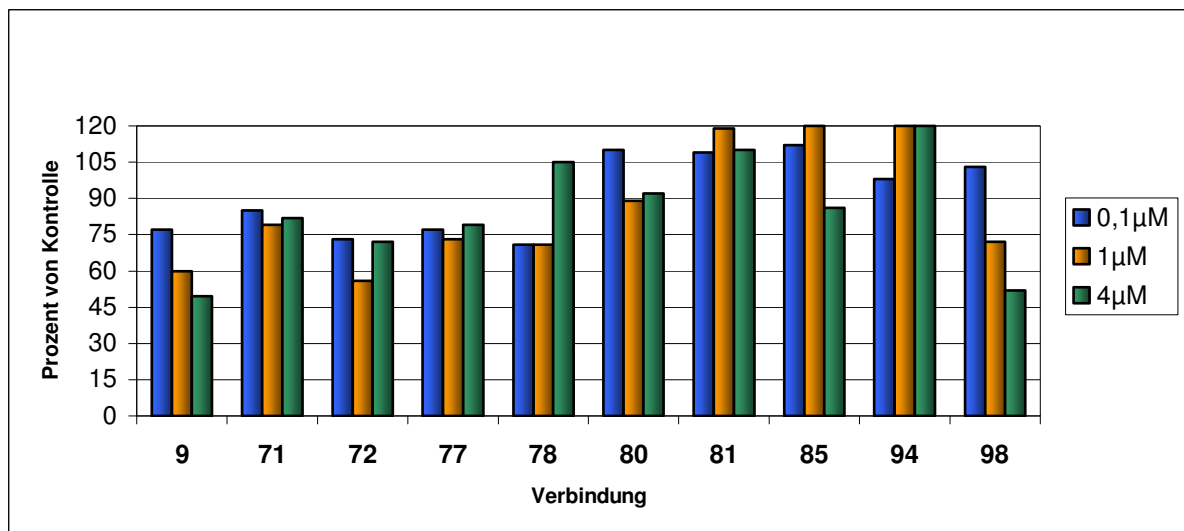
In Abb. 79 sind die Resultate der bisher getesteten Verbindungen dargestellt. Die Verbindung **9** wurde bereits bei PRUSINER et al. in einem ScN2a-Assay als hochaktiv identifiziert und ist als Referenzverbindung aufgeführt. Allerdings lässt sich die Wirksamkeit der getesteten Substanzen nur beschränkt auf andere *in vitro*- und *in vivo*-Modelle übertragen.



**Abbildung 79** Wirksamkeit der Verbindungen auf die Disaggregation von selbstaggregierten Maus-Prionen-Proteinen. Phenanthridine (**27, 28**) Kastellpaolitine (**50-54**) Isoalloxazine (**63, 66**) Purine (**67**) und Anthrachinone (**68**)

Die Phenanthridin-Derivate **27, 28** zeigen bei der kleinsten Konzentration keinerlei Wirksamkeit, erst in 1 μM-Lösung ist eine geringe Aktivität zu beobachten. Bei den Kastellpaolitine-Verbindungen **50-54** tritt bei höheren Konzentrationen eine Selbstaggregation auf. Da die Aggregate dieser Verbindungen im gleichen Bereich wie die der Prionen-Proteine detektiert werden, ist damit ein Anstieg der ermittelten Ereignisse verbunden. Die Isoalloxazin-Verbindung **63** ist bei allen Konzentrationen deutlich aktiver als die Referenzverbindung **9** und vergleichbar mit der Wirkung des Riboflavin-Derivats **66**. Bei der Purin-Verbindung **67** konnte keine Wirksamkeit nachgewiesen werden und auch das Anthrachinon-Derivat **68** zeigt erst in einer 4 μM-Lösung ein minimales Potential.





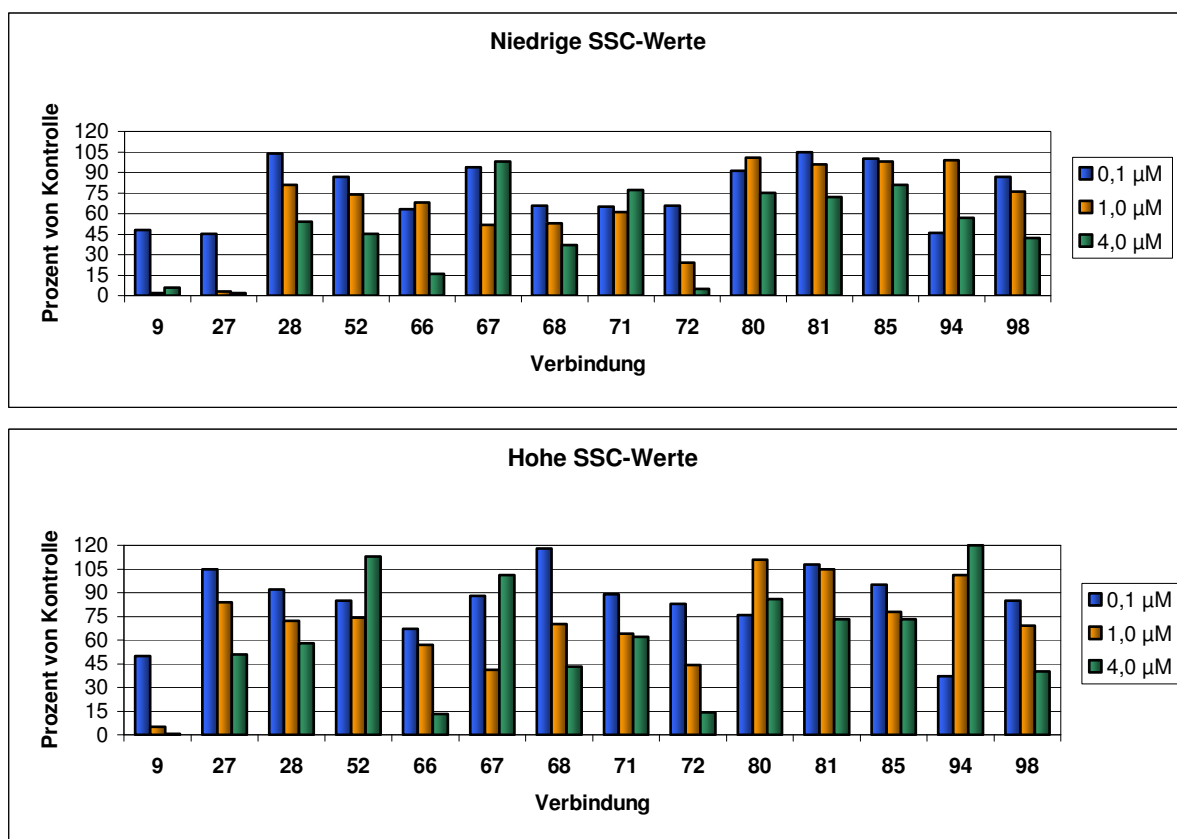
**Abbildung 80** Wirksamkeit der Verbindungen auf die Disaggregation von selbstaggregierten Maus-Prionen-Proteinen. Chinazolin-2-one (**71**, **72**) Diazepame (**77**, **78**) Adamantane (**80**, **81**, **85**) und Acridine (**94**, **98**)

Bei den Chinazolin-2-on- **71** und **72** (Abb. 80) bzw. Diazepam-Derivaten **77** und **78** lässt sich nur eine sehr geringe Wirksamkeit nachweisen. Eine Disaggregation des Prionenproteins kann mit den Adamantan-Verbindungen **80**, **81** und **85** nicht erfolgen, was den Schluss zulässt, dass ein aromatisches System für die Aktivität eine wesentliche Rolle spielt.

Von den Acridin-Derivaten mit variablen Spacern wurden bisher nur zwei Piperazin-Derivate getestet: Verbindung **94** mit einer C<sub>2</sub>-Kette und Verbindung **98** mit einer C<sub>5</sub>-Kette. Durch die geringe Löslichkeit von **94** kommt es ähnlich wie bei den Kastellpaolitinen zu Aggregationseffekten, was zu einer Steigerung der detektierten Ereignisse führt. Die Wirksamkeit der Verbindung **98** ist nur geringfügig kleiner als die der Referenzverbindung **9**, die über eine C<sub>3</sub>-Kette verfügt.

### 3.2.2 Anti-Alzheimer

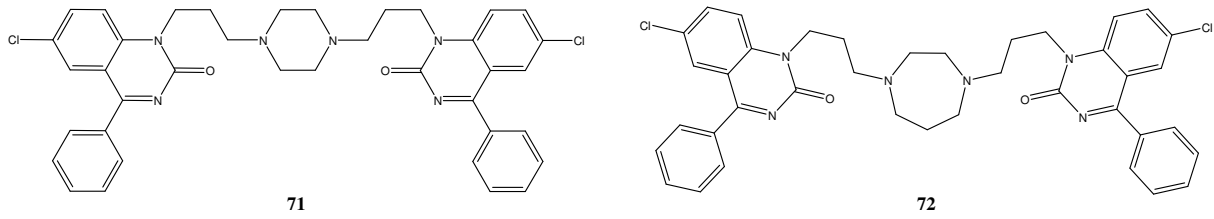
Die A $\beta$ -Peptidfibrillen lassen sich bei einer FACS-Analyse aufgrund unterschiedlicher Granularität in zwei Bereiche einteilen: In Aggregate mit hohen und niedrigen SSC-Werten. In Abb. 81 ist für beide Bereiche die Wirksamkeit der bisher getesteten Verbindungen dargestellt.



**Abbildung 81** Wirksamkeit der Verbindungen durch Inhibierung der Markierungsreaktion von aggregierten A $\beta$ -Proteinen bei niedrigen und hohen SSC-Werten. Phenanthridine (27, 28), Kastellpaolitrine (52), Isoalloxazine (66), Purine (67), Anthrachinone (68), Chinazolin-2-one (71, 72), Adamantane (80, 81, 85) und Acridine (94,98).

Die Phenanthridin-Verbindung **27** zeigt bei niedrigen SSC-Werten ähnlich hohe Aktivität wie die Referenzverbindung **9**. Beim Übergang zu hohen SSC-Werten ist die Inhibitionswirkung nur noch gering. Das Riboflavin-Derivat **66** zeigt bei der höchsten Konzentration eine deutliche Wirksamkeit sowohl bei niedrigen als auch hohen SSC-Werten. Durch Selbstaggregationseffekte der Verbindungen **52** und **94** wird bei hohen SSC-Werten eine Steigerung der Detektionsereignisse beobachtet. Für die Adamantan-Derivate **80**, **81** und **85** konnte keine Inhibierung der Markierungsreaktion beobachtet werden.

Die Chinazolin-2-on-Verbindung **72** (Abb. 82) mit einem Homopiperazin-Spacer zeigt bei beiden Populationen hohe Aktivitäten.



**Abbildung 82** Chinazolin-2-on-Verbindungen

Im Gegensatz dazu zeigt das Piperazin-Derivat **71** eine geringere Aktivität. Damit wird deutlich, dass die Konformation des zentralen Heterocyclus und die Anordnung der Substituenten einen wesentlichen Einfluss auf die Wirksamkeit der Verbindungen aufweisen.

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Allgemeine Bemerkungen

Lösungsmittel wurden ohne vorhergehende Aufreinigung direkt verwendet und wenn erforderlich nach bekannten Verfahren getrocknet.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60 Aluminiumfolien der Firma Merck mit Fluoreszenz-Indikator (F<sub>254</sub>) genutzt. Die Detektion erfolgte entweder durch Bestrahlung mit UV-Licht oder durch Anfärben mittels Iodkammer.

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Heitztischmikroskop Galen III der Firma Leica ermittelt und sind nicht korrigiert.

Die optische Drehung wurde an einem Perkin Elmer Polarimeter 341 bei 20 °C gemessen.

CD-Spektren wurden am Jasco J-710 Spectropolarimeter aufgenommen.

Zur Ermittlung der IR-Spektren stand das FT-IR-Spektrometer Spektrum 1000 der Firma Perkin Elmer zur Verfügung. Angegeben werden die Wellenzahlen der Banden und deren Intensität qualitativ (*br* = breit, *s* = stark, *m* = mittel, *w* = schwach).

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte an drei Geräten der Firma Varian (Gemini 200, Gemini 2000 und Unity 500). Als interner Standard diente TMS für die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C- und CCl<sub>3</sub>F für die <sup>19</sup>F-NMR-Spektren. Angegeben sind die chemischen Verschiebungen in ppm und die Kopplungskonstanten in Hz. Für die Signalaufspaltung wurden die standardmäßigen Abkürzungen (*s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett, *br* = breites Signal, *dd* = Dublett von Dubletts usw.) verwendet:

Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte sowohl auf der Grundlage von H,H- und C,H-COSY-NMR-Untersuchungen, als auch basierend auf Literaturangaben und Inkrementberechnungen mit ACD-LABS. Für die quartären Signale wurde die Zuordnung zur besseren Übersichtlichkeit angegeben, diese sind aber nicht durch weitergehende Untersuchungen belegt.

Die UV-vis-Spektren wurden am Lambda 14 der Firma Perkin Elmer aufgenommen. Angegeben werden die Wellenlänge des Absorptionsmaximums in nm und der dekadische Absorptionskoeffizient  $\epsilon$  in Klammern.

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte am Finnigan MAT SSQ 710C (ESI, 4.5kV) oder am AMD 402 der Firma Intectra GmbH (EI, 70eV).

## 4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### 4.2.1 Synthese von N-Phenylanthranilsäuren (Ullmann-Kupplung)

Eine Mischung aus 2-Chlorbenzoesäure (0.08 mol), Anilin (0.16 mol), Kaliumcarbonat (11.20 g, 0.08 mol), Kupfer-Pulver (3 gew.-% von 2-Chlorbenzoesäure) und Pyridin (15 gew.-% von 2-Chlorbenzoesäure) in Amylalkohol wird 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit halbkonz. Salzsäure angesäuert, das Rohprodukt wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

### 4.2.2 Synthese von N-Phenylanthranilsäuremethylestern über Buchwald-Hartwig-Aminierung

In einem Schlenkkolben werden Pd(ac)<sub>2</sub> (76 mg, 2 mol %), DPEPhos (366 mg, 4 mol %) und Anilin (20.4 mmol) in abs. Toluol (30 ml) gelöst und 5 min gerührt; dabei bildet sich ein tiefroter Komplex. Danach erfolgt die Zugabe von 2-Iodbenzoesäuremethylester (17.0 mmol) und Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.7 g, 23.8 mmol). Die Reaktionsmischung wird bei 95°C gerührt und der Umsatz mit Hilfe von GC-MS und DC verfolgt. Die Reaktion ist in der Regel nach 48 Stunden beendet. Man saugt den Feststoff ab und konzentriert die Lösung im Vakuum. Anschließend erfolgt eine chromatographische Reinigung (Hexan/Ethylacetat, 8:2).

### 4.2.3 Verseifung der N-Phenylanthranilsäuremethylester

Zu einer Lösung des N-Phenylanthranilsäuremethylesters (5.9, 14.7 mmol) in Aceton (50 ml) wird NaOH (5%ig, 20 ml) zugegeben. Die klare Lösung wird über Nacht gerührt und mit verd. Salzsäure neutralisiert. Anschließend wird die Lösung im Vakuum bis auf wenige Milliliter eingengt und das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

### 4.2.4 Synthese der 9-Chloracridine

N-Phenylanthranilsäure (12.9 mmol) wird in POCl<sub>3</sub> (25 ml) unter Rückfluss 6 h gerührt. Die Reaktionsmischung lässt man auf RT abkühlen und gießt die Lösung unter starkem Rühren auf eine Mischung aus Eis (200 g), konz. Ammoniak-Lösung (100 ml) und Chloroform (250 ml). Zur Vermeidung von Nebenprodukten muss bei der Zersetzung des POCl<sub>3</sub> auf strikt basische Bedingungen geachtet werden. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase

wird mit Chloroform (2x100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet und im Vakuum eingeengt.

#### 4.2.5 Synthese dimerer Acridin-Verbindungen

9-Chloracridin (1.8 mmol) wird in Phenol (5 g) bei 100 °C für 15 min gerührt. Dazu wird 1,4-Bis-(3-aminopropyl)piperazin (0.15 g, 0.75 mmol) gegeben und für 30 min gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wird Methanol (10 ml) zugesetzt und unter Rühren in Ether (400 ml) gegeben. Das Rohprodukt wird abgesaugt und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol; 9:1).

#### 4.2.6 Synthese der Pivaloylamide

Zu einer Lösung von Anilin (0.21 mol), DMAP (0.1 g) und Triethylamin (70 ml) in Dichlormethan (200 ml) wird unter Eiskühlung Pivaloylchlorid (28.80 g, 0.24 mol) getropft und anschließend 2 h bei RT gerührt. Danach wird der Niederschlag abfiltriert und der Filterkuchen mehrmals mit Dichlormethan (200 ml) gewaschen. Die vereinigten Extrakte werden mit Soda-Lösung (100 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

#### 4.2.7 Synthese der Boronsäuren

Zu einer Lösung von N-Phenylpivaloylamid (0.56 mol) in THF (100 ml) wird bei -10°C eine Lösung von Butyllithium (78.00 ml 1.6 M in Hexan, 0.12 mol) getropft. Anschließend wird die Lösung 6 h bei RT gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Danach wird bei -20°C Trimethylborat (12.50 g, 0.12 mol) zugetropft und 2 h bei -20°C gerührt. Nach Erwärmen der Reaktionslösung auf 0°C wird Wasser (100 ml) zugetropft und 2 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (100 ml) extrahiert. Anschließend wird die wässrige Lösung mit Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert (3x100 ml). Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

#### 4.2.8 Synthese der Biphenyle

Eine Mischung aus Boronsäure (18.1 mmol), 2-Iodbenzoesäuremethylester (5.0 g, 19 mmol), 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (18.1 ml) und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) (0.4 g, 2 mol%) in DME (200 ml) wird unter Argon 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/Ethylacetat, 8:2) gereinigt.

#### 4.2.9 Synthese der Phenanthridone

Eine Lösung von Biphenyl (9.6 mmol) in Dioxan (50 ml) und Salzsäure (20 ml) wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird die Mischung im Vakuum bis auf wenige Milliliter eingengt und der gebildete Feststoff abgesaugt. Anschließend wird das Produkt mit Wasser (200 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

#### 4.2.10 Synthese der 6-Chlorphenanthridine

Eine Mischung aus Phenanthridon (7.7 mmol), DMA (0.5 ml) und Phosphoroxychlorid (15 ml) wird 5 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

#### 4.2.11 Synthese dimerer 1,4-Bis-(3-aminopropyl)piperazine

Eine Mischung aus 6-Chlorphenanthridin (2.3 mmol), 1,4-Bis-(3-aminopropyl)piperazin (0.23 g, 1.00 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (0.2 g, 2.3 mmol) in DMF (10 ml) wird über Nacht bei 90°C gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol, 8:2) gereinigt.

#### 4.2.12 Synthese der 2-Nitrophenylthiobenzoensäuren

Natrium (4.1 g, 0.2 mol) wird in Ethanol (100 ml) gelöst. Anschließend wird 2-Chlornitrobenzol (0.1 mol) und eine heiße Lösung von Thiosalicylsäure (15.0 g, 0.1 mol) in Ethanol (200 ml) zugegeben. Nach 6 h Erhitzen unter Rückfluss wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser (250 ml) versetzt. Danach wird die klare Lösung mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert, der Niederschlag abfiltriert, der Filterkuchen mehrmals mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

#### 4.2.13 Synthese der 2-Aminophenylthiobenzoensäuren Hydrochloride

Eine Mischung aus 2-Nitrophenylthiobenzoensäure (32.0 mmol), Zinn(II)-chlorid (28.90 g, 0.13 mol), Salzsäure (60 ml) und Methanol (129 ml) wird 12 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum bis auf wenige Milliliter eingengt und mit Wasser (50 ml) versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

#### 4.2.14 Synthese der Dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11(10*H*)-one

Eine Mischung aus 2-Aminophenylthiobenzoensäure Hydrochlorid (15.8 mmol) und Phosphorsäure (30 ml) wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Wasser

(150 ml) zugegeben und das Produkt abfiltriert. Anschließend wird mit Wasser (2x100 ml) gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

#### **4.2.15 Synthese der 5,5-dioxo-5,10-dihydro-5λ<sup>6</sup>-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-one**

Zu einer Lösung von Dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11(10*H*)-one (6.7 mmol) in Essigsäure wird bei 100°C Wasserstoffperoxid (30 %ig, 3.8 g, 34.0 mmol) getropft und anschließend 2 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser versetzt. Das Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

#### **4.2.16 Synthese der 11-Chlor-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-one**

Eine Mischung aus Dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11(10*H*)-on (13.4 mmol), Dimethylanilin (3.3 g, 27.7 mmol) und Phosphoroxchlorid (20 ml) wird 5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Eis (100 g) zersetzt. Danach wird mit Chloroform (2x100 ml) extrahiert und die vereinigten Extrakte werden mit Wasser säurefrei gewaschen. Dann wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert.

#### **4.2.17 Synthese der Azo-Verbindungen**

Zu einer Lösung von Anilin (0.1 mol) in Eisessig (150 ml), Wasser (21 ml) und konz. Salzsäure (21 ml) wird Natriumnitrit (6.21 g, 0.09 mol) in Wasser (10 ml) so zugegeben, dass eine Temperatur von 3-5 °C gehalten wird. Nachdem alles Nitrit verbraucht ist, wird **57** (8.7 g, 45.0 mmol) zugegeben. Danach wird Natriumhydroxid (6.00 g, 0.15 mol) über 30 min so zugegeben, dass die Temperatur 5 °C nicht überschreitet. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 10°C gerührt und anschließend mit Ether (250 ml) versetzt. Die Phasen werden im Scheidetrichter getrennt und die etherische Phase wird mit Wasser (100 ml), Natriumcarbonat-Lösung (100 ml) und nochmals mit Wasser gewaschen (100 ml). Die Ether-Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hexan/Ethylacetat, 3:7).

#### **4.2.18 Alkylierung der Chinazolin-2-one und Diazepame**

Zu einer Lösung von Chinazolin-2(1*H*)-on bzw. 1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on (23.4 mmol) in DMF (50 ml) wird Natriumhydrid (1.0 g, 60% Dispersion in Mineralöl, 25.00 mmol) portionsweise zugesetzt und danach 15 min gerührt. Anschließend wird 1,3-



Diodpropan (10.8 g, 35.0 mmol) zugegeben und 30 min gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Ethylacetat) gereinigt.

#### 4.2.19 Alkylierung von Piperazin bzw. Homopiperazin

Eine Mischung aus 6-Chloro-1-(3-iodpropyl)-4-phenylchinazolin-2(1*H*)-on bzw. 7-Chlor-1-(3-iodpropyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on (1.18 mmol), Piperazin bzw. Homopiperazin (0.49 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (0.1 g, 1.2 mmol) in DMF (10 ml) wird bei 40°C 24 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt.

#### 4.2.20 Synthese von Bisacylpiperazinen bzw. Homopiperazinen I

Eine Mischung aus der entsprechenden Carbonsäure (4.0 mmol), DMAP (0.05 g) und CMCT (1.78 g, 4.20 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wird 15 min bei RT gerührt, danach wird Piperazin bzw. Homopiperazin (1.80 mmol) zugegeben und anschließend über Nacht gerührt. Die Lösung wird mit Wasser (2x100 ml) und Soda-Lösung (100 ml) extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

#### 4.2.21 Synthese von Bisacylpiperazinen bzw. Homopiperazinen II

Eine Mischung aus der entsprechenden Carbonsäure (4.20 mmol), Piperazin bzw. Homopiperazin (1.75 mmol), EDAP (1.13 g, 5.90 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (0.69 g, 5.08 mmol) und N-Methylmorpholin (1 ml) in DMF (20 ml) wird 24 h bei RT gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hexan/Ethylacetat, 8:2).

#### 4.2.22 Synthese von Bisacylpiperazinen bzw. Homopiperazinen III

Zu einer Lösung der N-Boc-geschützten Aminosäure (10.00 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wird DMAP (0.1 g) und DCC (2.18 g, 10.50 mmol) zugegeben und 15 min bei RT gerührt. Anschließend wird Piperazin bzw. Homopiperazin (4.55 mmol) zugegeben und über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit Dichlormethan (200 ml) gewaschen. Die Filtrate werden im Vakuum eingeeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Ethylacetat/Hexan, 7:3)

#### 4.2.23      **Synthese der N- $\omega$ -Hydroxyalkylacridin-9-amine**

Eine Mischung aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (5.0 g, 18.0 mmol) und Phenol (20 g) wird 15 min bei 100°C gerührt. Anschließend wird der entsprechende Aminoalkohol (54.0 mmol) zugegeben und weitere 30 min gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Ethylacetat/Methanol, 8:2). Das so erhaltene Produkt wird im Ultraschallbad mit Soda-Lösung (50 ml) behandelt. Der Feststoff wird abgesaugt mit Wasser (50 ml) und Ethanol (20 ml) gewaschen, und anschließend im Vakuum getrocknet.

#### 4.2.24      **Synthese der N- $\omega$ -Iodalkylacridin-9-amine**

Zu einer Mischung aus N- $\omega$ -Hydroxyalkylacridin-9-amin (6.60 mmol), Iod (3.35 g, 13.20 mmol) und Imidazol (0.92 g, 13.50 mmol) in DMF wird unter Eiskühlung Triphenylphosphan (3.46 g, 13.20 mmol) zugegeben und dann 30 min bei RT gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, 1.: Dichlormethan/Methanol, 9:1, 2.: Ethylacetat).

#### 4.2.25      **Synthese der 1,4-Bis- $\{\omega$ -[(acridin-9-yl)amino]alkyl}piperazine**

Eine Mischung aus N- $\omega$ -Iodalkylacridin-9-amin (1.21 mmol), Natriumhydrogencarbonat (0.11 g, 1.30 mmol) und Piperazin (43.30 mg, 0.51 mmol) in DMF (15 ml) wird 24 h bei 35°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol, 8:2).

#### 4.2.26      **Alkylierung der 5,5-Diethylbarbitursäure**

Eine Mischung aus N- $\omega$ -Iodalkylacridin-9-amin (0.50 g, 1.21 mmol), Kaliumcarbonat (0.16 g, 1.20 mmol) und 5,5-Diethylbarbitursäure (0.10 g, 0.49 mmol) in DMF (15 ml) wird 24 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol, 9:1).

#### 4.2.27      **Synthese der 1,4-Bis- $\{\omega$ -[(acridin-9-yl)amino]alkyl}piperazine**

Zu einer Lösung von N-Boc-aminosäure (2.50 g, 10.00 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wird DMAP (0.1 g) und DCC (2.18 g, 10.50 mmol) zugegeben und 15 min bei RT gerührt. Anschließend wird Piperazin (0.39 g, 4.55 mmol) zugegeben und über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit Dichlormethan (200 ml)

gewaschen. Die Filtrate werden im Vakuum eingengt und der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Ethylacetat/Hexan, 7:3)

#### **4.2.28 Abspaltung der Boc-Schutzgruppen**

Zu einer Lösung der N-Boc-geschützten Verbindung (2.36 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wird Trifluoressigsäure (5 ml) zugegeben und 5 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

#### **4.2.29 Synthese der Bis-Acridine mit Peptidspacer**

Eine Mischung aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (1.0 g, 3.6 mmol) und Phenol (5 g) wird 15 min bei 100°C gerührt. Anschließend werden Triethylamin (2 ml) und der Spacer (1.2 mmol) zugegeben und weitere 2 h gerührt. Danach erfolgt eine zweifache chromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, 1.: Dichlormethan/Methanol, 95:5, 2.: Acetonitril).

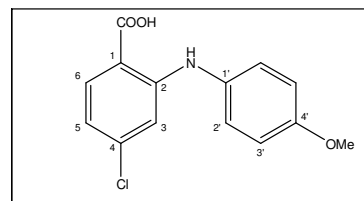
#### **4.2.30 Synthese der Bis-Acyl-6-Fluorhomopiperazine**

Zu einer Lösung von 6-Fluorhomopiperazin Dihydrobromid **151** (0.40 g, 1.43 mmol), N-Boc-geschützte Aminosäure (4.28 mmol), DMAP (30 mg) und EDAP (0.82 g, 4.28 mmol) in DMF (15 ml) wird Triethylamin (15 ml) gegeben. Nachdem über Nacht gerührt wurde, wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol, 9:1) gereinigt.

### 4.3 Synthese der Bis-Acridine

#### 4.3.1 2-[4-Methoxy-anilino]-4-chlorbenzoesäure (1)

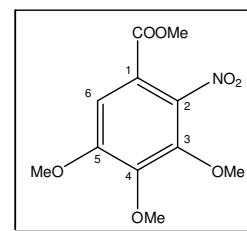
Verbindung **1** (11.1 g, 50%) wird aus 2,4-Dichlorbenzoesäure (15.30 g, 0.08 mol) und Anisidin (19.70 g, 0.16 mol) nach Methode 4.2.1 als gelblicher Feststoff erhalten. M.p. 207-208 °C (Lit.: 214-215 °C<sup>[231]</sup>, 213-214 °C<sup>[232]</sup>, <sup>[233]</sup>, 202 °C<sup>[234]</sup>, 176-178 °C<sup>[235]</sup>); IR (KBr):  $\nu = 3336m, 3002m, 1669s, 1594s,$



1570s, 1517s, 1491m, 1463m, 1427s, 1330m, 1262s, 1240s, 1208s, 1176w, 1151m, 1118m, 1102m, 1048w, 1027w  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9.43$  (*s*, 1 H, NH), 7.84 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz, CH(6)), 7.20-7.18 (*m*, 2 H, CH(3')), 6.99-6.97 (*m*, 2 H, CH(2')), 6.80 (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H} = 2.1$  Hz, CH(3)), 6.75 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz,  $^3J_{H,H} = 2.1$  Hz, CH(5)), 3.80 (*s*, 3 H, OMe);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 169.1$  (*s*, C=O), 156.5 (*s*, C(4')), 149.9 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 138.8 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 133.5 (*d*, CH(6)), 131.8 (*s*, C(4)), 125.9 (*d*, CH(3')), 115.8 (*d*, CH(5)), 114.9 (*d*, CH(2')), 111.5 (*d*, CH(3)), 109.9 (*s*, C(1)), 55.7 (*q*, OMe); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 245 nm (4.29); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 276.2$  (100% [M( $^{35}\text{Cl}$ )-H] $^-$ ), 278.2 (34% [M( $^{37}\text{Cl}$ )-H] $^-$ ).

#### 4.3.2 3,4,5-Trimethoxy-2-nitrobenzoesäuremethylester (2)

Zu einer Lösung von 3,4,5-Trimethoxybenzoesäuremethylester (10.0 g, 44.2 mmol) in Acetanhydrid (50 ml) wird Kupfer(II)-nitrat (13.0 g, 54.0 mmol) gegeben. Dabei wird erst ein kleiner Teil (1 g) zugesetzt und nach kurzer Induktionsperiode das restliche Kupfer(II)-nitrat so zugegeben, dass die Temperatur im Bereich von 50-65 °C liegt. Danach

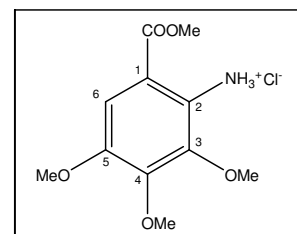


wird über Nacht gerührt und anschließend auf Eis gegossen. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (200 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält **2** (9.0 g, 75%) als hellgelben Feststoff. M.p. 67-68 °C (Lit.: 67-68 °C<sup>[236]</sup>-<sup>[240]</sup>); IR (KBr):  $\nu = 2962m, 2848w, 1724s, 1580s, 1544s, 1496s, 1457s, 1434s, 1409s, 1377s, 1344s, 1303m, 1268s, 1233s, 1198s, 1113s, 1048m, 1020s$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.25$  (*s*, 1 H, CH(6)), 3.95 (*s*, 3 H, OMe), 3.94 (*s*, 3 H, OMe), 3.93 (*s*, 3 H, OMe), 3.86 (*s*, 3 H, OMe);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.2$  (*s*, C=O), 154.0 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 146.3 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 145.7 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 140.0 (*s*, C(2)), 117.7 (*s*, C(1)), 108.6 (*d*, CH(6)), 62.8 (*q*, OMe), 61.4 (*q*, OMe), 56.6 (*q*, OMe), 53.2

(*q*, OMe); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 231 nm (4.42); MS (*e.i.*, 70eV):  $m/z$  (%) = 271 (100), 241 (10), 210 (10), 195 (14).

### 4.3.3 2-Amino-3,4,5-trimethoxybenzoesäuremethylester Hydrochlorid (3)

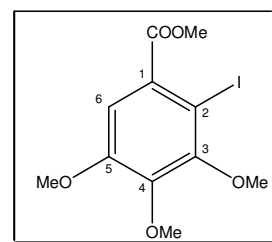
Zu einer Lösung von **2** (7.5 g, 27.6 mmol) in Methanol (220 ml) werden Zinn-(II)-chlorid Dihydrat (25.0 g, 0.1 mol) und konz. Salzsäure (75 ml) gegeben. Danach wird über Nacht gerührt und anschließend das Methanol im Vakuum entfernt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser (300 ml) gewaschen und im Vakuum



getrocknet. Man erhält **3** (7.1 g, 93%) als farblosen Feststoff. M.p. 168-169 °C (Lit.: 170-171 °C<sup>[241]</sup>, 168 °C<sup>[238]</sup>, 167 °C<sup>[236]</sup>, 164 °C<sup>[236]</sup>); IR (KBr):  $\nu$  = 3101 $br$ , 2945 $m$ , 1702 $s$ , 1588 $s$ , 1503 $s$ , 1461 $s$ , 1432 $s$ , 1414 $s$ , 1353 $s$ , 1308 $s$ , 1287 $s$ , 1251 $s$ , 1191 $m$ , 1131 $s$ , 1055 $s$ , 1009 $m$  cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.06 (*s*, 1 H, CH(6)), 3.82 (*s*, 3 H, OMe), 3.77 (*s*, 3 H, OMe), 3.73 (*s*, 3 H, OMe), 3.70 (*s*, 3 H, OMe); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 167.2 (*s*, C=O), 147.2 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 143.6 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 140.7 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 139.2 (*s*, C(2)), 108.2 (*d*, CH(6)), 104.8 (*s*, C (1)), 60.6 (*q*, OMe), 60.4 (*q*, OMe), 56.3 (*q*, OMe), 51.7 (*q*, OMe); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 235 nm (4.29); MS (*e.i.*, 70eV):  $m/z$  (%) = 241 (100), 226 (95), 194 (96), 166 (23).

### 4.3.4 2-Iod-3,4,5-trimethoxybenzoesäuremethylester (4)

Zu einer Lösung von **3** (5.0 g, 20.7 mmol) in Aceton (100 ml) und 3 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 ml) wird bei -5 °C eine Lösung von NaNO<sub>2</sub> (13.8 g, 0.2 mol) in Wasser (100 ml) zutropft. Anschließend wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, Harnstoff (6.0 g, 0.1 mol) zugegeben und weitere 10 min gerührt. Danach wird eine Lösung von Kaliumiodid

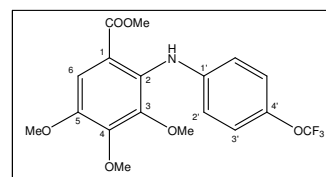


(20.00 g, 0.12 mol) in Wasser (100 ml) langsam zutropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Natriumpyrosulfit-Lösung (1%-ig, 200 ml) wird das Aceton im Vakuum abgedampft und die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Danach wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach chromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/Ethylacetat; 9:1) erhält man **4** (5.8 g, 80%) als hellgelben Feststoff. M.p. 38-39 °C (Lit.: 38-39 °C<sup>[242]</sup>); R<sub>F</sub> = 0.18 (Hexan/Ethylacetat, 9:1); IR (KBr):  $\nu$  = 3247 $br$ , 3130 $m$ , 2941 $m$ , 2845 $w$ , 1731 $s$ , 1590 $m$ , 1504 $m$ , 1427 $m$ , 1377 $s$ , 1336 $s$ , 1223 $s$ , 1172 $m$ , 1128 $m$ , 1104 $s$ , 1033 $m$ , 1002 $m$  cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.16 (*s*,

1 H, CH(6)), 3.91 (*s*, 3 H, OMe), 3.89 (*s*, 3 H, OMe), 3.87 (*s*, 3 H, OMe), 3.85 (*s*, 3 H, OMe);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.9 (*s*, C=O), 153.8 (*s*,  $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), 153.3 (*s*,  $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), 144.8 (*s*,  $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), 131.1 (*s*, C(1)), 110.5 (*d*, CH(6)), 83.8 (*s*, C(2)), 61.0 (*q*, OMe), 60.9 (*q*, OMe), 56.3 (*q*, OMe), 52.5 (*q*, OMe); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 234 nm (4.50); MS (*e.i.*, 70eV):  $m/z$  (%) = 352 (100), 321 (20), 294 (10), 195 (15).

#### 4.3.5 2-[4-(Trifluormethoxy)-anilino]-3,4,5-trimethoxybenzoesäuremethylester (5)

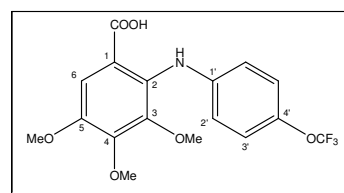
Verbindung **5** (6.1 g, 90%) wird aus Trifluormethoxyanilin (3.6 g, 20.4 mmol) und **4** (6.0 g, 17.0 mmol) nach Methode 4.2.2 als rötliches Öl erhalten.  $R_F$  = 0.64 ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/Ethylacetat, 7:3); IR (KBr):  $\nu$  = 3326 $m$ , 3000 $m$ , 2950 $m$ , 2840 $m$ , 1694 $s$ , 1607 $s$ , 1506 $s$ ,



1461 $s$ , 1433 $s$ , 1343 $s$ , 1313 $s$ , 1227 $s$ , 1170 $s$ , 1130 $s$ , 1074 $s$ , 1035 $s$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.28 (*s*, 1 H, CH(6)), 7.04-7.01 (*m*, 2 H, CH(2')), 6.80-6.78 (*m*, 2 H, CH(3')), 3.97 (*s*, 3 H, OMe), 3.87 (*s*, 3 H, OMe), 3.84 (*s*, 3 H, OMe), 3.59 (*s*, 3 H, OMe);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.0 (*s*, C=O), 147.7 (*s*,  $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), 146.1 (*s*,  $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), 142.8 (*s*,  $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), 142.5 (*s*,  $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), 134.1 (*s*, C(2)), 121.3 (*d*, CH(2')), 120.6 (*q*,  $\text{OCF}_3$ ), 118.2 (*d*, CH(3')), 113.9 (*s*, C(1)), 109.1 (*d*, CH(6)), 61.3 (*q*, OMe), 59.9 (*q*, OMe), 56.4 (*q*, OMe), 52.1 (*q*, OMe);  $^{19}\text{F}$  NMR (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -58.7 (*s*,  $\text{OCF}_3$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 214 nm (4.55); MS (*e.i.*, 70eV):  $m/z$  (%) = 401 (100), 354 (64), 311 (15), 212 (15).

#### 4.3.6 2-[4-(Trifluormethoxy)-anilino]-3,4,5-trimethoxybenzoesäure (6)

Verbindung **6** (5.1 g, 94%) wird aus **5** (5.9, 14.7 mmol) nach Methode 4.2.3 als farbloser Feststoff erhalten. M.p. 107-108 °C; IR (KBr):  $\nu$  = 2941 $m$ , 2834 $m$ , 1672 $s$ , 1610 $m$ , 1511 $s$ , 1461 $s$ , 1418 $s$ , 1338 $s$ , 1252 $s$ , 1201 $s$ , 1134 $s$ , 1111 $s$ , 1077 $s$ , 1030 $w$   $\text{cm}^{-1}$ ;

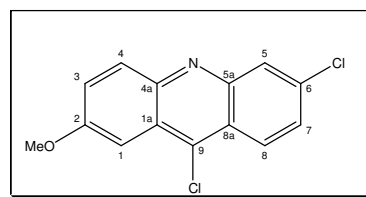


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.26 (*s*, 1 H, CH(6)), 7.08-7.06 (*m*, 2 H, CH(2')), 6.72-6.70 (*m*, 2 H, CH(3')), 3.84 (*s*, 3 H, OMe), 3.81 (*s*, 3 H, OMe), 3.55 (*s*, 3 H, OMe);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 168.4 (*s*, C=O), 148.6 (*s*,  $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), 146.6 (*s*,  $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), 144.5 (*s*,  $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), 140.9 (*s*,  $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), 131.6 (*s*, C(2)), 121.7 (*d*, CH(2')), 120.6 (*q*,  $^1J_{\text{C,F}} = 257.8$  Hz,  $\text{OCF}_3$ ), 118.2 (*s*, C(1)), 116.7 (*d*, CH(3')), 109.4 (*d*, CH(6)), 61.0 (*q*, OMe), 60.2 (*q*, OMe), 56.2 (*q*, OMe);  $^{19}\text{F}$  NMR (188 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = -58.7 (*s*,  $\text{OCF}_3$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 214 nm (4.50); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 294 nm (4.52); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 386.3 (100%  $[\text{M-H}]^-$ ).

### 4.3.7 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (7)

Verbindung **7** (8.7 g, 98%) wird aus **1** (9.0 g, 32.4 mmol) nach Methode 4.2.4 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 165-166 °C

(Lit.: 164 °C<sup>[243]</sup>, 160-161 °C<sup>[244]</sup>); IR (KBr)<sup>[245]</sup>:  $\nu = 1633s$ , 1554 $w$ , 1516 $w$ , 1476 $s$ , 1434 $m$ , 1421 $s$ , 1400 $m$ , 1304 $w$ , 1262 $w$ ,

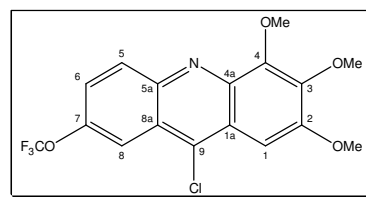


1168 $s$ , 1219 $s$ , 1180 $m$ , 1062 $m$ , 1028 $m$  cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>[245]</sup>:  $\delta = 8.28$  (*d*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, CH(8)), 8.15 (*d*, 1 H, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, CH(5)), 8.04 (*d*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, CH(4)), 7.53 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, CH(3)), 7.49-7.46 (*m*, 2 H, H<sub>arom.</sub>), 4.00 (*s*, 3 H, OMe); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 158.4$  (*s*, C(2)), 147.1 (*s*, (5a)), 146.7 (*s*, (4a)), 138.3 (*s*, (9)), 135.3 (*s*, C(6)), 131.5 (*d*, CH(8)), 128.3 (*d*, CH(4)), 128.2 (*d*, CH(3)), 126.4 (*d*, CH(5)), 125.6 (*d*, CH(7)), 122.3 (*s*, C(1a)), 122.8 (*s*, C(8a)), 99.9 (*d*, CH(1)), 55.7 (*q*, OMe); UV-vis (Methanol)<sup>[246]</sup>:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 277 nm (5.08); MS (*e.i.*, 70eV): *m/z* (%) = 279 (64), 277 (100), 264 (13), 262 (20), 234 (94), 164 (17).

### 4.3.8 9-Chlor-7-(trifluormethoxy)-2,3,4-trimethoxyacridin (8)

Verbindung **8** (4.5 g, 90%) wird aus **6** (5.0 g, 12.9 mmol) nach Methode 4.2.4 als gelbbrauner Feststoff erhalten. M.p. 94-

95 °C; IR (KBr):  $\nu = 2943w$ , 1670 $w$ , 1633 $w$ , 1610 $w$ , 1556 $w$ , 1477 $s$ , 1416 $s$ , 1364 $w$ , 1264 $s$ , 1250 $s$ , 1194 $s$ , 1168 $s$ , 1127 $m$ , 1104 $m$ , 1048 $m$ , 1008 $w$  cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



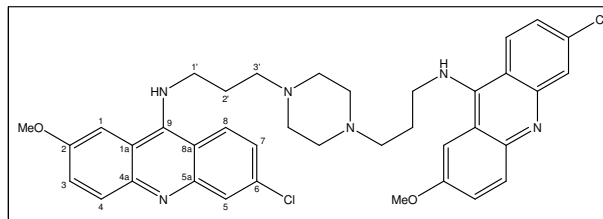
$\delta = 8.31$  (*d*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.5 Hz, CH(5)), 8.12 (*d*, 1 H, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(8)), 7.55 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.5 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(6)), 7.30 (*s*, 1 H, CH(1)), 4.21 (*s*, 3 H, OMe), 4.12 (*s*, 3 H, OMe), 4.07 (*s*, 3 H, OMe); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 154.5$  (*s*, C(9)), 147.1 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 146.4 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 145.7 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 144.7 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 142.5 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 137.7 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 132.8 (*d*, CH(5)), 123.7 (*d*, CH(6)), 120.6 (*q*, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 257.8 Hz, OCF<sub>3</sub>), 123.8 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 122.5 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 113.7 (*d*, CH(8)), 96.2 (*d*, CH(1)), 62.3 (*q*, OMe), 61.6 (*q*, OMe), 56.2 (*q*, OMe); <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -58.0$  (*s*, OCF<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 282 nm (4.88); MS (*e.i.*, 70eV): *m/z* (%) = 389 (24), 387 (75), 374 (33), 372 (100), 358 (24), 329 (25).



### 4.3.9 1,4-Bis-{3-[(6-chlor-2-methoxyacridin-9-yl)amino]propyl}piperazin (9)

Verbindung **9** (0.5 g, 52%) wird aus **7** (1.0 g, 3.6 mmol) nach Methode 4.2.5 als gelber Feststoff erhalten.

M.p. 233-235 °C (Lit: 231-234 °C<sup>[133]</sup>);  $R_F = 0.12$  (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR



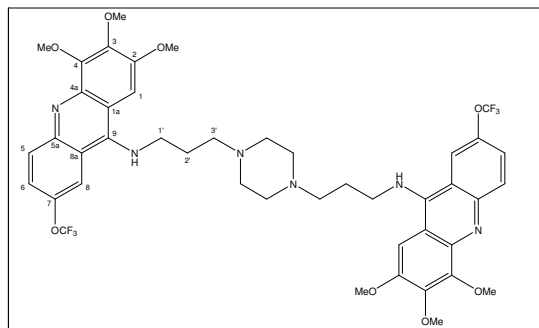
(KBr):  $\nu = 3284s, 2922s, 2819s, 1633s, 1606m, 1560s, 1516s, 1463s, 1442m, 1427s, 1375w, 1346m, 1307w, 1254s, 1238s, 1141m, 1071w, 1035w, 1002w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}^{[133]}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 80 °C):  $\delta = 8.31$  (*d*, 2 H,  $J = 9.1$  Hz, CH(8)), 7.85-7.78 (*m*, 4 H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7.60 (*d*, 2 H,  $J = 2.5$  Hz, CH(1)), 7.40 (*dd*, 2 H,  $J = 9.1, 2.5$  Hz, CH(3)), 7.25 (*dd*, 2 H,  $J = 9.1, 2.1$  Hz, CH(7)), 3.92 (*s*, 6 H, OCH<sub>3</sub>), 3.82-3.75 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(1')), 2.34 (*t*, 4 H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>2</sub>(3')), 2.23 (*s*, 8 H, Piperazin), 1.88-1.80 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2'));  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, 80 °C, DMSO- $d_6$ )<sup>[133]</sup>:  $\delta = 154.8$  (*s*, C(2)), 150.3 (*s*, C(9)), 147.3 (*s*, C(5a)), 133.2 (*s*, C(6)), 129.3 (*d*, CH(8)), 126.0 (*d*, CH(4)), 124.0 (*d*, CH(3)), 123.3 (*d*, CH(5)), 122.1 (*d*, CH(7)), 116.9 (*s*, C(1a)), 114.4 (*s*, C(8a)), 101.4 (*d*, CH(1)), 55.4 (*q*, OCH<sub>3</sub>), 54.9 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 52.3 (*t*, Piperazin), 47.7 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 27.2 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 285 nm (4.23); MS (ESI, MeOH+TFA)<sup>[133]</sup>:  $m/z = 342.5$  (100%  $[\text{M}(2 \times ^{35}\text{Cl})+2\text{H}]^{2+}$ ), 343.5 (64%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl})+2\text{H}]^{2+}$ ), 344.5 (42%  $[\text{M}(2 \times ^{37}\text{Cl})+2\text{H}]^{2+}$ ), 683.6 (40%,  $[\text{M}(2 \times ^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 685.6 (26%,  $[\text{M}(^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 687.6 (16%,  $[\text{M}(2 \times ^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ).

### 4.3.10 1,4-Bis-{3-[(7-(trifluoromethoxy)-2,3,4-trimethoxyacridin-9-yl)amino]propyl}piperazin (10)

Verbindung **10** (0.2 g, 30%) wird aus **8** (0.7 g, 1.8 mmol) nach Methode 4.2.5 als amorpher gelber Feststoff erhalten.  $R_F = 0.10$

(Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):

$\nu = 2949m, 1734m, 1573m, 1482m, 1419m, 1260s, 1218s, 1103m, 1052m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 8.17$  (*d*, 2 H,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz,



CH(8)), 8.13 (*d*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 9.5$  Hz, CH(5)), 7.60 (*dd*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 9.5$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(6)), 7.41 (*s*, 2 H, CH(1)), 4.10 (*s*, 6 H, OMe), 4.04 (*s*, 6 H, OMe), 4.02 (*s*, 6 H, OMe), 3.93-3.88 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(1')), 2.36-2.28 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(3')), 2.25 (*br*, 8 H, Piperazin), 1.96-1.90 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2'));  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 154.0$  (*s*, C(9)), 152.6 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 147.2



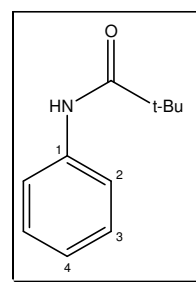
(s, C<sub>quart.</sub>), 145.8 (s, C<sub>quart.</sub>), 145.0 (s, C<sub>quart.</sub>), 144.8 (s, C<sub>quart.</sub>), 139.7 (s, C<sub>quart.</sub>), 128.8 (d, CH(6)), 125.8 (d, CH(7)), 119.8 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 257.8 Hz, OCF<sub>3</sub>), 116.6 (s, C<sub>quart.</sub>), 116.3 (d, CH(8)), 114.1 (s, C<sub>quart.</sub>), 98.4 (d, CH(1)), 62.1 (q, OMe), 61.6 (q, OMe), 56.6 (q, OMe), 56.4 (t, CH<sub>2</sub>(1')), 53.5 (t, CH<sub>2</sub>(3')), 30.5 (t, Piperazin), 61.6 (t, CH<sub>2</sub>(2')); <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = -59.8 (s, OCF<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 292 nm (4.92); MS (ESI, MeOH): m/z = 452.2 (100% [M+2H]<sup>2+</sup>), 903.3 (65% [M+H]<sup>+</sup>).

## 4.4 Synthese der Bis-Phenanthridine

### 4.4.1 N-Phenylpivaloylamid (11)

Verbindung **11** (37.0 g, 95 %) wird aus Anilin (20.00 g, 0.21 mol) nach Methode 4.2.6 als farbloser Feststoff erhalten.

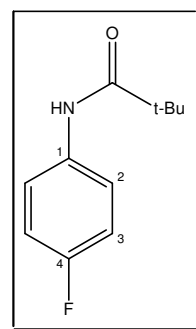
M.p. 133-134 °C (Lit.: 134-135 °C<sup>[247]</sup>, 132-133 °C<sup>[248]-[251]</sup>); IR (KBr)<sup>[247]</sup>, <sup>[252]-[254]</sup>: ν = 2986m, 2932m, 2871m, 1655s, 1597s, 1535s, 1504m, 1490m, 1438s, 1399m, 1368m, 1317s, 1242m, 1221m, 1169m, 1027w cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>[252]</sup>, <sup>[253]</sup>, <sup>[255]</sup>, <sup>[256]</sup>: δ = 7.52-7.48 (m, 2 H, CH(2)), 7.31-



7.27 (m, 2 H, CH(3)), 7.08 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5, 7.0 Hz, CH(4)), 1.30 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>[254]</sup>, <sup>[255]</sup>: δ = 176.4 (s, C=O), 138.0 (s, C(1)), 128.9 (d, CH(2)), 124.1 (d, CH(4)), 120.0 (d, CH(3)), 39.6 (s, C<sub>quart.</sub>), 27.7 (q, <sup>t</sup>Bu); UV-vis (Methanol)<sup>[257]</sup>, <sup>[258]</sup>: λ<sub>max</sub> (log ε) = 257 nm (4.11); MS (ESI, MeOH)<sup>[247]</sup>, <sup>[252]</sup>, <sup>[255]</sup>: m/z = 178.1 (100% [M+H]<sup>+</sup>), 200.1 (30% [M+Na]<sup>+</sup>).

### 4.4.2 N-(4-Fluorphenyl)pivaloylamid (12)

Verbindung **12** (16.3 g, 93 %) wird aus 4-Fluoranilin (10 g, 90 mmol) nach Methode 4.2.6 als farbloser Feststoff erhalten M.p. 124-125 °C (Lit.: 126 °C<sup>[259]</sup>, 121-123 °C<sup>[260]</sup>); IR (KBr)<sup>[259]</sup>, <sup>[260]</sup>: ν = 3284s, 3144w, 2968s, 1650s,

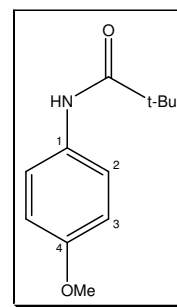


1614s, 1536s, 1511s, 1480m, 1407s, 1369m, 1310m, 1294w, 1184s, 1174s, 1157m, 1098w, 1026w, 1014w cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>[259]</sup>, <sup>[260]</sup>: δ = 7.48-7.42 (m, 2 H, CH(2)), 7.32 (br s, 1 H, NH), 7.00-6.94 (m, 2 H, CH(3)), 1.28 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 176.4 (s, C=O), 159.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 243.2 Hz, C-F(4)), 134.0 (d, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.0 Hz, C(1)), 121.8 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 7.7 Hz, CH(2)), 115.4 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 22.2 Hz, CH(3)), 39.6 (s, C<sub>quart.</sub>), 27.7 (q, <sup>t</sup>Bu); <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -118.7 (m, F); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 254 nm (4.10); MS (ESI, MeOH): m/z = 196.2 (100% [M+H]<sup>+</sup>), 218.1 (40% [M+Na]<sup>+</sup>).

#### 4.4.3 N-(4-Methoxyphenyl)pivaloylamid (13)

Verbindung **13** (16.3 g, 93 %) wird aus 4-Methoxyanilin (10 g, 90 mmol) nach Methode 4.2.6 als hellbrauner Feststoff erhalten.

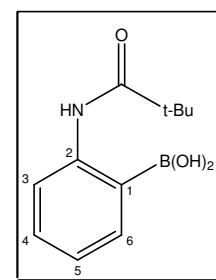
M.p. 125-126 °C (Lit.: 130 °C<sup>[261]</sup>, 124-125 °C<sup>[262]</sup>); IR (KBr):  $\nu = 3306s$ , 3130 $w$ , 2967 $m$ , 2873 $w$ , 1647 $s$ , 1602 $s$ , 1514 $s$ , 1478 $m$ , 1444 $m$ , 1412 $m$ , 1368 $w$ , 1315 $m$ , 1300 $m$ , 1280 $m$ , 1234 $s$ , 1171 $m$ , 1110 $w$ , 1035 $m$  cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.41$ -7.38 (*m*, 2 H, CH(2)), 6.83-6.80 (*m*, 2 H, CH(3)), 1.30 (*s*, 9 H, <sup>t</sup>Bu); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 176.2$  (*s*, C=O), 156.3 (*s*, C(4)), 131.2 (*s*, C(1)), 121.9 (*d*, CH(2)), 114.1 (*d*, CH(3)), 55.6 (*q*, OMe), 39.5 (*s*, C<sub>quart</sub>), 27.8 (*q*, <sup>t</sup>Bu); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 264 nm (4.14); MS (ESI, MeOH)<sup>[263]</sup>:  $m/z = 208.1$  (100% [M+H]<sup>+</sup>), 230.1 (20% [M+Na]<sup>+</sup>).



#### 4.4.4 (2-Pivaloylaminophenyl)boronsäure (14)<sup>[264], [265], [266]</sup>

Verbindung **14** (8.3 g, 66 %) wird aus **11** (10.00 g, 0.56 mol) nach Methode 4.2.7 als farbloser Feststoff erhalten.

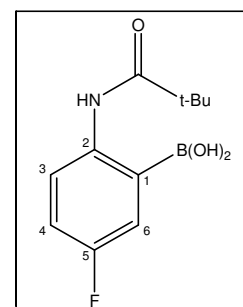
M.p. 237-238 °C; IR (KBr):  $\nu = 3333br$ , 2969 $m$ , 1660 $m$ , 1628 $s$ , 1581 $s$ , 1553 $s$ , 1449 $s$ , 1370 $s$ , 1326 $m$ , 1288 $s$ , 1253 $s$ , 1188 $w$ , 1116 $w$ , 1029 $w$  cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.40$  (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(3)), 7.16-7.12 (*m*, 2 H, CH(4+5)), 7.08 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(6)), 1.30 (*s*, 9 H, <sup>t</sup>Bu); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 178.6$  (*s*, C=O), 137.7 (*s*, C(2)), 131.9 (*d*, CH(5)), 127.8 (*d*, CH(6)), 126.4 (*d*, CH(4)), 116.2 (*d*, CH(3)), 38.9 (*s*, C<sub>quart</sub>), 26.6 (*q*, <sup>t</sup>Bu); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 223 nm (4.25); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 218.2$  (100% [(M+H)-2H<sub>2</sub>O+MeOH]<sup>+</sup>).



#### 4.4.5 (5-Fluor-2-pivaloylaminophenyl)boronsäure (15)

Verbindung **15** (9.5 g, 50 %) wird aus **12** (15.5 g, 79.4 mmol) nach Methode 4.2.7 als farbloser Feststoff erhalten.

M.p. >200 °C; IR (KBr):  $\nu = 2969s$ , 1635 $s$ , 1600 $s$ , 1557 $s$ , 1480 $s$ , 1412 $w$ , 1372 $w$ , 1292 $w$ , 1261 $s$ , 1225 $s$ , 1204 $m$ , 1133 $m$  cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.12$  (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,F</sub> = 4.1 Hz, CH(3)), 7.08 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, CH(6)), 6.83 (*ddd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, CH(4)), 1.31 (*s*, 9 H, <sup>t</sup>Bu); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 178.2$  (*s*, C=O), 161.2 (*d*, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 246.3 Hz, C-F(5)), 133.4 (*s*, C(2)), 118.3 (*dd*, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 7.7 Hz, CH(3)), 117.3 (*dd*, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 20.0 Hz, CH(4)), 114.7 (*dd*, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 23.7



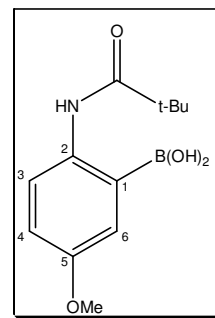
Hz, CH(6)), 38.9 (*s*,  $C_{\text{quart}}$ ), 26.8 (*q*,  $t\text{Bu}$ );  $^{19}\text{F}$  NMR (188 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = -115.7$  (*m*, F); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 220 nm (4.20); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 236.1$  (100%  $[(\text{M}+\text{H})-2\text{H}_2\text{O}+\text{MeOH}]^+$ ).

#### 4.4.6 (5-Methoxy-2-pivaloylamino)phenylboronsäure (**16**)<sup>[267], [268], [269]</sup>

Verbindung **16** (12.3 g, 53 %) wird **13** (15.5 g, 74.8 mmol) nach Methode 4.2.7 mit anschließender chromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Dichlormethan/Methanol, 95:5) als farbloser Feststoff erhalten.

M.p. 170-171 °C;  $R_F = 0.86$  (Dichlormethan/Methanol, 95:5); IR (KBr):  $\nu = 3265_{br}$ , 2963 $s$ , 2822 $m$ , 1628 $s$ , 1602 $s$ , 1560 $s$ , 1489 $s$ , 1463 $s$ , 1400 $m$ , 1369 $m$ , 1308 $m$ , 1272 $s$ , 1221 $s$ , 1162 $s$ , 1115 $s$ , 1100 $s$ , 1029 $s$ , 1003 $w$   $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta = 7.93$  (*d*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$  Hz, CH(3)), 7.48 (*d*, 1 H,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.9$  Hz, CH(6)), 6.89 (*dd*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$  Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.9$  Hz, CH(4)), 3.78 (*s*, 3 H, OMe), 1.15 (*s*, 9 H,  $t\text{Bu}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta = 175.6$  (*s*, C=O), 156.3 (*s*, C(5)), 133.7 (*s*, C(1)), 118.8 (*d*, CH(3)), 118.3 (*d*, CH(6)), 115.5 (*d*, CH(4)), 54.9 (*q*, OMe), 39.1 (*s*,  $C_{\text{quart}}$ ), 26.6 (*q*,  $t\text{Bu}$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 281 nm (4.10); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 248.1$  (100%  $[(\text{M}+\text{H})-2\text{H}_2\text{O}+\text{MeOH}]^+$ ).

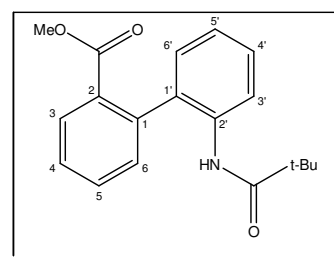


#### 4.4.7 2'-[(2,2-Dimethylpropanoyl)amino]biphenyl-2-carbonsäuremethylester (**17**)

Verbindung **17** (3.5 g, 62%) wird aus **14** (4.0 g, 18.1 mmol) nach Methode 4.2.8 als farbloser Feststoff erhalten.

M.p. 38-40 °C;  $R_F = 0.17$  (Hexan/Ethylacetat, 9:1); IR (KBr):  $\nu = 2962_{s}$ , 2926 $s$ , 1699 $s$ , 1681 $s$ , 1597 $w$ , 1583 $w$ , 1518 $s$ , 1486 $m$ , 1443 $s$ , 1396 $w$ , 1367 $w$ , 1299 $s$ , 1261 $m$ , 1192 $w$ , 1164 $m$ , 1130 $m$ ,

1090 $m$ , 1052 $w$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.09$  (*dd*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$  Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$  Hz, CH(3')), 7.94 (*dd*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$  Hz, CH(6')), 7.58 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ , 7.6 Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$  Hz, CH(5')), 7.48 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ , 7.6 Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$  Hz, CH(4')), 7.35 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ , 7.3 Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$  Hz, CH(4')), 7.29 (*dd*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$  Hz, CH(3)), 7.18 (*br s*, 1 H, NH), 7.15 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ , 7.3 Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$  Hz, CH(5')), 7.11 (*dd*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$  Hz, CH(6)), 3.65 (*s*, 3 H, OMe), 0.99 (*s*, 9 H,  $t\text{Bu}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta = 176.2$  (*s*, C=O), 167.8 (*s*, C=O), 138.6 (*s*, C(2')), 135.3 (*s*, C(1')), 132.9 (*s*, C(1)), 132.1 (*d*, CH(5)), 131.4 (*d*, CH(3)), 131.1 (*s*, C(2)), 130.0 (*d*, CH(6')), 128.9 (*d*, CH(6)), 128.4 (*d*, CH(4')), 128.2 (*d*, CH(4)),

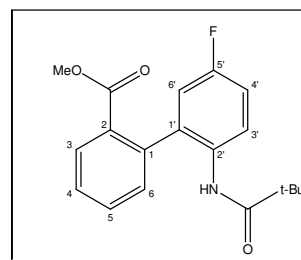


124.0 (*d*, CH(5')), 122.0 (*d*, CH(3')), 52.2 (*q*, OMe), 39.4 (*s*, C<sub>quart</sub>), 27.2 (*q*, <sup>t</sup>Bu); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 219 nm (4.55); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 312.2 (95% [M+H]<sup>+</sup>), 644.9 (100% [M(M+Na)]<sup>+</sup>).

#### 4.4.8 2'-[(2,2-Dimethylpropanoyl)amino]-5'-fluorbiphenyl-2-carbonsäuremethylester (18)

Verbindung **18** (5.8 g, 56 %) wird aus **15** (7.5 g, 31.4 mmol) nach Methode 4.2.8 als farbloser Feststoff erhalten.

M.p. 61-62 °C; R<sub>F</sub> = 0.11 (Hexan/Ethylacetat, 9:1); IR (KBr):  $\nu$  = 2950<sub>s</sub>, 1732<sub>s</sub>, 1651<sub>s</sub>, 1521<sub>s</sub>, 1412<sub>m</sub>, 1368<sub>w</sub>, 1254<sub>s</sub>, 1176<sub>m</sub>, 1132<sub>m</sub>, 1110<sub>m</sub>, 1082<sub>m</sub> cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

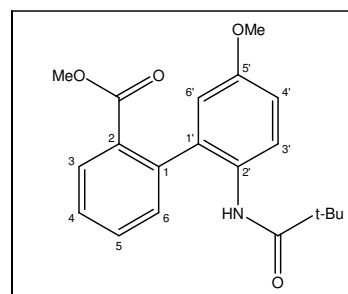


$\delta$  = 7.92-7.96 (*m*, 2 H, CH(3'+6')), 7.58 (*ddd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.6, 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.5 Hz, CH(5)), 7.48 (*ddd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.6, 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.5 Hz, CH(4)), 7.27 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.5 Hz, CH(3)), 7.11 (*br s*, 1 H, NH), 7.04 (*ddd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 8.7, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, CH(4')), 6.84 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.5 Hz, CH(6)), 3.65 (*s*, 3 H, OMe), 0.97 (*s*, 9 H, <sup>t</sup>Bu); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.5 (*s*, C=O), 167.5 (*s*, C=O), 159.1 (*d*, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 243.8 Hz, C-F(5')), 137.6 (*s*, C(2')), 135.4 (*d*, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 7.7 Hz, C(1')), 132.1 (*d*, CH(5)), 131.4 (*d*, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 2.9 Hz, C(1)), 131.3 (*d*, CH(3)), 130.7 (*s*, C(2)), 130.0 (*d*, CH(6)), 128.5 (*d*, CH(4)), 124.2 (*dd*, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 8.6 Hz, CH(3')), 115.8 (*dd*, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 23.0 Hz, CH(4')), 114.8 (*dd*, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 22.0 Hz, CH(6')), 52.3 (*q*, OMe), 39.4 (*s*, C<sub>quart</sub>), 27.1 (*q*, <sup>t</sup>Bu); <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = -115.7 (*m*, F); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 224 nm (4.60); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 330.3 (30% [M+H]<sup>+</sup>), 330.3 (100% [M+Na]<sup>+</sup>).

#### 4.4.9 2'-[(2,2-Dimethylpropanoyl)amino]-5'-methoxybiphenyl-2-carbonsäuremethylester (19)

Verbindung **19** (7.0 g, 51 %) aus **16** (10.0 g, 40.0 mmol) nach Methode 4.2.8 als cremefarbener Feststoff erhalten.

M.p. 73-74 °C; R<sub>F</sub> = 0.50 (Hexan/Ethylacetat, 6:4); IR (KBr):  $\nu$  = 3432<sub>m</sub>, 3073<sub>w</sub>, 2965<sub>m</sub>, 2840<sub>m</sub>, 1731<sub>s</sub>, 1672<sub>s</sub>, 1619<sub>s</sub>, 1196<sub>w</sub>, 1572<sub>w</sub>, 1521<sub>s</sub>, 1481<sub>s</sub>, 1454<sub>m</sub>, 1433<sub>m</sub>, 1418<sub>s</sub>, 1396<sub>w</sub>, 1365<sub>w</sub>, 1290<sub>s</sub>, 1264<sub>s</sub>, 1208<sub>s</sub>, 1180<sub>m</sub>, 1166<sub>s</sub>, 1128<sub>s</sub>, 1088<sub>s</sub>,



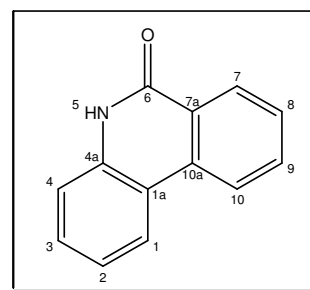
1037<sub>m</sub>, 1017<sub>m</sub> cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.90 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, CH(6)), 7.89 (*d*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.7 Hz, CH(3')), 7.55 (*ddd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5, 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.5 Hz, CH(5)), 7.54 (*ddd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5, 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, CH(4)), 7.27

(*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.5$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(3)), 7.09 (*br s*, 1 H, NH), 6.88 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.7$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.9$  Hz, CH(4')), 6.66 (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H} = 2.9$  Hz, CH(6')), 3.77 (*s*, 3 H, OMe), 3.65 (*s*, 3 H, OMe), 0.97 (*s*, 9 H,  $^t$ Bu);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.4$  (*s*, C=O), 167.9 (*s*, C=O), 156.3 (*s*, C(5')), 138.7 (*s*, C(2')), 135.4 (*s*, C(1')), 132.0 (*d*, CH(5)), 131.4 (*d*, CH(3)), 130.8 (*s*, C(2)), 129.7 (*d*, CH(6)), 128.6 (*s*, C(1)), 128.1 (*d*, CH(4)), 124.2 (*d*, CH(3')), 114.8 (*d*, CH(6')), 113.1 (*d*, CH(4')), 55.5 (*q*, OMe), 52.2 (*q*, OMe), 39.2 (*s*,  $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 27.2 (*q*,  $^t$ Bu); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 216 nm (4.67); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 342.0$  (100%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 364.1 (50%  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

#### 4.4.10 Phenanthridon (20)

Verbindung **20** (1.7 g, 94%) wird aus **17** (3.0 g, 9.6 mmol) nach Methode 4.2.9 als farbloser Feststoff erhalten.

M.p. 293-294 °C (294-296 °C<sup>[270], [271]</sup>, 293 °C<sup>[272], [273]</sup>, 291-292 °C<sup>[274], [275], [276]</sup>); IR (KBr) <sup>[277], [278], [279]</sup>:  $\nu = 3168m, 3049m, 2891m,$



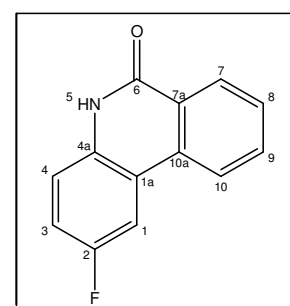
1670s, 1632m, 1610s, 1558m, 1512s, 1470m, 1370m, 1300m, 1276w, 1251w, 1155w, 1127w, 1039w  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

$\text{DMSO-d}_6$ ) <sup>[280], [281], [282]</sup>:  $\delta = 11.66$  (*br s*, 1 H, NH), 8.50 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz, CH(7)), 8.37 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$  Hz, CH(1)), 8.31 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(10)), 7.85 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9, 7.5$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(9)), 7.63 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3, 7.5$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(8)), 7.48 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3, 7.0$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(3)), 7.35 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(4)), 7.25 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9, 7.0$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(2));  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) <sup>[280], [283], [284]</sup>:  $\delta = 160.6$  (*s*, C=O), 136.4 (*s*, C(4a)), 134.0 (*s*, C(10a)), 132.6 (*d* CH(9)), 129.3 (*d* CH(8)), 127.7 (*d* CH(10)), 127.3 (*d* CH(3)), 125.6 (*s*, C(7a)), 123.0 (*d*, CH(7)), 122.4 (*d*, CH(1)), 122.0 (*d*, CH(2)), 117.4 (*s*, C(1a)), 115.9 (*d*, CH(4)); UV-vis (Methanol)<sup>[285]</sup>:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 247 nm (4.60); MS (ESI, MeOH)<sup>[280], [286]</sup>:  $m/z = 194.3$  (100%  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

#### 4.4.11 2-Fluorphenanthridon (21)

Verbindung **21** (3.4 g, 95 %) wird aus **18** (5.6 g, 17.0 mmol) nach Methode 4.2.9 als farbloser Feststoff erhalten.

M.p. 261-262 °C; IR (KBr):  $\nu = 3175m, 3032m, 3002m, 2968s,$  2942m, 2878s, 2770m, 1687s, 1628m, 1612m, 1506s, 1477s, 1447s, 1412m, 1369s, 1269s, 1184m, 1151s, 1126w, 1036w  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 11.68$  (*br s*, 1 H, NH), 8.49 (*d*, 1 H,

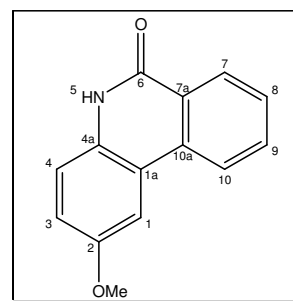


$^3J_{H,H} = 8.3$  Hz, CH(7)), 8.29 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(10)), 8.22 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,F} = 10.4$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.6$  Hz, CH(1)), 7.82 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.5$ ,  $^3J_{H,H} = 7.5$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.5$  Hz, CH(9)), 7.64 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$ ,  $^3J_{H,H} = 7.5$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(8)), 7.36-7.32 (*m*, 2 H, CH(3+4));  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 160.9$  (*s*, C=O), 158.3 (*d*,  $^1J_{C,F} = 244.0$  Hz, C-F(2)), 134.0 (*s*, C(4a)), 133.6 (*s*, C(10a)), 133.3 (*d*, CH(9)), 129.0 (*d*, CH(8)), 127.9 (*d*, CH(10)), 126.3 (*s*, C(7a)), 123.6 (*d*, CH(7)), 119.3 (*d*,  $^3J_{C,F} = 8.6$  Hz, C(1a)), 118.3 (*dd*,  $^3J_{C,F} = 8.7$  Hz, CH(4)), 117.6 (*dd*,  $^2J_{C,F} = 24.0$  Hz, CH(3)), 109.5 (*dd*,  $^2J_{C,F} = 23.0$  Hz, CH(1));  $^{19}\text{F}$  NMR (188 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = -120.8$  (*m*, F); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 246 nm (4.61); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 214.3$  (100% [M+H] $^+$ ).

#### 4.4.12 2-Methoxyphenanthridon (22)

Verbindung **22** (2.4 g, 90 %) wird aus **19** (4.0 g, 11.7 mmol) nach Methode 4.2.9 als hellbrauner Feststoff erhalten.

M.p. 230-231 °C (231-232 °C<sup>[270]</sup>, 228-230 °C<sup>[279]</sup>, <sup>[272]</sup>); IR (KBr)<sup>[279]</sup>:  $\nu = 2930m$ , 1685*s*, 1626*m*, 1610*s*, 1507*s*, 1475*m*, 1406*m*, 1369*m*, 1323*m*, 1299*w*, 1276*m*, 1239*m*, 1218*m*, 1178*w*, 1152*m*, 1128*m*, 1040*m*, 1023*w* cm $^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-

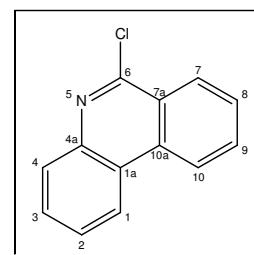


$d_6$ )<sup>[270]</sup>:  $\delta = 11.54$  (*br s*, 1 H, NH), 8.52 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz, CH(7)), 8.31 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(10)), 7.86-7.80 (*m*, 2 H, CH(1+9)), 7.63 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$ , 7.5 Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(8)), 7.30 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.7$  Hz, CH(4)), 7.12 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.7$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.9$  Hz, CH(3)), 3.86 (*s*, 3 H, OMe);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 159.9$  (*s*, C=O), 154.6 (*s*, C(2)), 133.7 (*s*, C(4a)), 132.1 (*d* CH(9)), 130.4 (*s*, C(10a)), 127.6 (*d* CH(8)), 127.1 (*d* CH(7)), 125.5 (*s*, C(7a)), 122.6 (*d* CH(10)), 118.0 (*s*, C(1a)), 117.4 (*d*, CH(4)), 117.0 (*d*, CH(1)), 106.0 (*d*, CH(3)), 55.3 (*q*, OMe); UV-vis (Methanol)<sup>[270]</sup>:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 247 nm (4.87); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 226.3$  (100% [M+H] $^+$ ).

#### 4.4.13 6-Chlorphenanthridin (23)

Verbindung **23** (1.3 g, 80%) wird aus **20** (1.5 g, 7.7 mmol) nach Methode 4.2.10 als orangefarbener Feststoff erhalten.

M.p. 116-117 °C (118 °C<sup>[287]</sup>, 116-117 °C<sup>[273]</sup>, <sup>[288]</sup>, <sup>[289]</sup>); IR (KBr):  $\nu = 1670s$ , 1631*s*, 1609*s*, 1573*m*, 1510*m*, 1470*m*, 1458*m*, 1423*m*, 1369*m*, 1276*m*, 1197*w*, 1154*w*, 1039*w* cm $^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,



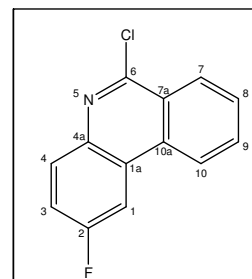
$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.61$  (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz, CH(7)), 8.52 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(1)), 8.46 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(10)), 8.08 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$  Hz,

$^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(4)), 7.89 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$ , 7.0 Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(8)), 7.78-7.64 (*m*, 3 H,  $H_{\text{arom.}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 151.4$  (*s*, C(6)), 143.3 (*s*, C(4a)), 134.5 (*s*, C(10a)), 131.7 (*d*, CH(8)), 129.3 (*d*, CH(4)), 129.2 (*d*, CH(2)), 128.2 (*d*, CH(3)), 127.7 (*d*, CH(10)), 127.4 (*d*, CH(9)); 124.8 (*s*, C(1a)), 124.0 (*s*, C(7a)), 122.2 (*d*, CH(7)), 122.1 (*d*, CH(1)); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 255 nm (4.55); MS (*e.i.*, 70eV):  $m/z$  (%) = 215 (33), 213 (100), 178 (94), 151 (34), 120 (14).

#### 4.4.14 6-Chlor-2-fluorphenanthridin (24)

Verbindung **24** (2.4 g, 90 %) wird aus **21** (2.5 g, 11.7 mmol) nach Methode 4.2.10 als farbloser Feststoff erhalten.

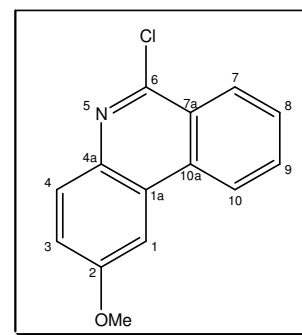
M.p. 133-134 °C; IR (KBr):  $\nu = 3072w$ , 1622*m*, 1576*s*, 1530*m*, 1491*s*, 1452*w*, 1435*m*, 1350*w*, 1334*w*, 1298*m*, 1203*s*, 1136*w*, 1100*w*  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.45$  (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz, CH(7)), 8.44 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(10)), 8.10-8.02 (*m*, 2 H, CH(1+4)), 7.89 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$ , 7.0 Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(8)), 7.70 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$ , 7.0 Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(9)), 7.44 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,F} = 8.3$  Hz,  $^3J_{H,H} = 7.9$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.9$  Hz, CH(3));  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 160.9$  (*d*,  $^1J_{C,F} = 248.0$  Hz, C-F(2)), 150.7 (*s*, C(6)), 143.3 (*s*, C(4a)), 134.5 (*s*, C(10a)), 131.7 (*d*, CH(8)), 131.4 (*dd*,  $^3J_{C,F} = 9.1$  Hz, CH(4)), 128.9 (*d*, CH(10)), 127.7 (*d*, CH(9)), 125.7 (*d*,  $^3J_{C,F} = 9.1$  Hz, C(1a)), 124.9 (*s*, C(7a)), 122.4 (*d*, CH(7)), 118.1 (*dd*,  $^2J_{C,F} = 24.4$  Hz, CH(3)), 107.3 (*dd*,  $^2J_{C,F} = 23.6$  Hz, CH(1));  $^{19}\text{F}$  NMR (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -120.0$  (*m*, F); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 267 nm (4.52); MS (*e.i.*, 70eV):  $m/z$  (%) = 233 (34), 231 (100), 196 (80), 176 (7), 169 (25).



#### 4.4.15 6-Chlor-2-methoxyphenanthridin (25)

Verbindung **25** (1.8 g, 85 %) wird aus **22** (2.0 g, 8.9 mmol) nach Methode 4.2.10 als hellbrauner Feststoff erhalten.

M.p. 148-149 °C; IR (KBr):  $\nu = 2924m$ , 1621*s*, 1573*w*, 1524*w*, 1494*s*, 1452*w*, 1435*m*, 1414*w*, 1365*m*, 1300*m*, 1242*s*, 1222*s*, 1180*w*, 1138*w*, 1105*m*, 1018*m*  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>[290]</sup>:  $\delta = 8.53$  (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz, CH(7)), 8.42 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz, CH(10)), 7.97 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(4)), 7.92-7.80 (*m*, 2 H, CH(1+8)), 7.72 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$ , 7.5 Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(9)), 7.35 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(3)), 4.00 (*s*, 3 H, OMe);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):



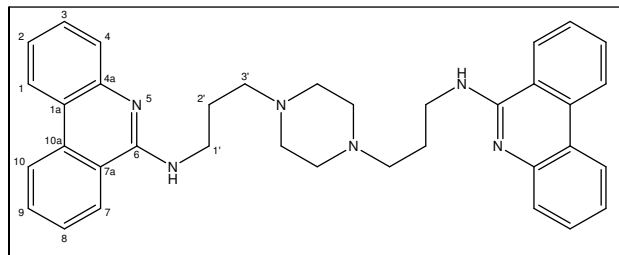


$\delta = 158.8$  (*s*, C(2)), 148.8 (*s*, C (6)), 138.5 (*s*, C(4a)), 134.0 (*s*, C(10a)), 131.3 (*d*, CH(8)), 130.7 (*d*, CH(4)), 128.3 (*d*, CH(10)), 127.7 (*d*, CH(9)), 125.2 (*s*, C(1a)), 125.0 (*s*, C(7a)), 122.3 (*d*, CH(7)); 119.0 (*d*, CH(3)), 103.3 (*d*, CH(1)), 55.7 (*q*, OMe); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 258 nm (4.63); MS (*e.i.*, 70eV):  $m/z$  (%) = 245 (32), 243 (100), 230 (11), 228 (36), 202 (16), 200 (50), 164 (16).

#### 4.4.16 1,4-Bis-[3-(phenanthridin-6-ylamino)propyl]piperazin (26)

Verbindung **26** (0.2 g, 36%) wird aus **23** (0.5 g, 2.3 mmol) nach Methode 4.2.11 als amorpher cremefarbener Feststoff erhalten.

$R_F = 0.25$  (Dichlormethan/Methanol, 7:3);

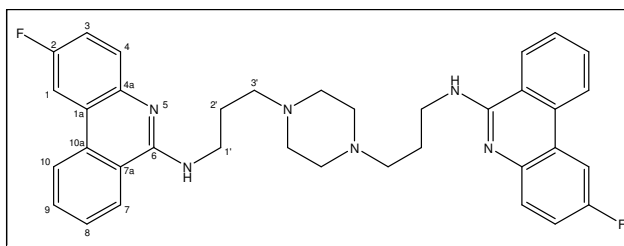


IR (KBr):  $\nu = 3252br, 2929m, 2814m, 1656m, 1585s, 1537s, 1466m, 1422s, 1384m, 1355w, 1301s, 1270m, 1227m, 1142m$   $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3+CD_3OD$ ):  $\delta = 8.48$  (*d*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz, CH(7)), 8.29 (*dd*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(1)), 8.04 (*d*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz, CH(10)), 7.78-7.64 (*m*, 4 H, CH(4+8)), 7.55 (*ddd*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 8.3, 7.0$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(9)), 7.48 (*ddd*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 8.3, 7.0$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(3)), 7.26 (*ddd*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 8.3, 7.0$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(2)), 3.75 (*t*, 4 H,  $^3J_{H,H} = 6.6$  Hz,  $CH_2(1')$ ), 2.80-2.60 (*m*, 12 H,  $CH_2(3')+Piperazin$ ), 2.02-1.92 (*m*, 4 H,  $CH_2(2')$ );  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3+CD_3OD$ ):  $\delta = 152.9$  (*s*, C(6)), 133.8 (*s*, C(4a+10a)), 131.8 (*d*, CH(8)), 129.2 (*d*, CH(3)), 127.6 (*d*, CH(9)), 123.7 (*d*, CH(4)), 123.5 (*d*, CH(10)), 122.9 (*d*, CH(7)); 122.4 (*d*, CH(2)), 122.0 (*d*, CH(1)), 119.8 (*s*, C(1a)), 118.4 (*s*, C(7a)), 55.0 (*t*,  $CH_2(1')$ ), 51.0 (*t*,  $CH_2(3')$ ), 39.7 (*t*, Piperazin), 24.1 (*t*,  $CH_2(2')$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 256 nm (4.42); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 278.3$  (90%  $[M+2H]^{2+}$ ), 555.3 (100%  $[M+H]^+$ ).

#### 4.4.17 1,4-Bis-[3-(2-fluorphenanthridin-6-ylamino)propyl]piperazin (27)

Verbindung **27** (0.12 g, 40 %) wird aus **22** (0.23 g, 1.00 mmol) nach Methode 4.2.11 als hellbrauner Feststoff erhalten.

M.p. 138-139 °C;  $R_F = 0.75$  (Dichlormethan/Methanol, 7:3); IR



(KBr):  $\nu = 2924s, 1653s, 1619s, 1530m, 1448m, 1277m, 1190m$   $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 8.31$  (*d*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz, CH(7)), 8.10-8.00 (*br s*, 2 H, CH(10)), 7.89 (*dd*, 2 H,  $^3J_{H,F} = 10.4$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.9$  Hz, CH(1)), 7.75-7.55 (*m*, 6 H,  $H_{arom.}$ ), 7.23-7.18 (*m*, 2 H,

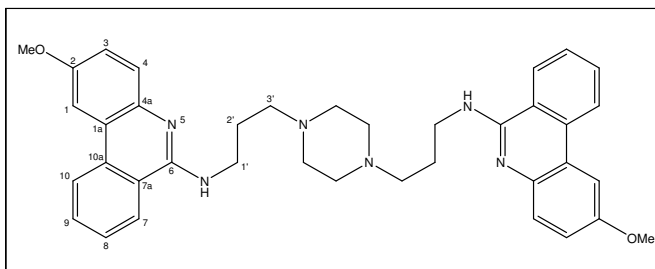


CH(3)); 3.77 (*br* 4 H, CH<sub>2</sub>(1')), 3.00-2.65 (*m*, 12 H, CH<sub>2</sub>(3')+Piperazin), 2.11-1.92 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2')); <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD): δ = -120.2 (*m*, F); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 265 nm (4.50); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 296.3 (30% [M+2H]<sup>2+</sup>), 591.3 (100% [M+H]<sup>+</sup>).

#### 4.4.18 1,4-Bis-[3-(2-methoxyphenanthridin-6-ylamino)propyl]piperazin (28)

Verbindung **28** (0.13 g, 31 %) wird aus **25** (0.50 g, 2.05 mmol) nach Methode 4.2.11 als hellbrauner Feststoff erhalten.

M.p. 150-151 °C; R<sub>F</sub> = 0.49



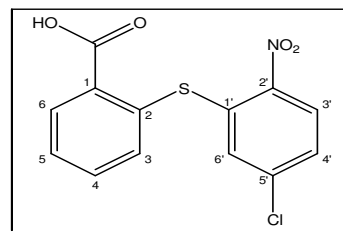
(Dichlormethan/Methanol, 8:2); IR (KBr): ν = 2924<sub>s</sub>, 1654<sub>s</sub>, 1613<sub>s</sub>, 1526<sub>s</sub>, 1460<sub>m</sub>, 1268<sub>m</sub>, 1222<sub>m</sub>, 1017<sub>m</sub> cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.34 (*d*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, CH(7)), 8.27 (*d*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, CH(10)), 7.96 (*d*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, CH(4)), 7.74 (*ddd*, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3, 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, CH(8)), 7.62-7.56 (*m*, 4 H, CH(1+9)), 7.09 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(3)), 3.83-3.74 (*m*, 10 H, CH<sub>2</sub>(1')+OMe), 3.44-3.30 (*m*, 12 H, CH<sub>2</sub>(3')+Piperazin), 2.08-2.00 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2')); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.3 (*s*, C(2)), 152.1 (*s*, C(6)), 138.5 (*s*, C(4a)), 133.3 (*s*, C(10a)), 130.2 (*d*, CH(8)), 127.2 (*d*, CH(4)), 127.0 (*d*, CH(10)), 123.2 (*d*, CH(9)), 122.7 (*d*, CH(7)), 120.9 (*s*, C(1a)), 119.4 (*s*, C(7a)), 117.8 (*d*, CH(3)), 104.2 (*d*, CH(1)), 57.4 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 52.5 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 41.5 (*t*, Piperazin), 24.6 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 257 nm (4.70); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 308.1 (90% [M+2H]<sup>2+</sup>), 615.3 (100% [M+H]<sup>+</sup>).

## 4.5 Synthese der Bis-Kastellpaolitrine

### 4.5.1 2-(5-Chlor-2-nitrophenylthio)benzoesäure (29)

Verbindung **29** (25.0 g, 83 %) wird aus 2,4-Dichlornitrobenzol (19.2 g, 0.1 mol) nach Methode 4.2.12 als gelber Feststoff erhalten.

M.p. 187-188 °C (Lit.: 187-190 °C<sup>[291]</sup>, 188-189 °C<sup>[292]</sup>, 185-192 °C<sup>[293]</sup>); IR (KBr):  $\nu = 2968w, 1680s, 1583m, 1562s, 1524s,$

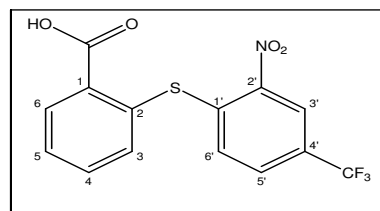


$1467m, 1436m, 1414m, 1334s, 1317s, 1296m, 1268s, 1152w, 1125w, 1104w, 1040w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.20$  (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.7$  Hz, CH(3')), 7.90 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.0$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.0$  Hz, CH(6)), 7.64-7.58 (*m*, 2 H, CH(4+5)), 7.54 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.7$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.0$  Hz, CH(4')), 7.48 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.0$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.0$  Hz, CH(3)), 6.99 (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H} = 2.0$  Hz, CH(6'));  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 167.2$  (*s*, C=O), 145.4 (*s*, C(2)), 139.1 (*s*, C(2')), 137.7 (*s*, C(5')), 135.7 (*s*, C(1')), 135.3 (*d*, CH(3)), 133.0 (*d*, CH(4)), 131.8 (*s*, C(1)), 131.0 (*d*, CH(6)), 130.5 (*d*, CH(3')), 130.0 (*d*, CH(5)), 127.7 (*d*, CH(4')), 127.6 (*d*, CH(3')); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 266 nm (4.45); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 308.0$  (100%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{-H}]^-$ ), 310.0 (32%  $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{-H}]^-$ ).

### 4.5.2 2-[4-(Trifluormethyl)-2-nitrophenylthio]benzoesäure (30)

Verbindung **30** (25.7 g, 75%) wird aus 4-Chlor-3-nitrobenzotrifluorid (22.5 g, 0.1 mol) nach Methode 4.2.12 als hellbrauner Feststoff erhalten.

M.p. 178-179 °C (Lit.: 179-180 °C<sup>[294]</sup>); IR (KBr):  $\nu = 2966m, 2647m, 1695s, 1619s, 1583s, 1563s, 1526s,$

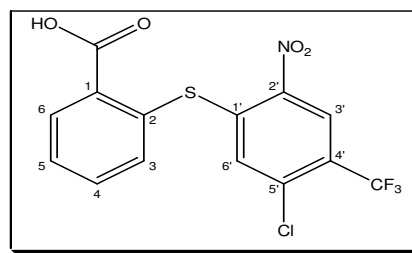


$1472m, 1436m, 1410m, 1330s, 1300s, 1248s, 1181m, 1155s, 1122s, 1088s, 1052m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta = 8.46$  (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(3')), 8.05 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.0$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.0$  Hz, CH(6)), 7.82 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.7$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(5')), 7.70-7.64 (*m*, 3 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.22 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.7$  Hz, CH(6'));  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta = 150.9$  (*s*, C=O), 146.0 (*s*, C(2)), 142.6 (*s*, C(2')), 136.6 (*d*, CH(3)), 135.9 (*s*, C(1')), 132.8 (*d*, CH(4)), 131.5 (*d*, CH(6')), 131.2 (*d*, CH(6)), 131.0 (*s*, C(1)), 130.2 (*d*, CH(5)), 129.4 (*d*, CH(5')), 127.2 (*q*,  $^2J_{C,F} = 34.0$  Hz, C(4')), 123.2 (*q*,  $^1J_{C,F} = 271.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 122.4 (*d*, CH(3'));  $^{19}\text{F}$  NMR (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -62.0$  (*s*,  $\text{CF}_3$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 220 nm (4.53); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 342.1$  (100%  $[(\text{M}-\text{H})]^-$ ), 684.9 (75%  $[(\text{M}(\text{M}-\text{H})]^-)$ ).

#### 4.5.3 2-[5-Chlor-4-(trifluormethyl)-2-nitrophenylthio]benzoesäure (31)

Verbindung **31** (19.4 g, 91%) wird aus 2,4-Dichlor-5-nitrobenzotrifluorid (15.0 g, 58.8 mmol) nach Methode 4.2.12 als gelber Feststoff erhalten.

M.p. 177-178 °C; IR (KBr):  $\nu = 2970_w, 2655_w, 1679_s,$   
 $1605_m, 1553_s, 1531_m, 1467_m, 1436_w, 1417_m, 1368_m,$

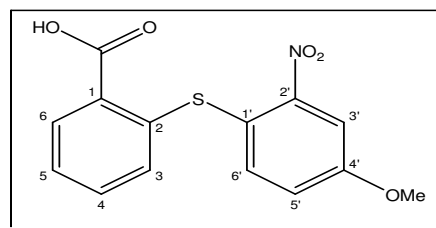


$1342_s, 1318_m, 1295_s, 1272_s, 1170_s, 1153_s, 1116_m, 1073_m, 1060_w, 1042_w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.54 (s, 1 \text{ H, CH}(3')), 7.96\text{-}7.92 (m, 1 \text{ H, CH}(6)), 7.69\text{-}7.65 (m, 3 \text{ H, H}_{\text{arom.}}), 7.04 (s, 1 \text{ H, CH}(6'))$ ;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 167.8 (s, \text{C}=\text{O}), 144.4 (s, \text{C}(2)), 144.2 (s, \text{C}(2')), 136.7 (d, \text{CH}(3)), 136.0 (s, \text{C}(1')), 137.1 (s, \text{C}(5')), 133.2 (d, \text{CH}(4)), 132.2 (d, \text{CH}(6')), 131.3 (d, \text{CH}(6)), 131.2 (d, \text{CH}(5)), 129.4 (s, \text{C}(1)), 126.4 (d, \text{CH}(3')), 124.2 (q,  $^2J_{\text{C,F}} = 33.0 \text{ Hz, C}(4')), 122.2 (q, ^1J_{\text{C,F}} = 273.6 \text{ Hz, CF}_3)$ ;  $^{19}\text{F NMR}$  (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -61.9 (s, \text{CF}_3)$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 220 \text{ nm} (4.64)$ ; MS (ESI, MeOH):  $m/z = 376.0 (100\% [\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{-H}]^-), 378.0 (32\% [\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{-H}]^-)$ .$

#### 4.5.4 2-(4-Methoxy-2-nitrophenylthio)benzoesäure (32)

Verbindung **32** (19.3 g, 95%) wird aus 4-Chlor-3-nitroanisol (12.5 g, 66.6 mmol) als hellgelber Feststoff erhalten.

M.p. 221-222 °C (Lit.: 223-225 °C<sup>[295]</sup>, 216-222 °C<sup>[296]</sup>); IR (KBr):  $\nu = 2980_w, 2655_w, 1681_s,$

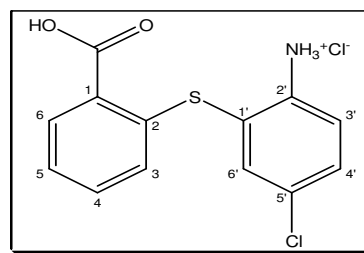


$1600_m, 1560_m, 1534_s, 1464_m, 1435_m, 1418_m, 1345_m, 1319_m, 1297_m, 1269_s, 1236_m, 1183_w,$   
 $1152_w, 1050_w, 1025_w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )<sup>[296]</sup>:  $\delta = 8.05 (dd, 1 \text{ H, } ^3J_{\text{H,H}} = 7.9 \text{ Hz, } ^4J_{\text{H,H}} = 1.5 \text{ Hz, CH}(6)), 7.64 (d, 1 \text{ H, } ^4J_{\text{H,H}} = 2.7 \text{ Hz, CH}(3')), 7.47\text{-}7.40 (m, 2 \text{ H, H}_{\text{arom.}}), 7.32\text{-}7.29 (m, 2 \text{ H, H}_{\text{arom.}}), 6.85 (d, 1 \text{ H, } ^3J_{\text{H,H}} = 8.2 \text{ Hz, CH}(6'))$ ;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 167.5 (s, \text{C}=\text{O}), 160.2 (s, \text{C}(4')), 153.1 (s, \text{C}(2')), 138.9 (s, \text{C}(2)), 137.7 (d, \text{CH}(3)), 132.7 (d, \text{CH}(4)), 130.9 (d, \text{CH}(6)), 129.4 (s, \text{C}(1)), 129.0 (d, \text{CH}(5)), 126.2 (d, \text{CH}(6')), 120.1 (d, \text{CH}(5')), 118.1 (s, \text{C}(1')), 109.7 (d, \text{CH}(3')), 56.3 (q, \text{OMe})$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 214 \text{ nm} (4.50)$ ; MS (ESI, MeOH):  $m/z = 304.2 (100\% [\text{M}\text{-H}]^-), 608.9 (20\% [\text{M}(\text{M}\text{-H})]^-)$ .

#### 4.5.5 2-(2-Amino-5-chlorphenylthio)benzoesäure Hydrochlorid (33)

Verbindung **33** (9.6 g, 95 %) wird aus **29** (10.0 g, 32.0 mmol) nach Methode 4.2.13 als farbloser Feststoff erhalten.

M.p. 182-183 °C (Lit.; 183 °C<sup>[297]</sup>); IR (KBr):  $\nu = 2978m$ ,  $2822m$ ,  $2564w$ ,  $2362w$ ,  $1680s$ ,  $1565w$ ,  $1508w$ ,  $1473s$ ,  $1438m$ ,  $1384m$ ,  $1293w$ ,  $1265w$ ,  $1207s$ ,  $1151m$ ,  $1135w$ ,  $1042w$  cm<sup>-1</sup>;

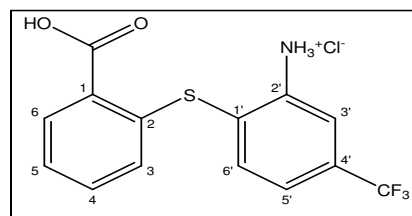


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7.90$  (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, CH(6)), 7.37 (*ddd*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.3, 7.5 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, CH(4)), 7.33 (*d*, 1 H, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(6')), 7.27 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.7 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(4')), 7.20 (*ddd*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.9, 7.5 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, CH(5)), 6.92 (*d*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.7 Hz, CH(3')), 6.64 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, CH(3)); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 167.4$  (*s*, C=O), 148.4 (*s*, C(2')), 140.0 (*s*, C(2)), 136.0 (*d*, CH(6')), 132.5 (*d*, CH(4)), 131.3 (*d*, CH(6)), 131.2 (*d*, CH(4')), 127.3 (*s*, C(5')), 125.4 (*d*, CH(5)), 124.6 (*d*, CH(3)), 120.3 (*s*, C(1)), 117.1 (*d*, CH(3')), 114.7 (*s*, C(1')); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 227 nm (4.80); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 279.9 (100% [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 281.9 (33% [M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).

#### 4.5.6 2-[2-Amino-4-(trifluormethyl)-phenylthio]benzoesäure Hydrochlorid (34)<sup>[294]</sup>

Verbindung **34** (15.3 g, 94%) wird aus **30** (16.0 g, 46.6 mmol) nach Methode 4.2.13 als hellbrauner Feststoff erhalten.

M.p. 163-164 °C; IR (KBr):  $\nu = 3072w$ ,  $3006m$ ,  $2957m$ ,  $2871m$ ,  $2833m$ ,  $1676s$ ,  $1600s$ ,  $1524s$ ,  $1483s$ ,  $1458s$ ,

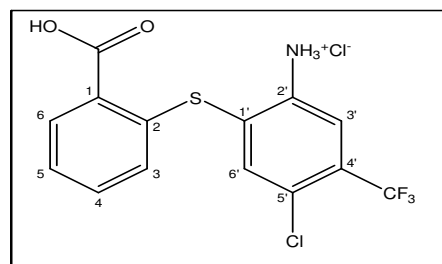


$1426s$ ,  $1394m$ ,  $1362m$ ,  $1335m$ ,  $1288m$ ,  $1250s$ ,  $1216m$ ,  $1161s$ ,  $1111m$ ,  $1046m$ ,  $1027s$  cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7.94$  (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.5 Hz, CH(6)), 7.49 (*d*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, CH(6')), 7.37 (*ddd*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.2, 7.3 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.5 Hz, CH(4)), 7.20 (*ddd*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.9, 7.3 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, CH(5)), 7.13 (*d*, 1 H, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, CH(3')), 6.87 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, CH(5')), 6.61 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, CH(3)); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 167.4$  (*s*, C=O), 151.0 (*s*, C(2')), 139.5 (*s*, C(2)), 138.3 (*d*, CH(6')), 132.5 (*d*, CH(4)), 131.5 (*q*, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 31.3 Hz, C(4')), 131.3 (*d*, CH(6)), 127.4 (*s*, C(1)), 125.3 (*d*, CH(3)), 124.6 (*d*, CH(5)), 124.1 (*q*, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 272.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 116.4 (*s*, C(1')), 112.2 (*d*, CH(5')), 110.7 (*d*, CH(3')); <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -61.9$  (*s*, CF<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 232 nm (4.58); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 312.2 (100% [M-H]<sup>-</sup>), 625.0 (55% [M(M-H)]<sup>-</sup>).

#### 4.5.7 2-[2-Amino-5-chlor-4-(trifluormethyl)-phenylthio]benzoesäure Hydrochlorid (35)

Verbindung **35** (18.2 g, 93%) wird aus **31** (19.2 g, 51.0 mmol) nach Methode 4.2.13 als farbloser Feststoff erhalten.

M.p. 188-189 °C; IR (KBr):  $\nu = 3034m, 2798s, 2557m, 2362m, 1673s, 1615m, 1589w, 1568m, 1473s, 1443w,$

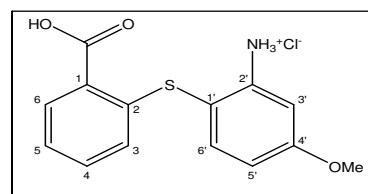


$1391s, 1294s, 1267m, 1231s, 1204m, 1173m, 1160m, 1135s, 1096m, 1076m, 1058w, 1044w$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7.96$  (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(6)),  $7.55$  (*s*, 1 H, CH(6')),  $7.39$  (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3, 7.5$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(4)),  $7.29$  (*s*, 1 H, CH(3')),  $7.22$  (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9, 7.5$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(5)),  $6.65$  (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(3));  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 167.2$  (*s*, C=O),  $149.7$  (*s*, C(2')),  $138.7$  (*d*, CH(6')),  $138.4$  (*s*, C(2)),  $132.5$  (*d*, CH(4)),  $131.1$  (*d*, CH(6)),  $128.4$  (*q*,  $^2J_{C,F} = 31.3$  Hz, C(4')),  $127.6$  (*s*, C(1)),  $125.5$  (*d*, CH(3)),  $124.8$  (*d*, CH(5)),  $122.8$  (*q*,  $^1J_{C,F} = 272.0$  Hz, CF<sub>3</sub>),  $117.6$  (*s*, C(1')),  $114.8$  (*s*, C(5')),  $113.2$  (*d*, CH(3'));  $^{19}\text{F NMR}$  (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -62.1$  (*s*, CF<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 235 nm (4.60); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 302.5$  (100% [(M( $^{35}\text{Cl}$ )-H)-CO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>),  $304.5$  (32% [(M( $^{37}\text{Cl}$ )-H)-CO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>),  $346.5$  (100% [M( $^{35}\text{Cl}$ )-H]<sup>-</sup>),  $348.5$  (34% [M( $^{37}\text{Cl}$ )-H]<sup>-</sup>).

#### 4.5.8 2-(2-Amino-4-methoxyphenylthio)benzoesäure Hydrochlorid (36)

Verbindung **36** (21.1 g, 90%) wird aus **32** (23.0 g, 75.4 mmol) nach Methode 4.2.13 als hellbrauner Feststoff erhalten.

M.p. 203-204 °C (Lit.: 205-207 °C<sup>[295]</sup>, 194-202 °C<sup>[296]</sup>); IR



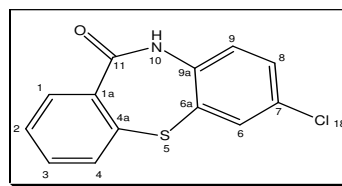
(KBr):  $\nu = 3061m, 1686s, 1608m, 1585s, 1562m, 1480s, 1461s, 1433m, 1310s, 1274m, 1242s, 1199w, 1170w, 1142m, 1105m, 1060m, 1033m$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )<sup>[296]</sup>:  $\delta = 7.89$  (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(6)),  $7.33$  (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9, 7.5$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(4)),  $7.20-7.13$  (*m*, 2 H, H<sub>arom.</sub>),  $6.65$  (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(3)),  $6.44$  (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H} = 2.7$  Hz, CH(3')),  $6.39$  (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.5$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.7$  Hz, CH(5')),  $3.85$  (*s*, 3 H, OMe);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 167.7$  (*s*, C=O),  $162.3$  (*s*, C(4')),  $151.7$  (*s*, C(2')),  $142.9$  (*s*, C(2)),  $138.9$  (*d*, CH(6')),  $132.8$  (*d*, CH(4)),  $131.2$  (*d*, CH(6)),  $127.3$  (*s*, C(1)),  $126.3$  (*s*, C(1')),  $125.5$  (*d*, CH(3)),  $124.4$  (*d*, CH(5)),  $104.9$  (*s*, C(5')),  $99.9$  (*d*, CH(3')),  $55.3$  (*q*, OMe); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 232 nm (4.54); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 274.1$  (100% [M-H]<sup>-</sup>).

#### 4.5.9 7-Chlor-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11(10H)-on (37)

Verbindung **37** (3.9 g, 95 %) wird aus **33** (5 g, 15.8 mmol) nach Methode 4.2.14 als hellbrauner Feststoff erhalten.

M.p. 318-319 °C (Lit.: 321 °C<sup>[297]</sup>, 318-321 °C<sup>[298]</sup>, 316-320 °C<sup>[299]</sup>); IR (KBr)<sup>[300]</sup>:  $\nu = 3163m, 3040m, 1646s, 1588w,$

$1562w, 1475m, 1439m, 1369m, 1254w, 1384m, 1100w \text{ cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<sup>[300]</sup>:  $\delta = 10.74 (br s, 1 \text{ H, NH}), 7.67 (dd, 1 \text{ H, } ^3J_{H,H} = 7.5 \text{ Hz, } ^4J_{H,H} = 1.7 \text{ Hz, CH(1)}), 7.62 (d, 1 \text{ H, } ^4J_{H,H} = 2.5 \text{ Hz, CH(6)}), 7.54-7.46 (m, 3 \text{ H, CH}_{\text{arom.}}), 7.42 (dd, 1 \text{ H, } ^3J_{H,H} = 8.3 \text{ Hz, } ^4J_{H,H} = 2.5 \text{ Hz, CH(8)}), 7.22 (d, 1 \text{ H, } ^3J_{H,H} = 8.3 \text{ Hz, CH(9)})$ ; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<sup>[300]</sup>:  $\delta = 168.4 (s, \text{C=O}), 139.5 (s, \text{C(9a)}), 138.1 (s, \text{C(4a)}), 135.8 (s, \text{C(1a)}), 132.6 (d, \text{CH(3)}), 132.0 (d, \text{CH(6)}), 131.9 (d, \text{CH(1)}), 131.7 (d, \text{CH(4)}), 131.1 (s, \text{C(7)}), 130.1 (d, \text{CH(8)}), 129.6 (d, \text{CH(2)}), 129.3 (s, \text{C(6a)}), 124.9 (d, \text{CH(9)})$ ; UV-vis (Methanol)<sup>[300]</sup>:  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 225 \text{ nm} (4.55)$ ; MS (ESI, MeOH):  $m/z = 262.0 (100\% [\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+), 264.0 (33\% [\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+)$ .

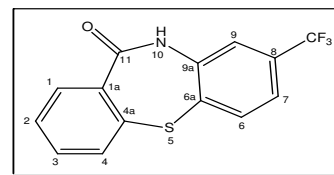


#### 4.5.10 8-(Trifluormethyl)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11(10H)-on (38)

Verbindung **38** (8.8 g, 94%) wird aus **34** (10.0 g, 31.9 mmol) nach Methode 4.2.14 als cremefarbener Feststoff erhalten.

M.p. 156-157 °C (Lit.: 155-156 °C<sup>[301]</sup>); IR (KBr):  $\nu = 2923m,$

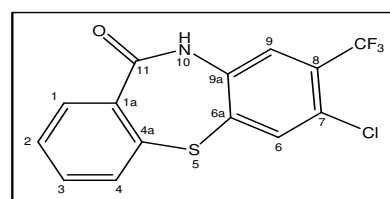
$1665s, 1584w, 1479w, 1438w, 1398m, 1335s, 1304m, 1228m,$   
 $1172s, 1135s, 1116s, 1088s \text{ cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10.84 (br s, 1 \text{ H, NH}), 7.78 (d, 1 \text{ H, } ^3J_{H,H} = 7.9 \text{ Hz, CH(6)}), 7.70 (dd, 1 \text{ H, } ^3J_{H,H} = 7.5 \text{ Hz, } ^4J_{H,H} = 1.7 \text{ Hz, CH(1)}), 7.56-7.44 (m, 5 \text{ H, H}_{\text{arom.}})$ ; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 167.9 (s, \text{C=O}), 140.6 (s, \text{C(9a)}), 137.3 (s, \text{C(4a)}), 134.8 (s, \text{C(1a)}), 133.5 (d, \text{CH(6)}), 133.4 (s, \text{C(6a)}), 129.2 (d, \text{CH(3)}), 131.5 (d, \text{CH(1)}), 131.3 (d, \text{CH(4)}), 130.0 (q,  $^2J_{C,F} = 32.4 \text{ Hz, C(8)}), 129.1 (d, \text{CH(2)}), 123.3 (q,  $^1J_{C,F} = 272.5 \text{ Hz, CF}_3), 121.5 (d, \text{CH(7)}), 119.4 (d, \text{CH(9)})$$ ; <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -61.9 (s, \text{CF}_3)$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 225 \text{ nm} (4.65)$ ; MS (ESI, MeOH):  $m/z = 296.0 (100\% [\text{M}+\text{H}]^+)$ .$



#### 4.5.11 7-Chlor-8-(trifluormethyl)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11(10H)-on (39)

Verbindung **39** (13.3 g, 93%) wird aus **35** (15.0 g, 43.8 mmol) nach Methode 4.2.14 als farbloser Feststoff erhalten.

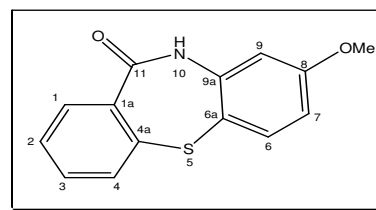
M.p. 253-254 °C; IR (KBr):  $\nu = 3056w, 2961m, 2361m,$



1673s, 1675s, 1563w, 1503w, 1477m, 1440w, 1384s, 1364m, 1295s, 1231s, 1191s, 1135s, 1115s, 1089m, 1007s cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.87 (*br s*, 1 H, NH), 7.92 (*s*, 1 H, CH(6)), 7.68 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, CH(1)), 7.64 (*s*, 1 H, CH(9)), 7.56-7.46 (*m*, 3 H, H<sub>arom.</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 167.9 (*s*, C=O), 139.5 (*s*, C(9a)), 137.3 (*s*, C(4a)), 134.8 (*d*, CH(6)), 134.7 (*s*, C(1a)), 134.2 (*s*, C(7)), 132.6 (*d*, CH(3)), 131.9 (*d*, CH(1)), 131.5 (*d*, CH(4)), 129.6 (*d*, CH(2)), 127.3 (*q*, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 31.3 Hz, C(8)), 126.0 (*s*, C(6a)), 122.2 (*q*, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 272.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 121.9 (*d*, CH(9)); <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -62.1 (*s*, CF<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 225 nm (4.40); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 329.9 (100% [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 331.9 (33% [M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).

#### 4.5.12 8-Methoxy-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11(10H)-on (40)

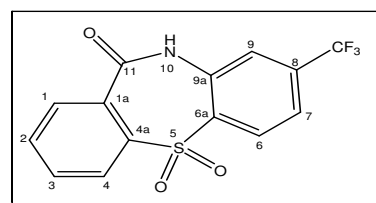
Verbindung **40** (10.5 g, 85%) wird aus **36** (15.0 g, 48.1 mmol) nach Methode 4.2.14 als hellbrauner Feststoff erhalten.



M.p. 218-219 °C (Lit.: 221-223 °C<sup>[302], [303]</sup>, 218-219 °C<sup>[298]</sup>, 212-214 °C<sup>[295]</sup>, 172 °C<sup>[301]</sup>); IR (KBr): ν = 3059m, 1656s, 1599m, 1468m, 1438m, 1375m, 1244m, 1093s cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9.61 (*br s*, 1 H, NH), 7.72 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, CH(1)), 7.55-7.38 (*m*, 4 H, H<sub>arom.</sub>), 6.91 (*d*, 1 H, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, CH(9)), 6.74 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, CH(7)), 3.78 (*s*, 3 H, OMe); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 169.0 (*s*, C=O), 160.4 (*s*, C(8)), 141.5 (*s*, C(9a)), 138.4 (*s*, C(4a)), 133.9 (*d*, CH(6)), 132.4 (*d*, CH(3)), 131.5 (*d*, CH(1)), 131.2 (*d*, CH(4)), 129.8 (*s*, C(1a)), 129.2 (*d*, CH(2)), 120.5 (*s*, C(6a)), 111.7 (*d*, CH(7)), 109.9 (*d*, CH(9)), 55.9 (*q*, OMe); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 231 nm (4.30); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 258.0 (100% [M+H]<sup>+</sup>), 536.9 (100% [M(M+H)]<sup>+</sup>).

#### 4.5.13 5,5-Dioxo-8-(trifluormethyl)-5,10-dihydro-5λ<sup>6</sup>-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-on (41)

Verbindung **41** (2.0 g, 91%) wird aus **38** (2.0 g, 6.7 mmol) nach Methode 4.2.15 als hellbrauner Feststoff erhalten.



M.p. 224-225 °C; IR (KBr): ν = 3287m, 3037m, 2923m, 1688s, 1633m, 1584m, 1570m, 1469m, 1444m, 1406m, 1322s, 1304s, 1264m, 1232m, 1172s, 1132s, 1088m, 1067s cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 8.24 (*d*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, CH(6)), 8.07-8.00 (*m*, 2 H, H<sub>arom.</sub>), 7.92-7.88 (*m*, 2 H, H<sub>arom.</sub>), 7.85 (*d*, 1 H, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, CH(9)), 7.75 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, CH(7)); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 163.1 (*s*, C=O), 140.5 (*s*, C(9a)), 137.9 (*s*,

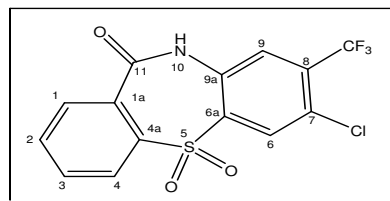


C(4a)), 136.5 (*s*, C(1a)), 135.6 (*d*, CH(6)), 133.5 (*d*, CH(3)), 133.0 (*d*, CH(1)), 131.7 (*s*, C(6a)), 129.8 (*q*,  $^2J_{C,F} = 32.4$  Hz, C(8)), 128.6 (*d*, CH(4)), 125.2 (*d*, CH(2)), 124.0 (*q*,  $^1J_{C,F} = 273.5$  Hz, CF<sub>3</sub>), 122.1 (*d*, CH(7)), 121.3 (*d*, CH(9)); <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = -64.4 (*s*, CF<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 242 nm (4.48); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 328.0 (100% [M+H]<sup>+</sup>), 350.0 (50% [M+Na]<sup>+</sup>).

#### 4.5.14 7-Chlor-5,5-dioxo-8-(trifluormethyl)-5,10-dihydro-5λ<sup>6</sup>-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-on (42)

Verbindung **42** (5.2 g, 94%) wird aus **39** (5.0 g, 15.2 mmol) nach Methode 4.2.15 als beigefarbener Feststoff erhalten.

M.p. >250 °C; IR (KBr): ν = 2957*m*, 1671*s*, 1568*m*, 1507*w*, 1468*m*, 1388*w*, 1334*s*, 1299*s*, 1221*s*, 1177*s*, 1137*s*,

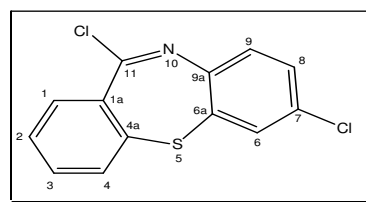


1010*s* cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.02 (*s*, 1 H, CH(6)), 7.96-7.92 (*m*, 2 H, H<sub>arom.</sub>), 7.89 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.5$ , 7.0 Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(3)), 7.83 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.5$ , 7.5 Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(2)), 7.80 (*s*, 1 H, CH(9)); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 167.0 (*s*, C=O), 138.5 (*s*, C(9a)), 135.9 (*d*, CH(6)), 135.8 (*s*, C(4a)), 135.4 (*s*, C(1a)), 133.4 (*d*, CH(3)), 132.6 (*d*, CH(1)), 132.2 (*q*,  $^2J_{C,F} = 31.7$  Hz, C(8)), 130.8 (*s*, C(6a)), 129.0 (*d*, CH(4)), 126.4 (*s*, C(7)), 124.7 (*d*, CH(2)), 123.8 (*d*, CH(9)), 122.0 (*q*,  $^1J_{C,F} = 273.5$  Hz, CF<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -62.9 (*s*, CF<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 250 nm (4.42); MS (*e.i.*, 70eV): *m/z* (%) = 363 (33), 361 (100), 299 (30), 297 (90), 269 (16), 234 (24).

#### 4.5.15 7,11-Dichlor-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin (43)<sup>[303]</sup>

Verbindung **43** (2.6 g, 70 %) wird aus **37** (3.5 g, 13.4 mmol) nach Methode 4.2.16 als orangefarbener Feststoff erhalten.

M.p. 116-117 °C; IR (KBr): ν = 2923*m*, 1633*s*, 1582*m*, 1459*s*, 1432*m*, 1380*m*, 1288*w*, 1261*m*, 1226*s*, 1188*m*,



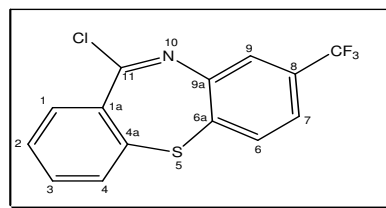
1159*w*, 1140*w*, 1099*m*, 1068*w* cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.73 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.6$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.9$  Hz, CH(1)), 7.45-7.37 (*m*, 4 H, H<sub>arom.</sub>), 7.26 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.5$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.4$  Hz, CH(8)), 7.17 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.5$  Hz, CH(9)); <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.4 (*s*, C(11)), 142.2 (*s*, C(9a)), 138.0 (*s*, C(4a)), 137.6 (*s*, C(1a)), 132.8 (*s*, C(7)), 132.9 (*d*, CH(6+3)), 132.0 (*d*, CH(1)), 129.9 (*d*, CH(4)), 129.9 (*s*, C(6a)), 129.6 (*d*, CH(8)), 128.6 (*d*, CH(2)), 126.7 (*d*, CH(9)); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 246 nm (4.48); MS (*e.i.*, 70eV): *m/z* (%) = 283 (14), 281 (70), 279 (100), 246 (24), 244 (64), 209 (41), 120 (26).



**4.5.16 11-Chlor-8-(trifluormethyl)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin (44)**

Verbindung **44** (6.2 g, 80%) wird aus **38** (7.3 g, 24.7 mmol) nach Methode 4.2.16 als cremefarbener Feststoff erhalten.

M.p. 181-182 °C; IR (KBr):  $\nu = 3067w, 1757w, 1639s, 1583w, 1465w, 1431m, 1402m, 1328s, 1302m, 1290m,$

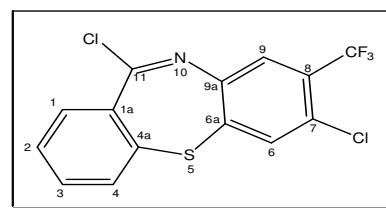


$1264w, 1252w, 1226s, 1182s, 1117s, 1084s, 1069m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.75$  (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{H,H} = 1.5 \text{ Hz}$ , CH(1)),  $7.55$  (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9 \text{ Hz}$ , CH(6)),  $7.51$  (*s*, 1 H, CH(9)),  $7.46\text{-}7.38$  (*m*, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 156.6$  (*s*, C(11)),  $146.3$  (*s*, C(9a)),  $137.8$  (*s*, C(4a)),  $137.6$  (*s*, C(1a)),  $133.2$  (*d*, CH(6)),  $133.1$  (*d*, CH(3)),  $132.2$  (*d*, CH(1)),  $131.8$  (*s*, C(6a)),  $131.8$  (*q*,  $^2J_{C,F} = 33.1 \text{ Hz}$ , C(8)),  $130.0$  (*d*, CH(4)),  $129.0$  (*d*, CH(2)),  $123.6$  (*d*, CH(7)),  $123.3$  (*q*,  $^1J_{C,F} = 272.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ),  $122.8$  (*d*, CH(9));  $^{19}\text{F NMR}$  (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -63.4$  (*s*,  $\text{CF}_3$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 229 nm (4.47); MS (*e.i.*, 70eV):  $m/z$  (%) = 315 (33), 313 (100), 295 (16), 293 (57), 278 (26), 258 (21), 209 (20).

**4.5.17 7,11-Dichlor-8-(trifluormethyl)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin (45)**

Verbindung **45** (8.4 g, 84%) wird aus **39** (9.5 g, 28.8 mmol) nach Methode 4.2.16 als farbloser Feststoff erhalten.

M.p. 138-139 °C; IR (KBr):  $\nu = 3093w, 1636s, 1582w, 1464m, 1432w, 1378s, 1297s, 1271w, 1226m, 1166s,$

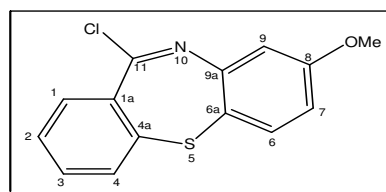


$1145s, 1113m, 1082m, 1066m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.75$  (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{H,H} = 1.4 \text{ Hz}$ , CH(1)),  $7.58$  (*s*, 1 H, CH(6)),  $7.57$  (*s*, 1 H, CH(9)),  $7.50\text{-}7.41$  (*m*, 3 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 157.0$  (*s*, C(11)),  $144.6$  (*s*, C(9a)),  $137.4$  (*s*, C(4a)),  $136.9$  (*s*, C(1a)),  $134.7$  (*d*, CH(6)),  $133.2$  (*d*, CH(3)),  $132.7$  (*s*, C(7)),  $132.4$  (*d*, CH(1)),  $130.1$  (*s*, C(6a)),  $130.0$  (*d*, CH(4)),  $129.3$  (*q*,  $^2J_{C,F} = 31.3 \text{ Hz}$ , C(8)),  $129.3$  (*d*, CH(2)),  $122.1$  (*q*,  $^1J_{C,F} = 273.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ),  $124.8$  (*d*, CH(9));  $^{19}\text{F NMR}$  (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -63.4$  (*s*,  $\text{CF}_3$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 230 nm (4.50); MS (*e.i.*, 70eV):  $m/z$  (%) = 351 (13), 349 (68), 347 (100), 314 (25), 312 (76), 277 (24), 243 (13).

**4.5.18 11-Chlor-8-methoxy-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin (46)**

Verbindung **46** (5.3 g, 62%) wird aus **40** (8.0 g, 31.1 mmol) nach Methode 4.2.16 als hellbrauner Feststoff erhalten.

M.p. 208-210 °C; IR (KBr):  $\nu = 2959m, 1661s, 1639s, 1589s, 1474s, 1437s, 1379m, 1332m, 1309m, 1285m,$



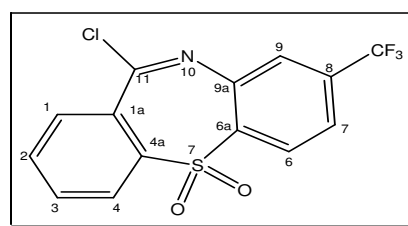
$1262m, 1245m, 1212m, 1183w, 1152m, 1065w, 1028m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.72$  (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(1)), 7.44-7.34 (*m*, 3 H, H<sub>arom.</sub>), 7.31 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.7$  Hz, CH(6)), 6.80 (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H} = 2.9$  Hz, CH(9)), 6.72 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.7$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.9$  Hz, CH(7)), 3.74 (*s*, 3 H, OMe);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 160.7$  (*s*, C(8)), 155.4 (*s*, C(11)), 147.2 (*s*, C(9a)), 139.5 (*s*, C(4a)), 137.8 (*s*, C(1a)), 133.3 (*d*, CH(6)), 132.5 (*d*, CH(3)), 131.7 (*d*, CH(4)), 129.8 (*d*, CH(1)), 128.4 (*d*, CH(2)), 118.8 (*s*, C(6a)), 114.2 (*d*, C(7)), 110.0 (*d*, CH(9)), 55.5 (*q*, OMe); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 230 nm (4.59); MS (*e.i.*, 70eV):  $m/z$  (%) = 277 (33), 275 (100), 259 (15), 257 (45), 232 (34), 196 (24).

#### 4.5.19 11-Chlor-5,5-dioxo-8-(trifluormethyl)-5H-5 $\lambda^6$ -dibenzo[b,f][1,4]thiazepin (47)

Verbindung **47** (1.4 g, 68%) wird aus **41** (2.0 g, 6.1 mmol) nach Methode 4.2.16 als hellgelber Feststoff erhalten.

M.p. 177-178 °C; IR (KBr):  $\nu = 3080w$ , 2925w, 1635s, 1567w, 1467w, 1440w, 1407m, 1332s, 1300m, 1227m, 1168s, 1128s, 1089m, 1069s  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.14$  (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz, CH(6)), 8.12-8.08 (*m*, 2 H, H<sub>arom.</sub>), 7.82 (*ddd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.5$ , 7.5 Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(2)), 7.79 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.5$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(4)), 7.75 (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(9)), 7.66 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(7));  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 154.5$  (*s*, C(11)), 141.8 (*s*, C(9a)), 141.7 (*s*, C(4a)), 136.6 (*s*, C(1a)), 136.0 (*q*,  $^2J_{C,F} = 33.1$  Hz, C(8)), 134.2 (*d*, CH(6)), 133.2 (*d*, CH(3)), 130.4 (*d*, CH(1)), 129.1 (*s*, C(6a)), 127.0 (*d*, CH(4)), 125.1 (*d*, CH(2)), 124.6 (*d*, CH(7)), 123.2 (*d*, CH(9)), 122.1 (*q*,  $^1J_{C,F} = 273.5$  Hz,  $\text{CF}_3$ );  $^{19}\text{F}$  NMR (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -62.8$  (*s*,  $\text{CF}_3$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 246 nm (4.53); MS (*e.i.*, 70eV):  $m/z$  (%) = 347 (35), 345 (100), 310 (73), 281 (39), 246 (25).

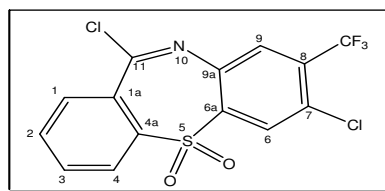


#### 4.5.20 7,11-Dichlor-5,5-dioxo-8-(trifluoromethyl)-5H-5 $\lambda^6$ -dibenzo[b,f][1,4]thiazepin (48)

Verbindung **48** (4.0 g, 77%) wird aus **42** (5.0 g, 13.8 mmol) nach Methode 4.2.16 als farbloser Feststoff erhalten.

M.p. 156-157 °C; IR (KBr):  $\nu = 3092m$ , 1670w, 1633s, 1566m, 1465m, 1439w, 1384s, 1336s, 1298s, 1268m,

1230s, 1178s, 1118s, 1091s, 1063s  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.17$  (*s*, 1 H, CH(6)), 8.14-8.08 (*m*, 2 H, H<sub>arom.</sub>), 7.86-7.80 (*m*, 3 H, H<sub>arom.</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 155.0$  (*s*, C(11)), 141.3 (*s*, C(9a)), 139.7 (*s*, C(4a)), 137.0 (*s*, C(1a)), 134.5 (*d*, CH(6)), 133.6 (*q*,  $^2J_{C,F} = 31.9$  Hz, C(8)), 133.3 (*d*, CH(3)), 131.1 (*s*, C(7)), 130.5 (*d*, CH(1)), 129.2 (*s*,

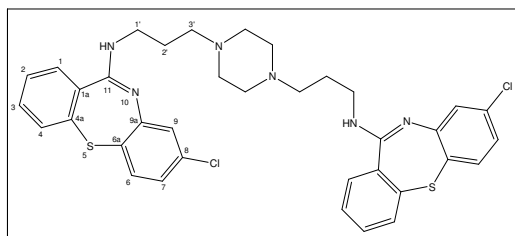


C(6a)), 128.7 (*d*, CH(4)), 127.2 (*d*, CH(9)), 125.3 (*d*, CH(2)), 121.5 (*q*,  $^1J_{C,F} = 272.5$  Hz, CF<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -63.9 (*s*, CF<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 249 nm (4.58); MS (*e.i.*, 70eV): *m/z* (%) = 383 (15), 381 (69), 379 (100), 346 (19), 344 (57), 315 (11).

#### 4.5.21 1,4-Bis-[3-(8-chlordibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-ylamino)propyl]piperazin (49)

Verbindung **49** (0.4 g, 71 %) wird aus **43** (0.50 g, 1.78 mmol) nach Methode 4.2.11 als orangefarbener Feststoff erhalten.

M.p. 248-249 °C; R<sub>F</sub> = 0.40  
(Dichlormethan/Methanol, 8:2); IR (KBr):

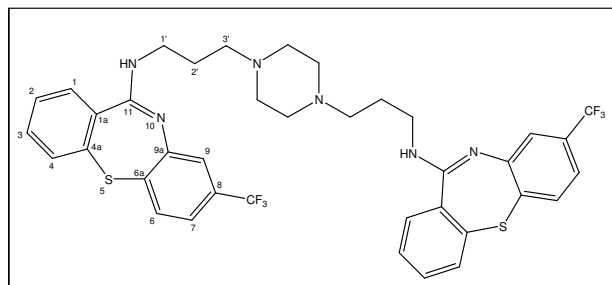


$\nu = 3280m, 3053m, 2935m, 2810m, 1610s, 1585m, 1560m, 1516s, 1458s, 1367m, 1345m, 1305m, 1288m, 1238m, 1166m, 1152m, 1139m, 1098m, 1057w, 1037w$  cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.54 (*br s*, 2 H, NH), 7.49-7.43 (*m*, 8 H, H<sub>arom.</sub>), 7.36 (*d*, 2 H,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(9)), 7.18 (*dd*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 8.7$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(7)), 6.92 (*d*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 8.7$  Hz, CH(6)), 3.32-3.20 (*m*, 16 H, CH<sub>2</sub>(1'+3')+Piperazin), 1.92-1.80 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2'')); <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 158.2 (*s*, C(11)), 148.6 (*s*, C(9a)), 137.6 (*s*, C(4a)), 135.9 (*s*, C(1a)), 131.3 (*d*, CH(3+6)), 131.0 (*d*, CH(1)), 129.6 (*d*, CH(4)), 129.5 (*d*, CH(7)), 129.4 (*d*, CH(2)), 128.0 (*s*, C(8)), 127.0 (*d*, CH(9)), 125.1 (*s*, C(6a)), 56.9 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 52.2 (*t*, Piperazin), 41.9 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 24.2 (*t*, CH<sub>2</sub>(2'')); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 277 nm (4.00); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 687.1 (100% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 689.1 (67% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 691.1 (14% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).

#### 4.5.22 1,4-Bis-[3-(8-trifluormethyl)dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-ylamino]propyl]piperazin (50)

Verbindung **50** (0.35 g, 66%) wird aus **44** (0.50 g, 1.60 mmol) nach Methode 4.2.11 als cremefarbener Feststoff erhalten.

M.p. 215-216 °C; R<sub>F</sub> = 0.50  
(Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):



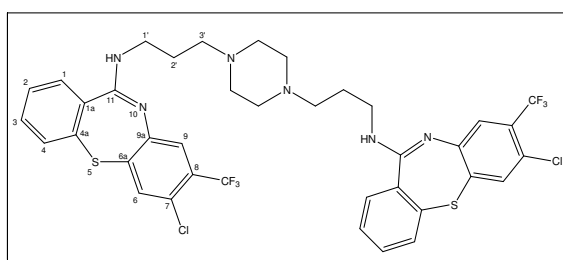
$\nu = 2943m, 2812m, 1663m, 1612s, 1583m, 1558m, 1514s, 1462m, 1432s, 1403s, 1368w, 1333s, 1308s, 1264w, 1245w, 1228w, 1169s, 1135s, 1128s, 1071s$  cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46-7.31 (*m*, 12 H, H<sub>arom.</sub>), 7.55 (*dd*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 8.3$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.7$  Hz, CH(7)), 6.92 (*br*, 2 H, NH), 3.75-3.62 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(1')), 3.61-3.51 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(3')), 2.46 (*br s*, 8 H, Piperazin), 1.90-1.80 (*m*, 4 H,

CH<sub>2</sub>(2'')); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.8 (*s*, C(11)), 150.4 (*s*, C(9a)), 139.2 (*s*, C(4a)), 136.9 (*s*, C(1a)), 132.6 (*d*, CH(6)), 131.8 (*d*, CH(3)), 131.3 (*s*, C(6a)), 131.2 (*q*, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 33.1 Hz, C(8)), 131.0 (*d*, CH(1)), 128.8 (*d*, CH(4)), 128.0 (*d*, CH(2)), 123.8 (*q*, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 272.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 122.5 (*d*, CH(7)), 118.5 (*d*, CH(9)), 57.9 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 52.9 (*t*, Piperazin), 42.2 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 24.3 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')); <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -63.3 (*s*, CF<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 235 nm (4.80); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 755.1 (100% [M+H]<sup>+</sup>).

#### 4.5.23 1,4-Bis-{3-[7-chlor-(8-trifluormethyl)dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-ylamino]propyl}piperazin (51)

Verbindung **51** (0.40 g, 42%) wird aus **45** (1.00 g, 2.86 mmol) nach Methode 4.2.11 als hellgelber Feststoff erhalten.

M.p. 124-125 °C; R<sub>F</sub> = 0.46 (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):

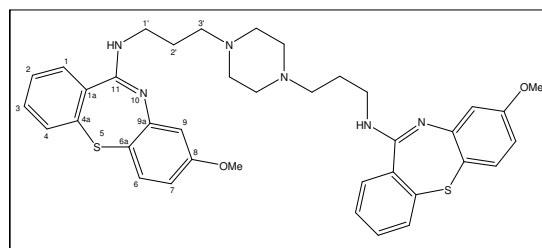


ν = 3251*br*, 2943*m*, 1606*s*, 1562*w*, 1524*s*, 1461*s*, 1394*m*, 1365*m*, 1297*s*, 1263*m*, 1246*w*, 1160*s*, 1130*s*, 1075*m* cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.45 (*s*, 2 H, CH(6)), 7.42-7.38 (*m*, 10 H, H<sub>arom.</sub>), 6.86 (*br s*, 2 H, NH), 3.70-3.64 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(1')), 3.56-3.51 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(3')), 2.46 (*br s*, 8 H, Piperazin), 1.83-1.78 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2')); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.0 (*s*, C(11)), 148.7 (*s*, C(9a)), 138.3 (*s*, C(4a)), 136.6 (*s*, C(1a)), 134.2 (*d*, CH(6)), 132.0 (*d*, CH(3)), 131.9 (*s*, C(7)), 131.3 (*d*, CH(1)), 129.1 (*d*, CH(4)), 128.6 (*q*, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 31.3 Hz, C(8)), 128.1 (*d*, CH(2)), 124.6 (*d*, CH(9)), 123.9 (*s*, C(6a)), 122.6 (*q*, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 273.1 Hz, CF<sub>3</sub>), 57.6 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 52.7 (*t*, Piperazin), 41.9 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 24.2 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')); <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -63.1 (*s*, CF<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 239 nm (4.61); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 823.0 (100% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 825.0 (66% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 827.0 (14% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).

#### 4.5.24 1,4-Bis-[3-(8-methoxydibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-ylamino)propyl]piperazin (52)

Verbindung **52** (0.24 g, 49%) wird aus **46** (0.5 g, 1.8 mmol) nach Methode 4.2.11 als hellgelber Feststoff erhalten.

M.p. 93-94 °C; R<sub>F</sub> = 0.31 (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):



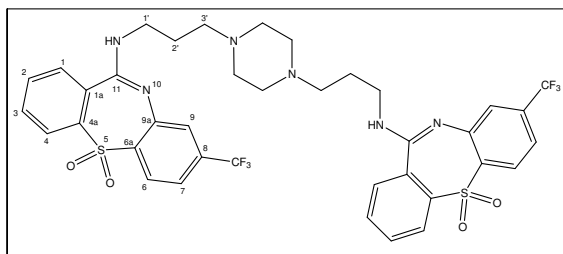
ν = 2931*m*, 1669*m*, 1578*s*, 1516*s*, 1464*s*, 1439*m*, 1286*m*, 1252*m*, 1132*m*, 1026*m* cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.44-7.37 (*m*, 6 H, H<sub>arom.</sub>), 7.30-7.26 (*m*, 4 H, H<sub>arom.</sub>), 7.31 (*d*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.7 Hz, CH(6)), 6.64 (*d*, 1 H, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(9)), 6.46 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(7)), 3.77-3.67 (*m*, 10 H, CH<sub>2</sub>(1') + OMe), 3.61-3.52 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(3')), 2.50 (*br s*, 8 H, Piperazin), 1.83-1.75 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2')); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 160.7 (*s*, C(8)), 158.8 (*s*, C(11)), 150.7 (*s*, C(9a)), 140.8 (*s*, C(4a)), 137.0 (*s*, C(1a)), 133.0 (*d*, CH(6)), 131.3 (*d*, CH(3)), 130.8 (*d*, CH(4)), 128.3 (*d*, CH(1)), 128.1 (*d*, CH(2)), 119.3 (*s*, C(6a)), 109.8 (*d*, C(7)), 109.7 (*d*, CH(9)), 57.4 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 55.6 (*q*, OMe), 52.5 (*t*, Piperazin), 41.7 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 24.2 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 236 nm (4.75); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 679.3 (100% [M+H]<sup>+</sup>).

#### 4.5.26 1,4-Bis-{3-[5,5-dioxo-(8-trifluoromethyl)-5H-5 $\lambda^6$ -dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-ylamino]propyl}piperazine (53)

Verbindung **53** (0.34 g, 65%) aus **47** (0.50 g, 1.44 mmol) nach Methode 4.2.11 als hellgelber Feststoff erhalten.

M.p. 141-142 °C; R<sub>F</sub> = 0.29 (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):

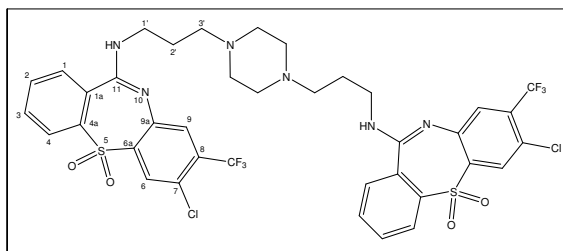


$\nu$  = 2932<sub>w</sub>, 2818<sub>w</sub>, 1670<sub>s</sub>, 1589<sub>s</sub>, 1544<sub>s</sub>, 1466<sub>m</sub>, 1438<sub>m</sub>, 1418<sub>m</sub>, 1320<sub>s</sub>, 1292<sub>s</sub>, 1165<sub>s</sub>, 1130<sub>s</sub>, 1068<sub>m</sub> cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.74-7.58 (*m*, 10 H, H<sub>arom.</sub>), 7.44-7.40 (*m*, 4 H, H<sub>arom.</sub>), 3.93-3.80 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(1')), 3.56-3.43 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(3')), 2.40 (*br s*, 8 H, Piperazin), 1.91-1.80 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2')); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 157.1 (*s*, C(11)), 147.3 (*s*, C(9a)), 142.2 (*s*, C(4a)), 137.0 (*s*, C(1a)), 135.8 (*q*, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 33.1 Hz, C(8)), 134.3 (*d*, CH(6)), 131.4 (*d*, CH(3)), 131.3 (*d*, CH(1)), 128.0 (*s*, C(6a)), 128.4 (*d*, CH(4)), 126.8 (*d*, CH(2)), 124.8 (*d*, CH(7)), 117.8 (*d*, CH(9)), 122.3 (*q*, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 273.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 57.5 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 52.6 (*t*, Piperazin), 42.1 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 23.9 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')); <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -63.9 (*s*, CF<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 246 nm (4.67); MS MS (ESI, MeOH): *m/z* = 819.1 (100% [M+H]<sup>+</sup>).

#### 4.5.27 1,4-Bis-{3-[7-chloro-5,5-dioxo-(8-trifluoromethyl)-5H-5 $\lambda^6$ -dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-ylamino]propyl}piperazine (54)

Verbindung **54** (0.36 g, 77%) wird aus **48** (0.50 g, 1.31 mmol) nach Methode 4.2.11 als hellgelber Feststoff erhalten.

M.p. 140-142 °C; R<sub>F</sub> = 0.21 (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):

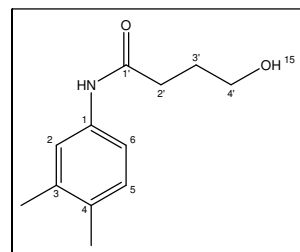


$\nu = 2926m, 2816w, 1671m, 1587s, 1534s, 1460s, 1438m, 1405m, 1326s, 1300s, 1244m, 1166s, 1137s, 1114s, 1053m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.01$  (*dd*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(1)), 7.98 (*s*, 2 H, CH(6)), 7.86 (*br s*, 2 H, NH), 7.72 (*ddd*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$ , 7.6 Hz,  $^4J_{H,H} = 1.5$  Hz, CH(2)), 7.66 (*dd*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 7.6$  Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(4)), 7.62 (*ddd*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 7.6$ , 7.6 Hz,  $^4J_{H,H} = 1.2$  Hz, CH(3)), 7.51 (*s*, 2 H, CH(9)), 3.89-3.82 (*m*, 4 H,  $\text{CH}_2(1')$ ), 3.49-3.41 (*m*, 4 H,  $\text{CH}_2(3')$ ), 2.34 (*br s*, 8 H, Piperazin), 1.84-1.74 (*m*, 4 H,  $\text{CH}_2(2')$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 157.4$  (*s*, C(11)), 145.7 (*s*, C(9a)), 141.8 (*s*, C(4a)), 134.5 (*d*, CH(2)), 134.4 (*s*, C(1a)), 132.8 (*q*,  $^2J_{C,F} = 31.3$  Hz, C(8)), 131.4 (*d*, CH(4)), 128.5 (*d*, CH(6)), 128.4 (*d*, CH(3)), 128.1 (*s*, C(7)), 123.6 (*s*, C(6a)), 127.4 (*d*, CH(9)), 124.5 (*d*, CH(1)), 122.0 (*q*,  $^1J_{C,F} = 272.5$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 58.0 (*t*,  $\text{CH}_2(1')$ ), 52.8 (*t*, Piperazin), 42.4 (*t*,  $\text{CH}_2(3')$ ), 23.7 (*t*,  $\text{CH}_2(2')$ );  $^{19}\text{F NMR}$  (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -63.8$  (*s*,  $\text{CF}_3$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 249 nm (4.70); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 887.2$  (100%  $[\text{M}(2x^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 889.2 (66%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 891.2 (13%  $[\text{M}(2x^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ).

## 4.6 Synthese der Bis-Isoalloxazine

### 4.6.1 N-(3,4-Dimethylphenyl)-4-hydroxybutanamid (55)

Zu einer Lösung von 3,4-Dimethylanilin (20.00 g, 0.17 mol) in THF (400 ml) wird bei 0 °C Butyllithium (1.6 M in Hexan, 217 ml, 0.35 mol) getropft und anschließend 1h gerührt. Danach wird bei -78 °C  $\gamma$ -Butyrolacton (12.90 g, 0.15 mol) zugetropft. Nach Erwärmen auf RT wird 1h weiter gerührt und anschließend



gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (300 ml) zugegeben. Die Phasen werden im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2x100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Anschließend erfolgt chromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/Ethylacetat, 3:7). Man erhält Verbindung **55** (24.8 g, 80 %) als farblosen Feststoff.

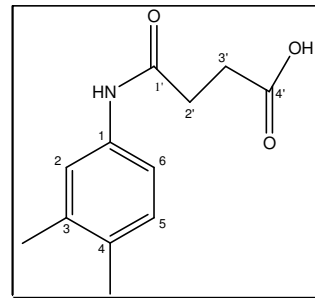
M.p. 52-53 °C;  $R_F = 0.35$  (Ethylacetat); IR (KBr):  $\nu = 2923s, 1654s, 1594s, 1543s, 1501s, 1407s, 1373m, 1260m, 1238m, 1214w, 1165w, 1055s \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.54$ -7.44 (*br s*, 1 H, NH), 7.26 (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H} = 2.0$  Hz, CH(2)), 7.18 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.1$ ,  $^4J_{H,H} = 2.0$  Hz, CH(4)), 7.03 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 7.9$  Hz, CH(5)), 3.73 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 5.8$  Hz,  $\text{CH}_2(2')$ ), 2.49 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_2(4')$ ), 2.21 (*s*, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (*s*, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.98-1.90 (*m*, 2 H,  $\text{CH}_2(3')$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.8$  (*s*, C=O), 137.0 (*s*, C(1)), 135.5 (*s*, C(3)), 132.6 (*s*, C(6)), 129.8 (*d*, CH(2)), 121.5 (*d*, CH(4)), 117.7 (*d*, CH(5)), 62.1 (*t*,  $\text{CH}_2(4')$ ), 34.6 (*t*,  $\text{CH}_2(2')$ ), 28.1 (*t*,  $\text{CH}_2(3')$ ), 19.8 (*q*,  $\text{CH}_3$ ), 19.1 (*q*,  $\text{CH}_3$ ); UV-vis



(Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 263 nm (4.08); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 208.1 (20%  $[M+H]^+$ ), 231.1 (10%  $[M+Na]^+$ ), 437.1 (100%,  $[M(M+Na)]^+$ ).

#### 4.6.2 N-(3,4-Dimethylphenyl)bernsteinsäureamid (56)

Zu einem Gemisch von 3,4-Dimethylanilin (5.0 g, 41.3 mmol), Triethylamin (10 ml) und DMAP (0.05 g, 0,41 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wird portionsweise Bernsteinsäureanhydrid (0.54 g, 5.40 mmol) zugegeben. Nachdem über Nacht gerührt wurde, setzt man gesättigte Soda-Lösung (100 ml) zu. Anschließend trennt man im Scheidetrichter und

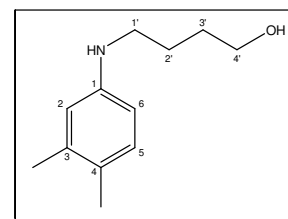


extrahiert die wässrige Phase mit Dichlormethan (100 ml). Danach wird angesäuert, das Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man Verbindung **55** (8.6 g, 95 %) als farblosen Feststoff.

M.p. 142-143 °C (Lit.: 143<sup>[304]</sup>); IR (KBr):  $\nu$  = 3309 $s$ , 3026 $m$ , 2931 $m$ , 1720 $s$ , 1659 $s$ , 1616 $m$ , 1534 $s$ , 1506 $m$ , 1448 $m$ , 1401 $s$ , 1371 $w$ , 1354 $m$ , 1304 $w$ , 1264 $m$ , 1236 $s$ , 1214 $w$ , 1194 $s$ , 1156 $w$ , 1118 $w$ , 1070 $w$ , 1020 $w$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.00 (*br s*, 1 H, NH), 7.40 (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H}$  = 2.0 Hz, CH(2)), 7.35 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H}$  = 8.1,  $^4J_{H,H}$  = 2.0 Hz, CH(4)), 7.00 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H}$  = 7.9 Hz, CH(5)), 2.67-2.61 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2'+3')), 2.19 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.16 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  = 173.8 (*s*, C=O(1')), 170.3 (*s*, C=O(4')), 138.0 (*s*, C(1)), 137.2 (*s*, C(3)), 131.8 (*s*, CH(6)), 130.3 (*d*, CH(2)), 121.2 (*d*, CH(4)), 117.5 (*d*, CH(5)), 30.3 (*t*, CH<sub>2</sub>(2'+3')), 19.9 (*q*, CH<sub>3</sub>), 19.0 (*q*, CH<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 263 nm (4.02); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 220.8 (100%  $[M-H]^-$ ), 441.4 (98%  $[M(M-H)]^-$ ).

#### 4.6.3 4-[(3,4-Dimethylphenyl)amino]butan-1-ol (57)

Zu einer Suspension von Lithiumalanat (2.7 g, 72.0 mmol) in abs. THF (50 ml) wird bei RT eine Lösung von **55** (10.0 g, 48.3 mmol) in THF (50 ml) getropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 24 h bei 40 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wird langsam Wasser (3 ml) zugetropft. Danach wird die Lösung filtriert und der



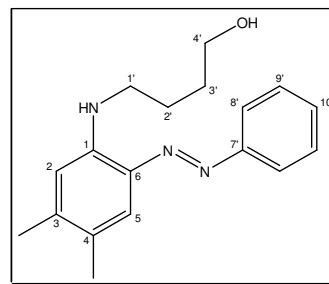
Filterrückstand mit Chloroform (3x 100 ml) gewaschen. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Nach chromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/Ethylacetat, 3:7) erhält man **57** (7.3 g, 78 %) als farblosen Feststoff. Analog zu dieser Vorschrift erhält man **57** (6.7 g, 72 %) aus **56** (10.7 g, 48.3 mmol).

M.p. 75-76 °C;  $R_F = 0,75$  (Hexan/Ethylacetat, 3:7); IR (KBr):  $\nu = 3283s, 3016w, 2950s, 2933s, 2864s, 1613s, 1583w, 1502s, 1479s, 1452m, 1418w, 1383w, 1311m, 1255m, 1227w, 1171m, 1125m, 1105m, 1082s, 1042w, 1023w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.92$  (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.0$  Hz, CH(5)), 6.45 (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H} = 2.3$  Hz, CH(2)), 6.39 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 8.0$ ,  $^4J_{H,H} = 2.3$  Hz, CH(6)), 3.73 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2(1')$ ), 2.49 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_2(4')$ ), 2.18 (*s*, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.13 (*s*, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.70-1.62 (*m*, 4 H,  $\text{CH}_2(2'+3')$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 146.4$  (*s*, C(3)), 137.2 (*s*, C(1)), 130.2 (*d*, CH(5)), 125.6 (*s*, C(6)), 115.0 (*d*, CH(2)), 110.6 (*d*, CH(4)), 62.6 (*t*,  $\text{CH}_2(1')$ ), 44.3 (*t*,  $\text{CH}_2(4')$ ), 30.4 (*t*,  $\text{CH}_2(2')$ ), 26.2 (*t*,  $\text{CH}_2(3')$ ), 20.0 (*q*,  $\text{CH}_3$ ), 18.6 (*q*,  $\text{CH}_3$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 263 \text{ nm} (4.04)$ ; MS (ESI, MeOH):  $m/z = 194.2$  (100%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 437.1 (100%,  $[(\text{M}(\text{M}+\text{Na}))]^+$ ).

#### 4.6.4 4-(3,4-Dimethyl-2-phenylazo-phenylamino)-1-butanol (58)

Verbindung **58** (6.4 g, 48%) wird aus **57** (8.7 g, 45.0 mmol) und Anilin (9.3 g, 0.1 mol) nach Methode 4.2.17 als rotes Öl erhalten.

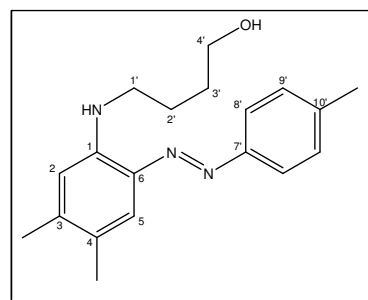
$R_F = 0.22$  (Hexan/Ethylacetat, 8:2); IR (KBr):  $\nu = 2928s, 1627m, 1566s, 1508s, 1458s, 1376s, 1278s, 1173s, 1054m, 1001m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.74-7.71$  (*m*, 2 H, CH(8')), 7.59 (*s*, 1 H, CH(5)), 7.44-7.42 (*m*, 2 H,  $^4J_{H,H} \text{CH}(9')$ ), 7.36-7.32 (*m*, 1 H, CH(10')), 6.57 (*s*, 1 H, CH(2)), 3.72 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 6.2$  Hz,  $\text{CH}_2(1')$ ), 3.30 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2(4')$ ), 2.27 (*s*, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.22 (*s*, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.85-1.67 (*m*, 4 H,  $\text{CH}_2(2'+3')$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.0$  (*s*, C(7')), 142.5 (*s*, C(3)), 141.6 (*s*, C(1)), 134.8 (*s*, C(6)), 131.4 (*d*, CH(5)), 128.9 (*d*, CH(9'+10')), 123.9 (*s*, C(4)), 121.6 (*d*, CH(8')), 112.6 (*d*, CH(2)), 62.4 (*t*,  $\text{CH}_2(4')$ ), 42.5 (*t*,  $\text{CH}_2(1')$ ), 30.3 (*t*,  $\text{CH}_2(3')$ ), 25.7 (*t*,  $\text{CH}_2(2')$ ), 20.5 (*q*,  $\text{CH}_3$ ), 18.5 (*q*,  $\text{CH}_3$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 343 \text{ nm} (4.24)$ ; MS (ESI, MeOH):  $m/z = 298.1$  (100%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 320.3 (70%  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 617.0 (70%  $[\text{M}(\text{M}+\text{Na})]^+$ ).



#### 4.6.5 4-(3,4-Dimethyl-2-*p*-tolylazo-phenylamino)-1-butanol (59)

Verbindung **59** (6.4 g, 52%) wird aus **57** (8.7 g, 45.0 mmol) und Toluidin (10.7 g, 0.1 mol) nach Methode 4.2.17 als rotes Öl erhalten.  $R_F = 0.38$  (Hexan/Ethylacetat, 7:3); IR (KBr):

$\nu = 2932s, 1622s, 1564s, 1508s, 1446m, 1374m, 1324m, 1278s, 1168s, 1104m, 1052m, 1000m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.69-7.67$  (*m*, 2 H, CH(8')), 7.58 (*s*, 1 H, CH(5)), 7.26-7.24 (*m*, 2 H, CH(9')), 6.57 (*s*, 1 H, CH(2)), 3.70 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 6.4$  Hz,

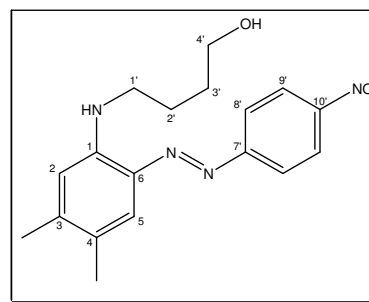




CH<sub>2</sub>(1')), 3.28 (*t*, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>(4')), 2.40 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.22 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.85-1.67 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2'+3')); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 151.0 (*s*, C(7')), 142.2 (*s*, C(3)), 141.6 (*s*, C(1)), 139.2 (*s*, C(10')), 134.8 (*s*, C(6)), 131.0 (*d*, CH(5)), 129.6 (*d*, CH(9')), 123.9 (*s*, C(4)), 121.5 (*d*, CH(8')), 112.6 (*d*, CH(2)), 62.5 (*t*, CH<sub>2</sub>(4')), 42.6 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 30.3 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 25.7 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')), 21.3 (*q*, CH<sub>3</sub>), 20.5 (*q*, CH<sub>3</sub>), 18.5 (*q*, CH<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 245 nm (4.29); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 312.2 (100% [M+H]<sup>+</sup>), 334.2 (50% [M+Na]<sup>+</sup>), 645.3 (40% [M(M+Na)]<sup>+</sup>).

#### 4.6.6 4-(3,4-Dimethyl-2-*p*-nitrophenylazo-phenylamino)-1-butanol (60)

Verbindung **59** (8.2 g, 53%) wird aus **57** (8.7 g, 45.0 mmol) und *p*-Nitroanilin (13.8 g, 0.1 mol) nach Methode 4.2.17 als roter amorpher Feststoff erhalten. R<sub>F</sub> = 0.27

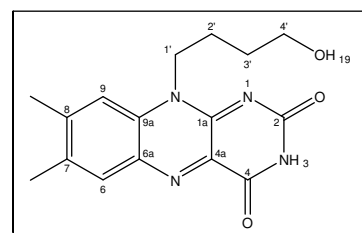


(Hexan/Ethylacetat, 7:3); IR (KBr): ν = 2940*m*, 1629*w*, 1604*m*, 1586*m*, 1512*s*, 1448*m*, 1390*m*, 1372*m*, 1332*s*, 1304*s*, 1228*s*, 1208*m*, 1145*m*, 1103*s*, 1077*m*, 1060*m*, 1021*m*, 1002*w*

cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.23-8.20 (*m*, 2 H, CH(8')), 7.83-7.81 (*m*, 2 H, CH(9')), 7.57 (*s*, 1 H, CH(5)), 6.59 (*s*, 1 H, CH(2)), 3.72 (*t*, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>(1')), 3.34 (*t*, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>(4')), 2.28 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.22 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.86-1.70 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2'+3')); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.6 (*s*, C(7')), 155.2 (*s*, C(10')), 141.9 (*s*, C(3)), 141.6 (*s*, C(1)), 133.6 (*s*, C(6)), 130.3 (*d*, CH(5)), 124.8 (*d*, CH(9')), 124.5 (*s*, C(4)), 121.2 (*d*, CH(8')), 112.7 (*d*, CH(2)), 62.4 (*t*, CH<sub>2</sub>(4')), 42.5 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 30.3 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 25.7 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')), 20.2 (*q*, CH<sub>3</sub>), 18.5 (*q*, CH<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 398 nm (4.29); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 343.2 (100% [M+H]<sup>+</sup>), 365.1 (50% [M+Na]<sup>+</sup>).

#### 4.6.7 10-(4-Hydroxy-butyl)-7,8-dimethyl-10H-benzo[*g*]pteridin-2,4-dion (61)<sup>[24]</sup>

Eine Mischung von Azo-Komponente (15.0 mmol), Barbitursäure (3.8 g, 30.0 mmol) in Dioxan (50 ml) und Eisessig (8 ml) wird 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man das Produkt ab und wäscht mit Ether bis das Filtrat farblos ist. Nach chromatographischer Reinigung



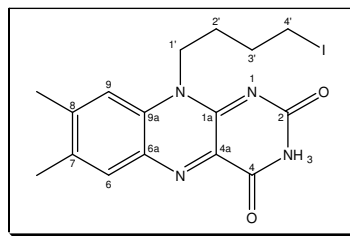
(SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol, 8:2) erhält man Verbindung **61** (2.6 g, 55%)\* als orangefarbenen Feststoff. M.p. 305-306 °C (Lit.: 304-307<sup>[305]</sup>); R<sub>F</sub> = 0.80 (Dichlormethan/Methanol, 8:2); IR (KBr): ν = 3511*m*, 3193*m*, 3060*w*, 2940*w*, 1710*s*, 1676*s*,

\* 2.6 g, 55 % aus **58**; 2.5 g, 54 % aus **59**; 2.3 g, 49 % aus **60**

1582<sub>s</sub>, 1546<sub>s</sub>, 1508<sub>s</sub>, 1462<sub>m</sub>, 1400<sub>w</sub>, 1348<sub>m</sub>, 1320<sub>w</sub>, 1251<sub>m</sub>, 1206<sub>w</sub>, 1162<sub>w</sub>, 1104<sub>w</sub>, 1056<sub>w</sub>, 1027<sub>w</sub> cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 11.21 (*br s*, 1 H, NH), 7.80 (*s*, 1 H, CH(9)), 7.72 (*s*, 1 H, CH(6)), 4.53 (*t*, 2 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>(1')), 3.44 (*t*, 2 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 6.2 Hz, CH<sub>2</sub>(4')), 2.46 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>); 1.77-1.68 (*m*, 2 H, CH<sub>2</sub>(2')), 1.58-1.51 (*m*, 2 H, CH<sub>2</sub>(3')); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 159.9 (*s*, C=O), 155.7 (*s*, C=O), 149.9 (*s*, C=N(1a)), 146.7 (*s*, C(8)), 136.9 (*s*, C(6a)), 135.8 (*s*, C(7)), 133.7 (*s*, C(9a)), 131.0 (*d*, CH(9)), 130.6 (*s*, C=N(4a)), 116.0 (*d*, CH(6)), 60.4 (*t*, CH<sub>2</sub>(4')), 44.1 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 29.3 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')), 23.4 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 20.2 (*q*, CH<sub>3</sub>), 18.8 (*q*, CH<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 240 nm (4.43); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 315.2 (20% [M+H]<sup>+</sup>), 337.2 (30% [M+Na]<sup>+</sup>), 651.6 (100%, [M(M+Na)]<sup>+</sup>).

#### 4.6.8 10-(4-Iod-butyl)-7,8-dimethyl-10H-benzo[*g*]pteridin-2,4-dion (62)

Zu einem Gemisch von **61** (2.0 g, 6.4 mmol), Iod (3.4 g, 13.2 mmol) und Imidazol (0.9 g, 1.3 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wird unter Eiskühlung portionsweise Triphenylphosphan (3.3 g, 12.7 mmol) gegeben. Danach wird noch 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel

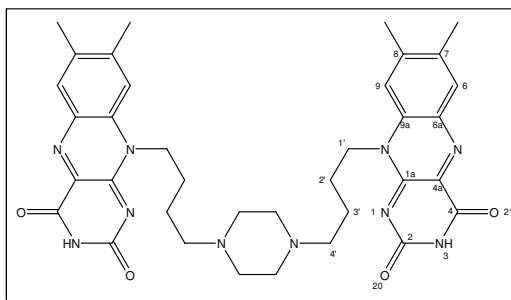


im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/MeOH, 95:5). Man erhält Verbindung **62** (1.6 g, 60 %) als orangefarbenen Feststoff.

M.p. >200 °C (Zers.); R<sub>F</sub> = 0.20 (Dichlormethan / Methanol, 95:5); IR (KBr): ν = 3446<sub>s</sub>, 1717<sub>m</sub>, 1654<sub>s</sub>, 1577<sub>s</sub>, 1538<sub>s</sub>, 1503<sub>m</sub>, 1459<sub>m</sub>, 1350<sub>m</sub>, 1262<sub>m</sub> cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.00 (*br s*, 1 H, NH), 7.99 (*s*, 1 H, CH(9)), 7.49 (*s*, 1 H, CH(6)), 4.70 (*br*, 2 H, CH<sub>2</sub>(1')), 3.29 (*t*, 2 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 6.2 Hz, CH<sub>2</sub>(4')), 2.56 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.44 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.05-1.97 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2'+3')); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.0 (*s*, C=O), 156.4 (*s*, C=O), 149.8 (*s*, C=N(1a)), 148.6 (*s*, C(8)), 137.3 (*s*, C(6a)), 135.7 (*s*, C(7)), 134.8 (*s*, C(9a)), 131.8 (*d*, CH(9)), 130.7 (*s*, C=N(4a)), 115.4 (*d*, CH(6)), 43.9 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 29.9 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')), 27.6 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 21.4 (*q*, CH<sub>3</sub>), 19.2 (*q*, CH<sub>3</sub>), 5.5 (*t*, CH<sub>2</sub>(4')); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 240 nm (4.59); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 425.0 (10% [M+H]<sup>+</sup>), 447.0 (20% [M+Na]<sup>+</sup>), 871.0 (100%, [M(M+Na)]<sup>+</sup>).

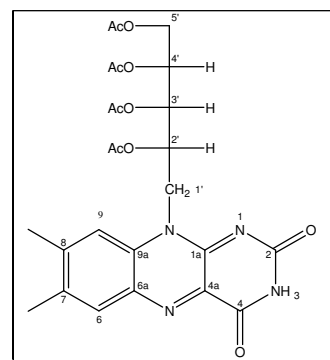
#### 4.6.9 10,10'-[4,4'-(Piperazin-1,4-diyl)-bis-(butan-4,1-diyl)]-bis-(7,8-dimethylbenzo[g]pteridin-2,4(3H,10H)-dion) (63)

Eine Mischung von **62** (0.50 g, 1.18 mmol), Piperazin (0.04 g, 0.47 mmol) und Natriumhydrogen-carbonat (0.21 g, 2.50 mmol) in DMF wird über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/MeOH, 7:3). Man erhält Verbindung **63** (0.1 g, 31 %) als orangefarbenen Feststoff. M.p. >250 °C (Zers.);  $R_F = 0.33$  (Dichlormethan/MeOH, 7:3); IR (KBr):  $\nu = 3447m, 1654m, 1578m, 1541s, 1458m, 1400m, 1350m, 1260m, 1008w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{SO}_4$ ):  $\delta = 7.91 (s, 2 \text{ H, CH}(9)), 7.85 (s, 2 \text{ H, CH}(6)), 4.64 (br, 4 \text{ H, CH}_2(1')), 3.48\text{--}3.30 (m, 12 \text{ H, CH}_2(4') + \text{Piperazin}), 2.51 (s, 6 \text{ H, CH}_3), 2.39 (s, 6 \text{ H, CH}_3), 1.86\text{--}1.76 (m, 8 \text{ H, CH}_2(2'+3'))$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 240 \text{ nm} (4.00)$ ; MS (ESI, MeOH):  $m/z = 679.3 (100\% [\text{M}+\text{H}]^+)$ .



#### 4.6.10 O<sup>2'</sup>,O<sup>3'</sup>,O<sup>4'</sup>,O<sup>5'</sup>Tetraacetylriboflavin (64)

Zu einer Mischung aus Eisessig (200 ml) und Acetanhydrid (200 ml) wird Riboflavin (5.0 g, 13.3 mmol) gegeben und anschließend Perchlorsäure (1 ml) getropft. Nach beendeter Zugabe wird 30 min bei 40° C gerührt. Danach wird die Lösung auf Eis (400 g) gegeben und mit Chloroform (3x50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser (3x100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält Verbindung **64** (5.8 g, 80 %) als orangefarbenen Feststoff.



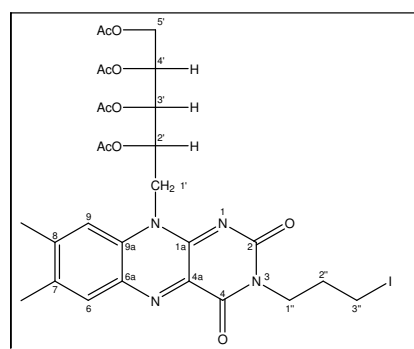
Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält Verbindung **64** (5.8 g, 80 %) als orangefarbenen Feststoff.

M.p. 240-241 °C (Zers.) (Lit.: 242<sup>[306], [307]</sup>, 240<sup>[308]</sup>, 238-242<sup>[309]</sup>, 238-239<sup>[205], [310]</sup>);  $[\alpha]_D = 119.5^\circ$  ( $c = 2.2, \text{CHCl}_3$ ) (Lit.<sup>[311]</sup>: 80.0° ( $c = 0.25, 0.1\text{N NaOH}$ ));  $R_F = 0.22$  (Dichlormethan/MeOH, 95:5); IR (KBr)<sup>[312], [313]</sup>:  $\nu = 3159w, 3040w, 2813w, 1749s, 1716s, 1663s, 1578s, 1538s, 1508m, 1439w, 1400s, 1374m, 1212s, 1157w, 1056m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>[314]</sup>:  $\delta = 8.93 (br s, 1 \text{ H, NH}), 7.96 (s, 1 \text{ H, CH}(9)), 7.52 (s, 1 \text{ H, CH}(6)), 5.62 (br s, 1 \text{ H, CH}(2')), 5.42 (dd, 1 \text{ H, } ^3J_{H,H} = 7.0, ^3J_{H,H} = 6.2 \text{ Hz, CH}(3')), 5.37 (ddd, 1 \text{ H, } ^3J_{H,H} = 6.2, ^3J_{H,H} = 5.8, ^3J_{H,H} = 2.9 \text{ Hz, CH}_2(4')), 4.85 (br, 2 \text{ H, CH}_2(1')), 4.40 (dd, 1 \text{ H, } ^2J_{H,H} = 12.5, ^3J_{H,H} = 2.9 \text{ Hz, CH}_a(5')), 4.20 (dd, 1 \text{ H, } ^2J_{H,H} = 12.5, ^3J_{H,H} = 5.8 \text{ Hz, CH}_b(5'))$ .

2.53 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.40 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.25 (*s*, 3 H, Ac), 2.18 (*s*, 3 H, Ac), 2.04 (*s*, 3 H, Ac), 1.71 (*s*, 3 H, Ac); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>[315]</sup>: δ = 170.5 (*s*, C=O), 170.1 (*s*, C=O), 169.7 (*s*, C=O), 169.6 (*s*, C=O), 159.2 (*s*, C=O), 154.5 (*s*, C=O), 150.6 (*s*, C=N(1a)), 147.9 C(8)), 136.8 (*s*, C(6a)), 136.0 (*s*, C(7)), 134.5 (*s*, C(9a)), 132.8 (*d*, CH(9)), 131.1 (*s*, C=N(4a)), 115.5 (*d*, CH(6)), 70.5 (*d*, CH(3')), 69.4 (*d*, CH(2')), 69.0 (*d*, CH(4')), 61.8 (*t*, CH<sub>2</sub>(5')), 45.0 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 21.4 (*q*, CH<sub>3</sub>), 21.0 (*q*, OAc), 20.7 (*q*, OAc), 20.6 (*q*, OAc), 20.3 (*q*, OAc), 19.4 (*q*, CH<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 240 nm (4.47)<sup>[316]-[318]</sup>; MS (ESI, MeOH)<sup>[309]</sup>: *m/z* = 545.1 (30% [M+H]<sup>+</sup>), 567.1 (100% [M+Na]<sup>+</sup>), 1110.2 (100%, [M(M+Na)]<sup>+</sup>).

#### 4.6.11 3-(3-Iodpropyl)tetraacetylriboflavin (65)

Zu einer Lösung von **64** (5.0 g, 9.0 mmol) und Cäsiumcarbonat (4.5 g, 13.5 mmol) in DMF (50 ml) wird 1,3-Diodpropan (7.5 g, 25.0 mmol) zugegeben. Danach wird noch 1 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Dichlormethan (200 ml) aufgenommen und mit Wasser extrahiert (2x100 ml). Die organische Phase wird



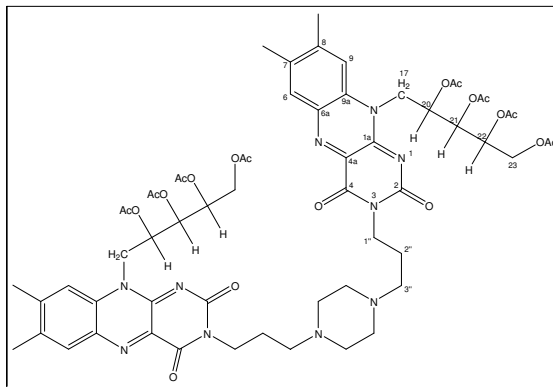
über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach chromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/MeOH, 95:5) erhält man Verbindung **65** (4.5 g, 70 %) als orangefarbenes Öl.

[α]<sub>D</sub> = 88.2° (c = 4.1, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>F</sub> = 0.60 (Dichlormethan/MeOH, 9:1); IR (KBr): ν = 2930<sub>w</sub>, 1747<sub>s</sub>, 1709<sub>s</sub>, 1662<sub>s</sub>, 1587<sub>s</sub>, 1549<sub>s</sub>, 1437<sub>m</sub>, 1372<sub>m</sub>, 1219<sub>s</sub>, 1157<sub>w</sub>, 1092<sub>m</sub>, 1051<sub>m</sub> cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.99 (*s*, 1 H, CH(9)), 7.52 (*s*, 1 H, CH(6)), 5.64 (*br s*, 1 H, CH(2')), 5.44 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.2 Hz, CH(3')), 5.39 (*ddd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.2, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.8, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, CH<sub>2</sub>(4')), 4.90 (*br*, 2 H, CH<sub>2</sub>(1')), 4.42 (*dd*, 1 H, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 12.5, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, CH<sub>a</sub>(5')), 4.23 (*dd*, 1 H, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 12.5, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.8 Hz, CH<sub>b</sub>(5')), 4.12 (*t*, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>(1'')), 3.20 (*t*, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>(3'')), 2.53 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.42 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.33-2.22 (*m*, 5 H, Ac + CH<sub>2</sub>(2'')), 2.20 (*s*, 3 H, Ac), 2.05 (*s*, 3 H, Ac), 1.72 (*s*, 3 H, Ac); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.3 (*s*, C=O), 170.0 (*s*, C=O), 169.6 (*s*, C=O), 169.4 (*s*, C=O), 160.1 (*s*, C=O), 155.5 (*s*, C=O), 149.0 (*s*, C=N(1a)), 147.7 C(8)), 136.7 (*s*, C(6a)), 135.4 (*s*, C(7)), 134.8 (*s*, C(9a)), 132.9 (*d*, CH(9)), 131.1 (*s*, C=N(4a)), 115.5 (*d*, CH(6)), 70.5 (*d*, CH(3')), 69.5 (*d*, CH(2')), 69.1 (*d*, CH(4')), 61.9 (*t*, CH<sub>2</sub>(5')), 44.7 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 42.7 (*t*, CH<sub>2</sub>(1'')), 32.0 (*t*, CH<sub>2</sub>(2'')), 21.5 (*q*, CH<sub>3</sub>), 21.0 (*q*, OAc), 20.7 (*q*, OAc), 20.6 (*q*, OAc), 20.3 (*q*, OAc), 19.4 (*q*, CH<sub>3</sub>), 1.6 (*t*, CH<sub>2</sub>(3'')); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε)

= 240 nm (4.46); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 713.0 (20%  $[M+H]^+$ ), 735.0 (100%  $[M+Na]^+$ ), 1446.2 (50%,  $[M(M+Na)]^+$ ).

#### 4.6.12 1,4-Bis-[3-(tetraacetylriboflavin-3-yl)propyl]piperazin (66)

Eine Lösung von **65** (1.5 g, 2.1 mmol), Natriumhydrogencarbonat (185.0 mg, 2.7 mmol) und Piperazin (68.8 mg, 0.8 mmol) in DMF (10 ml) wird über Nacht bei 40°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/MeOH, 95:5). Man erhält



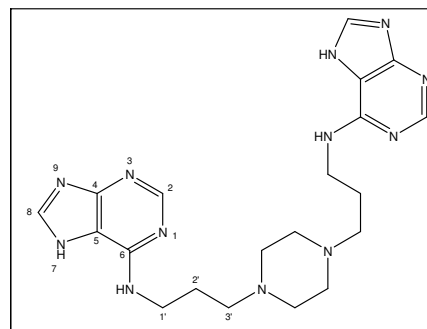
Verbindung **66** (0.2 g, 20 %) als amorphen orangefarbenen Feststoff.

$[\alpha]_D = 65.6^\circ$  ( $c = 3.4$ , CHCl<sub>3</sub>);  $R_F = 0.50$  (Dichlormethan/MeOH, 9:1); IR (KBr):  $\nu = 2926m$ , 1749s, 1709m, 1656s, 1587s, 1549s, 1437m, 1372m, 1217s, 1157w, 1049m cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.99$  (s, 2 H, CH(9)), 7.52 (s, 2 H, CH(6)), 5.64 (br s, 2 H, CH(2')), 5.43 (dd, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.2 Hz, CH(3')), 5.38 (ddd, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.2, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.8, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, CH<sub>2</sub>(4')), 4.90 (br, 4 H, CH<sub>2</sub>(1')), 4.41 (dd, 2 H, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 12.5, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.9 Hz, CH<sub>a</sub>(5')), 4.22 (dd, 2 H, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 12.5, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.8 Hz, CH<sub>b</sub>(5')), 4.10 (t, 4 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>(1'')), 3.60 (t, 4 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>(3'')), 2.80 (br s, 8 H, Piperazin), 2.52 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 2.41 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 6 H, Ac), 2.18 (s, 6 H, Ac), 1.96-2.08 (m, 10 H, Ac + CH<sub>2</sub>(2'')), 1.71 (s, 6 H, Ac); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.5$  (s, C=O), 170.2 (s, C=O), 169.8 (s, C=O), 169.6 (s, C=O), 159.9 (s, C=O), 154.8 (s, C=O), 149.1 (s, C=N(1a)), 147.5 (s, C(8)), 136.6 (s, C(6a)), 135.6 (s, C(7)), 134.7 (s, C(9a)), 133.0 (d, CH(3)), 131.2 (s, C=N(4a)), 115.4 (d, CH(6)), 70.5 (d, CH(3')), 69.3 (d, CH(2')), 69.1 (d, CH(4')), 61.8 (t, CH<sub>2</sub>(5')), 55.0 (t, CH<sub>2</sub>(3'')), 44.6 (t, CH<sub>2</sub>(1')), 39.7 (t, CH<sub>2</sub>(1'')), 34.8 (t, Piperazin), 29.6 (t, CH<sub>2</sub>(2'')), 21.4 (q, CH<sub>3</sub>), 21.0 (q, OAc), 20.7 (q, OAc), 20.6 (q, OAc), 20.3 (q, OAc), 19.4 (q, CH<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 240 nm (4.83); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 1255.4 (100%  $[M+H]^+$ ), 1277.4 (20%  $[M+Na]^+$ ).

## 4.7 Synthese der Bis-Purine

### 4.7.1 1,4-Bis-[3-(7H-purin-6-ylamino)propyl]piperazin (67)

Eine Mischung aus 6-Chlorpurin (0.5 g, 3.2 mmol), 1,4-Bis-(3-aminopropyl)piperazin (0.3 g, 1.3 mmol) und Ethyldiisopropylamin (0.4 g, 3.2 mmol) in Butanol (20 ml) wird 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Feststoff abgesaugt mit Methanol (20 ml) und Chloroform (20 ml) gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält **67**

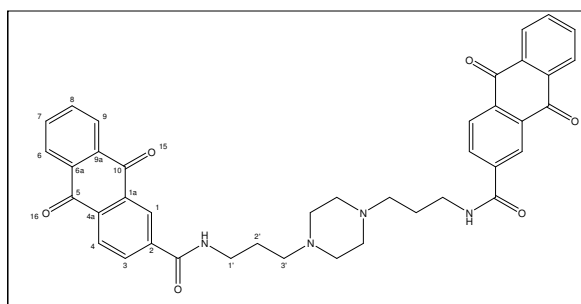


(0.2 g, 40%) als farblosen Feststoff. M.p. 215-216 °C; IR (KBr):  $\nu = 3300br, 2943m, 2362m, 1626s, 1539m, 1453m, 1400m, 1358m, 1321m, 1277m, 1245m, 1161m, 1123m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 12.91 (br, 2 \text{ H, NH}(7)), 8.18 (s, 2 \text{ H, CH}(2)), 8.08 (s, 2 \text{ H, CH}(8)), 7.64 (br, 2 \text{ H, NH}), 3.54 (br, 4 \text{ H, CH}_2(1')), 3.78 (br, 12 \text{ H, Piperazin}+\text{CH}_2(3')), 1.88 (br, 4 \text{ H, CH}_2(2'))$ ;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 152.0 (d, \text{CH}(2)), 138.5 (d, \text{CH}(8)), 54.3 (t, \text{CH}_2(1')), 50.4 (t, \text{CH}_2(3')), 38.1 (t, \text{Piperazin}), 25.0 (t, \text{CH}_2(2'))$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 227 nm (4.41); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 437.4$  (100%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

## 4.8 Synthese der Bis-Anthrachinone

### 4.8.1 N,N-Bis-(9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-carbonyl)-1,4-bis-(3-aminopropyl)piperazin (68)

Zu einer Lösung von Anthrachinon-2-carbonsäure (0.3 g, 1.2 mmol) in DMF (10 ml) wird DCC (0.29 g, 1.25 mmol) gegeben. Danach wird 10 min bei RT gerührt, 1,4-Bis-(3-aminopropyl)piperazin (0.11 g, 0.48 mmol) zugegeben und über Nacht gerührt.



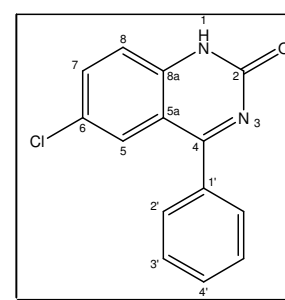
Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt. Man erhält **68** (0.16 g, 50%) als farblosen Feststoff. M.p. 255-256 °C;  $R_F = 0.38$  (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):  $\nu = 3241br, 2932m, 2834m, 1680s, 1631s, 1592m, 1551m, 1475w, 1408w, 1354w, 1324w, 1288s, 1156w, 1112w, 1003m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ + $\text{D}_2\text{SO}_4$ ):  $\delta = 8.62 (d, 2 \text{ H, } ^4J_{H,H} = 2.1 \text{ Hz, CH}(1)), 8.33 (dd, 2 \text{ H, } ^3J_{H,H} = 8.3 \text{ Hz, } ^4J_{H,H} = 2.1 \text{ Hz, CH}(3)), 8.27 (d, 2 \text{ H, } ^3J_{H,H} = 8.3 \text{ Hz, CH}(4)), 8.24-8.18 (m, 4 \text{ H, H}_{\text{arom.}}), 7.96-7.92 (m, 4 \text{ H, H}_{\text{arom.}}), 3.86 (br, 4 \text{ H, CH}_2(1')), 3.44-3.27 (m, 12 \text{ H, CH}_2(2')+\text{CH}_2(3'))$ .

CH<sub>2</sub>(3')+Piperazin), 2.04-1.93 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2')); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>): δ = 182.3 (*s*, C=O), 182.2 (*s*, C=O), 165.0 (*s*, C=O), 139.1 (*s*, C(2)), 134.8 (*d*, CH), 134.7 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 133.2 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 133.1 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 132.9 (*d*, CH), 127.2 (*d*, CH), 127.0 (*d*, CH), 127.1 (*d*, CH), 125.6 (*d*, CH(1)), 54.1 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 48.4 (*t*, CH<sub>2</sub>(Piperazin)), 36.7 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 23.8 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')).

## 4.9 Synthese der Bis-Chinazolin-2-one und Bis-Diazepame

### 4.9.1 6-Chlor-4-phenylchinazolin-2(1H)-on (69)

Zu einer Lösung von 2-Amino-5-chlorbenzophenon (10.0 g, 43.0 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wird unter Eiskühlung Chlorsulfonsäureisocyanat (7.3 g, 52.0 mmol) getropft und anschließend 5 h bei RT gerührt. Danach wird Wasser (10 ml) zugegeben und über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt mit Wasser (100 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält Verbindung **69** (9.4 g, 85 %) als gelben Feststoff.



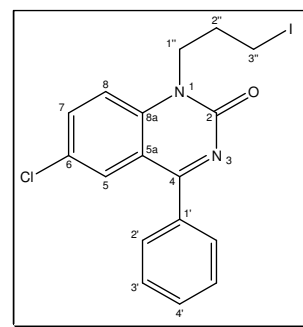
M.p. 316-317 °C (Lit.: 321-323 °C<sup>[319]</sup>, 318 °C<sup>[320]</sup>, 316-318 °C<sup>[321]</sup>, 312 °C<sup>[322], [323]</sup>); IR (KBr)<sup>[321], [322], [324], [325]</sup>: ν = 2821*m*, 1780*w*, 1650*s*, 1615*s*, 1591*s*, 1539*m*, 1476*s*, 1458*s*, 1403*m*, 1363*m*, 1338*m*, 1308*m*, 1257*m*, 1177*m*, 1156*w*, 1088*w*, 1073*w*, 1000*m* cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<sup>[324]</sup>: δ = 12.10 (*br s*, 1 H, NH), 7.76 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(7)), 7.68-7.65 (*m*, 2 H, CH(2')), 7.62-7.58 (*m*, 3 H, H<sub>arom.</sub>), 7.52 (*d*, 1 H, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(5)), 7.37 (*d*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, CH(8)); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 174.3 (*s*, C=N), 155.0 (*s*, C=O), 142.7 (*s*, C(8a)), 136.5 (*s*, C(1')), 135.3 (*d*, CH(7)), 131.0 (*d*, CH(4')), 129.4 (*d*, CH(2')), 129.0 (*d*, CH(3')), 127.4 (*d*, CH(5)), 126.3 (*s*, C(6)), 118.3 (*d*, CH(8)), 115.5 (*s*, C(5a)); UV-vis (Methanol)<sup>[321], [326], [327]</sup>: λ<sub>max</sub> (log ε) = 249 nm (4.48); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 257.1 (60% [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 259.1 (19% [M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 279.2 (30% [M(<sup>35</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>), 281.2 (10% [M(<sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>), 535.1 (100%, [M(M(<sup>35</sup>Cl)+Na)]<sup>+</sup>), 537.1 (32%, [M(M(<sup>37</sup>Cl)+Na)]<sup>+</sup>).



#### 4.9.2 6-Chlor-1-(3-iodpropyl)-4-phenylchinazolin-2(1H)-on (70)

Verbindung **70** (7.0 g, 70 %) wird aus **69** (6.0 g, 23.4 mmol) nach Methode 4.2.18 als hellgelber Feststoff erhalten.

M.p. 177-178 °C;  $R_F$  = 0.75 (Ethylacetat); IR (KBr):  $\nu$  = 2924 $m$ , 1723 $w$ , 1646 $s$ , 1602 $s$ , 1538 $s$ , 1479 $m$ , 1457 $m$ , 1364 $m$ , 1280 $m$ , 1176 $m$ , 1103 $m$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.80 ( $d$ , 1 H,  $^4J_{H,H}$  = 2.5 Hz, CH(5)), 7.72-7.64 ( $m$ , 3 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.57-7.48 ( $m$ , 4 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 4.37 ( $t$ , 2 H,  $^3J_{H,H}$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_2(1'')$ ), 3.33 ( $t$ , 2 H,

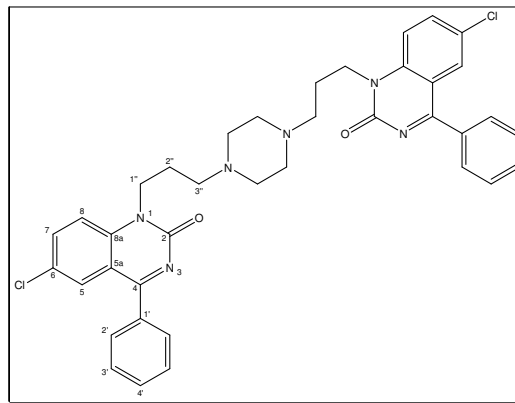


$^3J_{H,H}$  = 6.6 Hz,  $\text{CH}_2(3'')$ ), 2.40-2.30 ( $m$ , 2 H,  $\text{CH}_2(2'')$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174.0 ( $s$ , C=N), 155.0 ( $s$ , C=O), 141.8 ( $s$ , C(8a)), 135.8 ( $s$ , C(1')), 135.4 ( $d$ , CH(7)), 131.0 ( $d$ , CH(4')), 129.4 ( $d$ , CH(2')), 129.2 ( $d$ , CH(3')), 128.5 ( $d$ , CH(5)), 127.8 ( $s$ , C(6)), 116.9 ( $s$ , C(5a)), 115.4 ( $d$ , CH(8)), 45.1 ( $t$ ,  $\text{CH}_2(1'')$ ), 30.6 ( $t$ ,  $\text{CH}_2(2'')$ ), 2.0 ( $t$ ,  $\text{CH}_2(3'')$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 252 nm (4.59); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 424.9 (100%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 426.9 (33%  $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 447.0 (50%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{Na}]^+$ ), 449.0 (16%  $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{Na}]^+$ ).

#### 4.9.3 1,4-Bis-[3-(6-chloro-2-oxo-4-phenylchinazolin-1(2H)-yl)propyl]-piperazin (71)

Man erhält Verbindung **71** (0.13 g, 40 %) aus **70** (0.50 g, 1.18 mmol) und Piperazin (42.00 mg, 0.49 mmol) nach Methode 2.4.19 als beigefarbener Feststoff erhalten.

M.p. >250 °C (Zers.);  $R_F$  = 0.28 (Dichlormethan/Methanol, 95:5); IR (KBr):  $\nu$  = 3039 $m$ , 2950 $m$ , 1658 $s$ , 1605 $s$ , 1539 $s$ , 1480 $m$ , 1460 $m$ , 1367 $m$ , 1280 $m$ , 1200 $w$ , 1158 $w$ , 1103 $w$ ,



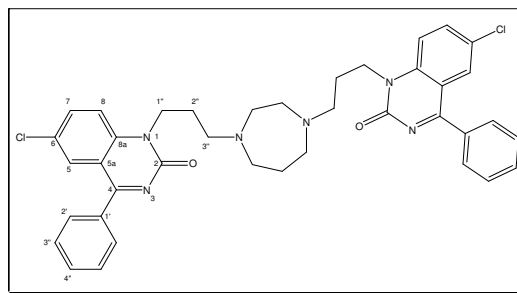
1014 $w$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.79 ( $d$ , 2 H,  $^4J_{H,H}$  = 2.5 Hz, CH(5)), 7.70-7.66 ( $m$ , 6 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.58-7.50 ( $m$ , 8 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 4.35 ( $t$ , 4 H,  $^3J_{H,H}$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_2(1'')$ ), 2.53 ( $br s$ , 12 H,  $\text{CH}_2(3'')$ +Piperazin), 2.07-1.97 ( $m$ , 4 H,  $\text{CH}_2(2'')$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.6 ( $s$ , C=N), 155.0 ( $s$ , C=O), 142.3 ( $s$ , C(8a)), 135.9 ( $s$ , C(1')), 135.1 ( $d$ , CH(7)), 130.8 ( $d$ , CH(4')), 129.5 ( $d$ , CH(2')), 128.9 ( $d$ , CH(5)), 128.5 ( $d$ , CH(3')), 127.5 ( $s$ , C(6)), 116.9 ( $s$ , C(5a)), 116.0 ( $d$ , CH(8)), 55.2 ( $t$ ,  $\text{CH}_2(3'')$ ), 53.3 ( $t$ , Piperazin), 42.5 ( $t$ ,  $\text{CH}_2(1'')$ ), 24.6 ( $t$ ,  $\text{CH}_2(2'')$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 252 nm (4.40); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 679.2 (100%  $[\text{M}(2 \times ^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 681.2 (64%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 683.2 (13%  $[\text{M}(2 \times ^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 701.3 (20%  $[\text{M}(2 \times ^{35}\text{Cl})+\text{Na}]^+$ ), 703.3 (13%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl})+\text{Na}]^+$ ).



#### 4.9.4 1,4-Bis-[3-(6-chlor-2-oxo-4-phenylchinazolin-1(2H)-yl)propyl]-homopiperazin (72)

Verbindung **72** (0.09 g, 27 %) wird aus **70** (0.50 g, 1.18 mmol) und Homopiperazin (49.00 mg, 0.49 mmol) nach Methode 2.4.19 als amorpher hellgelber Feststoff erhalten.

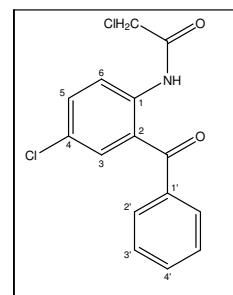
$R_F = 0.74$  (Dichlormethan/Methanol, 8:2); IR (KBr):  $\nu = 2925m, 1658s, 1606s, 1536s, 1477m,$



$1362m, 1280m, 1103w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7.90$  (*dd*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(7)), 7.80 (*d*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(8)), 7.66-7.56 (*m*, 12 H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 4.27 (*t*, 4 H,  $^3J_{H,H} = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2(1'')$ ), 3.08-2.90 (*m*, 12 H,  $\text{CH}_2(3'' + \text{Homopiperazin})$ ), 2.00-1.86 (*m*, 6 H,  $\text{CH}_2(2'') + \text{Homopiperazin}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 172.7$  (*s*, C=N), 153.9 (*s*, C=O), 141.7 (*s*, C(3)), 135.5 (*s*, C(1')), 135.0 (*d*, CH(7)), 130.4 (*d*, CH(4')), 128.8 (*d*, CH(2')), 128.4 (*d*, CH(3')), 127.6 (*d*, CH(5)), 126.0 (*s*, C(6)), 117.0 (*d*, CH(8)), 116.1 (*s*, C(5a)), 53.9 (*t*,  $\text{CH}_2(3'')$ ), 52.9 (*t*, Homopiperazin), 51.4 (*t*, Homopiperazin), 41.3 (*t*,  $\text{CH}_2(1'')$ ), 24.0 (*t*, Homopiperazin), 23.6 (*t*,  $\text{CH}_2(2'')$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 252 nm (4.81); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 693.2$  (100%  $[\text{M}(2 \times ^{35}\text{Cl}) + \text{H}]^+$ ), 695.2 (67%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}) + \text{H}]^+$ ), 697.2 (100%  $[\text{M}(2 \times ^{37}\text{Cl}) + \text{H}]^+$ ).

#### 4.9.5 N-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-chloracetamid (73)

Zu einer Lösung aus 2-Amino-5-chlorbenzophenon (11.35 g, 49.00 mmol), Triethylamin (10 ml) und DMAP (30 mg) in Dichlormethan (100 ml) wird unter Eiskühlung Chloracetylchlorid (5.9 g, 52.00 mmol) getropft und anschließend 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Dichlormethan (200 ml) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit



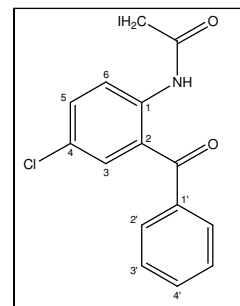
$\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (150 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man Verbindung **73** (13.7 g, 91 %) als hellgelben Feststoff.

M.p. 117-118 °C (Lit.; 121-123 °C<sup>[328], [329]</sup>, 119-120 °C<sup>[330], [331]</sup>, 117-118 °C<sup>[332], [333], [334]</sup>); IR (KBr)<sup>[332], [335]</sup>:  $\nu = 3228br, 1690s, 1632m, 1595m, 1576m, 1510m, 1445w, 1392m, 1320m,$   $1285m, 1264m, 1255m, 1178w, 1158w, 1118w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.41$  (*br s*, 1 H, NH), 8.57 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(6)), 7.78-7.40 (*m*, 7 H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 4.17 (*s*, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.8$  (*s*, C=O), 165.4 (*s*, C=O), 137.7 (*s*, C(2)), 137.6 (*s*, C(1)), 133.8 (*d*, CH(5)), 133.1 (*d*, CH(4')), 132.7 (*d*, CH(3)), 130.0 (*d*, CH(2')),

128.6 (*d*, CH(3')), 128.4 (*s*, C(1')), 125.6 (*s*, C(4)), 123.1 (*d*, CH(6)), 43.0 (*t*, CH<sub>2</sub>Cl); UV-vis (Methanol)<sup>[336]</sup>:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 256 nm (4.43); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 308.1 (100% [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 310.1 (34% [M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 330.0 (60% [M(<sup>35</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>), 330.0 (21% [M(<sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>).

#### 4.9.6 N-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-iodacetamid (74)

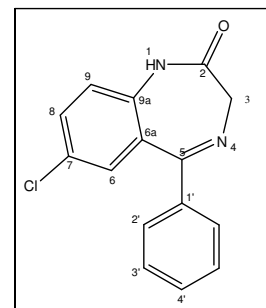
Eine Mischung aus **73** (10.0 g, 32.5 mmol) und Kaliumiodid (18.6 g, 0.1 mol) in Acetonitril (200 ml) wird über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan (200 ml) und Wasser (200 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält Verbindung **74** (12.6 g, 97 %) als hellgelben Feststoff.



M.p. 125-126 °C (125-127 °C<sup>[328]</sup>,<sup>[337]</sup>, 123-126 °C<sup>[329]</sup>); IR (KBr):  $\nu$  = 3300 $m$ , 3042 $w$ , 2975 $w$ , 1675 $s$ , 1642 $s$ , 1594 $m$ , 1576 $m$ , 1507 $s$ , 1446 $m$ , 1427 $m$ , 1395 $m$ , 1303 $m$ , 1289 $s$ , 1242 $m$ , 1180 $w$ , 1160 $m$ , 1080 $m$ , 1000 $w$  cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.00 (*br s*, 1 H, NH), 8.52 (*d*, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 9.1 Hz, CH(6)), 7.73-7.45 (*m*, 7 H, H<sub>arom.</sub>), 3.85 (*s*, 2 H, CH<sub>2</sub>I); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 198.5 (*s*, C=O), 166.6 (*s*, C=O), 138.7 (*s*, C(2)), 138.0 (*s*, C(1)), 134.2 (*d*, CH(5)), 133.4 (*d*, CH(4')), 133.1 (*d*, CH(3)), 130.3 (*d*, CH(2')), 128.9 (*d*, CH(3')), 128.4 (*s*, C(1')), 125.2 (*s*, C(4)), 123.3 (*d*, CH(6)), 0.0 (*t*, CH<sub>2</sub>I); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 256 nm (4.33); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 399.1 (100% [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 401.1 (32% [M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).

#### 4.9.7 7-Chlor-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (75)

Eine Mischung aus **74** (12.0 g, 30.0 mmol) und Ammoniumcarbonat (28.8 g, 0.3 mol) in Acetonitril (200 ml) wird 10 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan (200 ml) und Wasser (200 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit Wasser (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach chromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol, 95:5) erhält man Verbindung **75** (4.2 g, 52 %) als hellgelben Feststoff.

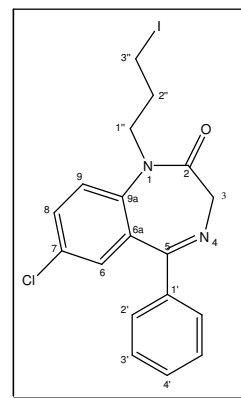


M.p. 217-218 °C (Lit.; 215-221 °C<sup>[338]</sup>, 216-217 °C<sup>[339], [340], [341]</sup>);  $R_F = 0.50$  (Dichlormethan/Methanol, 95:5); IR (KBr)<sup>[342], [343], [344]</sup>:  $\nu = 3178m, 3042m, 2956w, 2361w, 1683s, 1606s, 1576m, 1509m, 1480s, 1446m, 1385s, 1360s, 1321s, 1285m, 1258m, 1234s, 1194m, 1180w, 1129w, 1098w, 1013m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>[342], [345], [346]</sup>:  $\delta = 9.43$  (br s, 1 H, NH), 7.52-7.37 (m, 6 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.28 (d, 1 H,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.4 \text{ Hz}$ , CH(6)), 7.13 (d, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.9 \text{ Hz}$ , CH(9)), 4.31 (br s, 2 H,  $\text{CH}_2(3)$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>[342], [346], [347]</sup>:  $\delta = 171.7$  (s, C=N), 169.8 (s, C=O), 138.7 (s, C(6a)), 137.3 (s, C(9a)), 131.9 (d, CH(8)), 130.7 (d, CH(4')), 130.6 (d, CH(6)), 129.6 (d, CH(2')), 128.8 (s, C(1')), 128.5 (s, C(7)), 128.3 (d, CH(3')), 122.6 (d, CH(9)), 56.6 (t,  $\text{CH}_2(3)$ ); UV-vis (Methanol)<sup>[341], [344], [348]</sup>:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 246 nm (4.52); MS (ESI, MeOH)<sup>[342], [349], [350]</sup>:  $m/z = 271.1$  (100%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 273.1 (33%  $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ).

#### 4.9.8 7-Chlor-1-(3-iodpropyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (76)

Verbindung **76** (3.6 g, 62 %) wird aus **75** (3.60 g, 13.30 mmol) nach Methode 4.2.18 als hellrotes Öl erhalten.

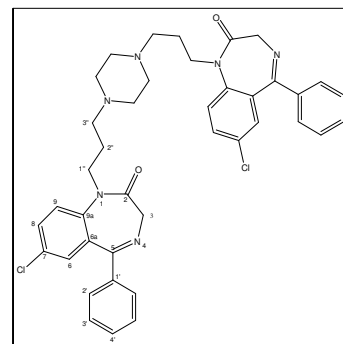
$R_F = 0.92$  (Ethylacetat); IR (KBr):  $\nu = 2931w, 1678s, 1607m, 1559m, 1480m, 1446m, 1405m, 1357m, 1322m, 1267m, 1226m, 1191m, 1191m, 1139m, 1100w, 1075w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.63$ -7.34 (m, 7 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.27 (d, 1 H,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.4 \text{ Hz}$ , CH(6)), 4.78 (d, 1 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_a(3)$ ), 4.38 (ddd, 1 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 13.8 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.5, 5.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_a(1'')$ ), 3.75-3.68 (m, 2 H,  $\text{CH}_b(3)+\text{CH}_b(1'')$ ), 3.03 (ddd, 1 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 10.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H,H}} = 12.5, 6.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_a(3'')$ ), 2.84 (ddd, 1 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 10.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.3, 5.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_b(3'')$ ), 2.20-2.09 (m, 1 H,  $\text{CH}_a(2'')$ ), 1.94-1.83 (m, 1 H,  $\text{CH}_b(2'')$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.9$  (s, C=N), 166.6 (s, C=O), 139.0 (s, C(6a)), 135.5 (s, C(9a)), 129.3 (d, CH(8)), 128.8 (s, C(1')), 128.5 (d, CH(4')), 127.6 (s, C(7)), 127.5 (d, CH(6)), 127.0 (d, CH(2')), 126.2 (d, CH(3')), 121.3 (d, CH(9)), 54.6 (t,  $\text{CH}_2(3)$ ), 45.3 (t,  $\text{CH}_2(1'')$ ), 29.0 (t,  $\text{CH}_2(2'')$ ), 0.0 (t,  $\text{CH}_2(3'')$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 244 nm (4.48); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 311.1$  (100%  $[(\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H})-\text{HI}]^+$ ), 313.1 (34%  $[(\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H})-\text{HI}]^+$ ), 461.1 (100%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 463.1 (32%  $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ).



#### 4.9.9 1,4-Bis-[3-(7-chlor-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)propyl]piperazin (77)

Verbindung **77** (0.1 g, 31 %) wird aus **76** (0.50 g, 1.14 mmol) und Piperazin (39.20 mg, 0.46 mmol) nach Methode 2.4.19 als hellgelber Feststoff erhalten.

M.p. 128-129 °C;  $R_F = 0.56$  (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):  $\nu = 2937m, 2813m, 2361w, 1735w, 1677s, 1446m, 1608m, 1562w, 1480m, 1446m, 1406m, 1360w, 1323m, 1270m, 1188w, 1139m, 1323m, 1270m, 1188m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400

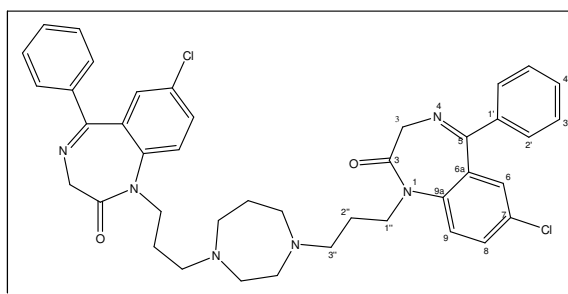


MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.60\text{-}7.34$  (*m*, 14 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.25 (*d*, 2 H,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(6)$ ), 4.77 (*d*, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_a(3)$ ), 4.30 (*ddd*, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 13.8 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.5, 5.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_a(1'')$ ), 3.72 (*d*, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_b(3)$ ), 3.64-3.58 (*m*, 2 H,  $\text{CH}_b(1'')$ ), 2.50-2.20 (*m*, 12 H,  $\text{CH}_2(3'')$ +Piperazin), 1.83-1.72 (*m*, 2 H,  $\text{CH}_a(2'')$ ), 1.70-1.60 (*m*, 2 H,  $\text{CH}_b(2'')$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.2$  (*s*,  $\text{C}=\text{N}$ ), 168.7 (*s*,  $\text{C}=\text{O}$ ), 140.8 (*s*,  $\text{C}(6a)$ ), 137.8 (*s*,  $\text{C}(9a)$ ), 131.6 (*d*,  $\text{CH}(8)$ ), 131.3 (*s*,  $\text{C}(1')$ ), 130.9 (*d*,  $\text{CH}(4')$ ), 130.0 (*s*,  $\text{C}(7)$ ), 129.8 (*d*,  $\text{CH}(6)$ ), 129.3 (*d*,  $\text{CH}(2')$ ), 128.5 (*d*,  $\text{CH}(3')$ ), 123.6 (*d*,  $\text{CH}(9)$ ), 57.1 (*t*,  $\text{CH}_2(3)$ ), 54.5 (*t*,  $\text{CH}_2(3'')$ ), 51.5 (*t*, Piperazin), 44.5 (*t*,  $\text{CH}_2(1'')$ ), 24.6 (*t*,  $\text{CH}_2(2'')$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 244 \text{ nm}$  (4.73); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 707.2$  (100%  $[\text{M}(2 \times ^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 709.2 (64%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 711.2 (14%  $[\text{M}(2 \times ^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ).

#### 4.9.10 1,4-Bis-[3-(7-chlor-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)propyl]homopiperazin (78)

Verbindung **78** (0.25 g, 76%) wird aus **76** (0.50 g, 1.14 mmol) und Homopiperazin (45.60 mg, 0.46 mmol) nach Methode 2.4.19 als amorpher hellgelber Feststoff erhalten.

$R_F = 0.70$  (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):  $\nu = 2925m, 1672s, 1607m, 1480m,$



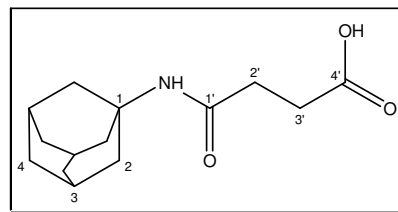
$1446m, 1406m, 1322m, 1183m, 1074w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.63\text{-}7.35$  (*m*, 14 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.26 (*d*, 2 H,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(6)$ ), 4.72 (*d*, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_a(3)$ ), 4.33 (*ddd*, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 13.8 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.5, 5.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_a(1'')$ ), 3.73-3.60 (*m*, 4 H,  $\text{CH}_b(3)+\text{CH}_b(1'')$ ), 2.76-2.40 (*m*, 12 H,  $\text{CH}_2(3'')$ +Homopiperazin), 1.97-1.68 (*m*, 6 H,  $\text{CH}_2(2'')$ +Homopiperazin);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.4$  (*s*,  $\text{C}=\text{N}$ ), 168.7 (*s*,  $\text{C}=\text{O}$ ), 140.5 (*s*,  $\text{C}(6a)$ ), 137.6 (*s*,  $\text{C}(9a)$ ), 131.8 (*d*,  $\text{CH}(8)$ ), 131.1 (*s*,  $\text{C}(1')$ ), 130.9 (*d*,  $\text{CH}(4')$ ), 130.2 (*s*,  $\text{C}(7)$ ), 129.8 (*d*,  $\text{CH}(6)$ ), 129.3 (*d*,  $\text{CH}(2')$ ), 128.6 (*d*,  $\text{CH}(3')$ ), 123.8 (*d*,  $\text{CH}(9)$ ), 57.1

(*t*, CH<sub>2</sub>(3)), 54.5 (*t*, CH<sub>2</sub>(3'')), 52.6 (*t*, Homopiperazin), 51.9 (*t*, Homopiperazin), 44.0 (*t*, CH<sub>2</sub>(1'')), 24.3 (*t*, CH<sub>2</sub>(2'')), 23.6 (*t*, Homopiperazin); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 208 nm (5.19); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 721.2 (100% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 723.2 (63% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 725.2 (13% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).

## 4.10 Synthese der Bis-Adamantane

### 4.10.1 N-(1-Adamantyl)bernsteinsäureamid (79)

Zu einer Lösung von 1-Aminoadamantan Hydrochlorid (5.0 g, 26.6 mmol), DMAP (0.1 g) und Triethylamin (13 ml) in Dichlormethan (50 ml) wird unter Eiskühlung Bernsteinsäureanhydrid (3.0 g, 30.0 mol) gegeben und anschließend 2 h bei RT gerührt. Die Reaktions-Lösung



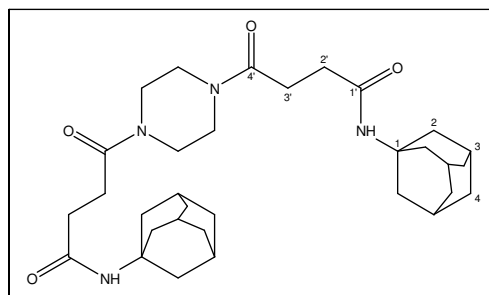
wird mit Soda-Lösung (100 ml) versetzt. Danach werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x100 ml) extrahiert. Anschließend wird mit verd. Salzsäure angesäuert, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält Verbindung **79** (5.1 g, 76 %) als farblosen Feststoff.

M.p. 184-185 °C (185-187 °C<sup>[351]</sup>, 181-183 °C<sup>[352]</sup>); IR (KBr):  $\nu$  = 3300<sub>s</sub>, 3071<sub>m</sub>, 2912<sub>s</sub>, 2852<sub>m</sub>, 1709<sub>s</sub>, 1647<sub>s</sub>, 1550<sub>s</sub>, 1434<sub>m</sub>, 1411<sub>w</sub>, 1398<sub>m</sub>, 1376<sub>w</sub>, 1359<sub>s</sub>, 1344<sub>m</sub>, 1244<sub>m</sub>, 1177<sub>m</sub>, 1000<sub>w</sub> cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.27 (*s*, 1 H, NH), 2.33 (*t*, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>(3')), 2.24 (*t*, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>(2')), 1.97-1.93 (*m*, 3 H, CH(3)), 1.88-1.85 (*m*, 6 H, CH<sub>2</sub>(2)), 1.60-1.55 (*m*, 6 H, CH<sub>2</sub>(4)); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 174.0 (*s*, C=O), 170.3 (*s*, C=O), 50.6 (*s*, C(1)), 41.1 (*t*, CH<sub>2</sub>(2)), 36.0 (*t*, CH<sub>2</sub>(4)), 30.8 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')), 29.3 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 28.8 (*d*, CH(3)); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 257 nm (4.11); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 250.1 (100% [M-H]<sup>-</sup>).

### 4.10.2 1,4-Bis-[4-(1-adamantyl)-1-oxo-butyl]piperazin (80)

Verbindung **80** (0.95 g, 95 %) wird aus **79** (1.0 g, 4.0 mmol) und Piperazin (0.16 g, 1.80 mmol) nach Methode 4.2.20 als farbloser Feststoff erhalten.

M.p. 117-118 °C; IR (KBr):  $\nu$  = 3322<sub>s</sub>, 2909<sub>s</sub>, 2851<sub>m</sub>, 1636<sub>s</sub>, 1547<sub>m</sub>, 1448<sub>m</sub>, 1385<sub>w</sub>, 1360<sub>m</sub>, 1342<sub>w</sub>, 1280<sub>w</sub>, 1241<sub>m</sub>, 1219<sub>m</sub>, 1188<sub>m</sub>, 1022<sub>m</sub> cm<sup>-1</sup>



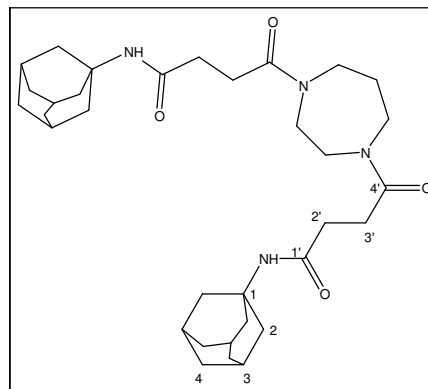
<sup>1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.60 (*s*, 2 H, NH), 3.68-3.42 (*m*, 8 H, Piperazin), 2.62 (*t*, 4 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>(3')), 2.44 (*t*, 4 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>(2')), 2.04-2.00 (*m*, 6 H, CH(3)), 1.97-1.95 (*m*, 12 H, CH<sub>2</sub>(2)), 1.63-1.60 (*m*, 12 H, CH<sub>2</sub>(4)); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.0$  (*s*, C=O), 170.6 (*s*, C=O), 52.0 (*s*, C(1)), 45.4 (*t*, Piperazin), 45.2 (*t*, Piperazin), 41.7 (*t*,  $\text{CH}_2(2)$ ), 36.5 (*t*,  $\text{CH}_2(4)$ ), 32.3 (*t*,  $\text{CH}_2(3')$ ), 29.6 (*d*, CH(3)), 28.6 (*t*,  $\text{CH}_2(2')$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 217 nm (4.46); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 553.2$  (60%  $[(\text{M}+\text{H})]^+$ ), 1105.3 (20%  $[\text{M}(\text{M}+\text{H})]^+$ ), 1127.3 (60%  $[\text{M}(\text{M}+\text{Na})]^+$ ).

#### 4.10.3 1,4-Bis-[4-(1-adamantyl)-1-oxo-butyl]homopiperazin (81)

Verbindung **81** (0.96 g, 94%) wird aus **79** (1.00 g, 4.0 mmol) und Homopiperazin (0.18 g, 1.80 mmol) nach Methode 4.2.20 als farbloser Feststoff erhalten.

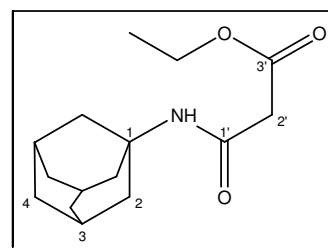
IR (KBr):  $\nu = 3322m$ , 2907*s*, 2850*m*, 1636*s*, 1544*m*, 1453*m*, 1360*m*, 1310*w*, 1275*w*, 1213*w*, 1097*w*  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.53$ -5.45 (*m*, 2 H, NH), 3.70-3.46 (*m*, 8 H, Homopiperazin), 2.64-2.55 (*m*, 4 H,  $\text{CH}_2(3')$ ), 2.44-2.36 (*m*, 4 H,  $\text{CH}_2(2')$ ), 2.03-2.00 (*m*,



6 H, CH(3)), 1.95-1.91 (*m*, 12 H,  $\text{CH}_2(2)$ ), 1.87-1.83 (*m*, 2 H,  $\text{CH}_2(\text{Homopiperazin})$ ), 1.66-1.61 (*m*, 6 H,  $\text{CH}_2(4)$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.8$ , 171.6, 171.5, 171.3, 171.2, 171.1, 51.8, 51.7, 47.9, 47.7, 47.6, 47.3, 46.4, 45.6, 44.8, 41.6, 36.3, 32.4, 32.3, 29.5, 28.5, 28.4, 28.2, 28.1, 26.5; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 217 nm (4.40); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 567.3$  (100%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 589.6 (90%  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

#### 4.10.4 Ethyl 3-(1-adamantylamino)-3-oxopropanoat (82)

Eine Mischung aus 1-Aminoadamantan Hydrochlorid (5.0 g, 26.6 mmol), und Malonsäurediethylester (50 ml) wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Zu der erkalteten Lösung wird Ether (200 ml) zugegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Nach chromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/Ethylacetat, 8:2) erhält man Verbindung **82** (5.1 g, 72 %) als farblosen Feststoff.



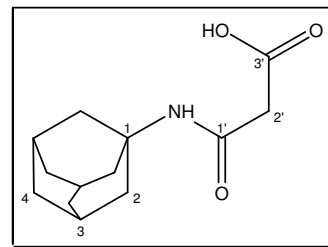
M.p. 101-103 °C (Lit.: 103-104 °C<sup>[353]</sup>, 97-98 °C<sup>[354]</sup>);  $R_F = 0.76$  (Hexan/Ethylacetat, 1:1); IR (KBr):  $\nu = 3307s$ , 3080*m*, 2988*m*, 2914*s*, 2885*s*, 1745*s*, 1667*m*, 1645*s*, 1557*s*, 1456*m*, 1419*w*, 1370*m*, 1360*m*, 1350*m*, 1338*m*, 1310*m*, 1198*s*, 1184*s*, 1162*m*, 1125*w*, 1104*m*, 1028*m*  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.70$  (*br s*, 1 H, NH), 4.15 (*q*, 2 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.19 (*s*, 2 H,  $\text{CH}_2(2')$ ), 2.08-2.05 (*m*, 3 H, CH(3)), 2.01-1.98 (*m*, 6 H,  $\text{CH}_2(2)$ ), 1.68-1.64 (*m*, 6 H,  $\text{CH}_2(4)$ ), 1.26 (*t*, 3 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.6$  (*s*, C=O(3')), 163.5 (*s*, C=O(1')), 61.4 (*t*,  $\text{OCH}_2$ ), 52.1 (*s*, C(1)), 42.4 (*t*,  $\text{CH}_2(2')$ ), 41.5 (*t*,



CH<sub>2</sub>(2)), 36.4 (*t*, CH<sub>2</sub>(4)), 29.5 (*d*, CH(3)), 14.1 (*q*, CH<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 214 nm (3.76); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 266.1 (95% [M+H]<sup>+</sup>), 288.1 (100% [M+Na]<sup>+</sup>).

#### 4.10.5 3-(1-adamantylamino)-3-oxopropansäure (**83**)<sup>[355]</sup>

Zu einer Lösung von **82** (4.8 g, 18.0 mmol) in Methanol wird Kaliumhydroxid (2.0 g, 36.0 mmol) in Wasser (10 ml) gegeben und 4 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Mischung bis auf wenige Milliliter eingengt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält Verbindung **83** (4.2 g, quant.) als farblosen Feststoff.



M.p. 132-133 °C; IR (KBr):  $\nu$  = 3339 $m$ , 2909 $s$ , 2848 $m$ , 1749 $s$ , 1708 $s$ , 1615 $s$ , 1472 $m$ , 1364 $m$ , 1342 $m$ , 1311 $m$ , 1253 $m$ , 1096 $m$  cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.52 (*br s*, 1 H, NH), 3.05 (*s*, 2 H, CH<sub>2</sub>(2')), 2.00-1.95 (*m*, 3 H, CH(3)), 1.90-1.86 (*m*, 6 H, CH<sub>2</sub>(2)), 1.60-1.56 (*m*, 6 H, CH<sub>2</sub>(6)); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 169.7 (*s*, C=O(3')), 165.1 (*s*, C=O(1')), 51.1 (*s*, C(1)), 43.3 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')), 41.0 (*t*, CH<sub>2</sub>(2)), 36.1 (*t*, CH<sub>2</sub>(4)), 28.9 (*d*, CH(3)); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 214 nm (3.78); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 236.3 (80% [M-H]<sup>-</sup>), 473.2 (100% [M(M-H)]<sup>-</sup>).

#### 4.10.6 1,4-Bis-[3-(1-adamantyl)-1-oxo-propyl]piperazin (**84**)<sup>[355]</sup>

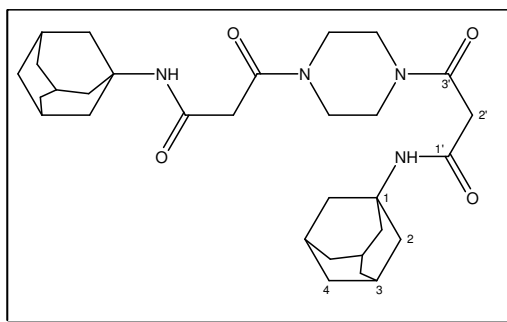
Verbindung **84** (0.51 g, 56 %) wird aus **83** (1.00 g, 4.20 mmol) und Piperazin (0.15 g, 1.75 mmol) nach Methode 4.2.21 als farbloser Feststoff erhalten.

M.p. 240-241 °C; R<sub>F</sub> = 0.54  
(Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):

$\nu$  = 3323 $m$ , 2908 $m$ , 2850 $m$ , 1636 $s$ , 1548 $s$ , 1479 $m$ ,

1450 $m$ , 1427 $m$ , 1360 $m$ , 1345 $m$ , 1310 $m$ , 1271 $w$ , 1256 $w$ , 1236 $w$ , 1188 $w$ , 1156 $w$ , 1092 $w$  cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.55 (*br*, 2 H, NH), 3.67-3.52 (*m*, 8 H, Piperazin), 3.23 (*s*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2')), 2.07-2.00 (*m*, 6 H, CH(3)), 1.99-1.94 (*m*, 12 H, CH<sub>2</sub>(2)), 1.67-1.61 (*m*, 12 H, CH<sub>2</sub>(4)); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 166.0 (*s*, C=O), 165.8 (*s*, C=O), 165.0 (*s*, C=O), 50.8 (*s*, C(1)), 45.7 (*t*, Piperazin), 45.2 (*t*, Piperazin), 42.5 (*t*, Piperazin), 42.3 (*t*, CH<sub>2</sub>(2)), 41.5 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')), 36.6 (*t*, CH<sub>2</sub>(4)), 29.4 (*d*, CH(3)); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 218 nm (4.47); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 525.3 (50% [M+H]<sup>+</sup>), 547.3 (100% [M+Na]<sup>+</sup>).



#### 4.10.7 1,4-Bis-[3-(1-adamantyl)-1-oxo-propyl]homopiperazin (85)

Verbindung **85** (0.96 g, 60%) wird aus **83** (1.0 g, 4.2 mmol) und Homopiperazin (0.18 g, 1.80 mmol) nach Methode 4.2.21 als farbloser Feststoff erhalten.

M.p. 219-220 °C;  $R_F = 0.50$

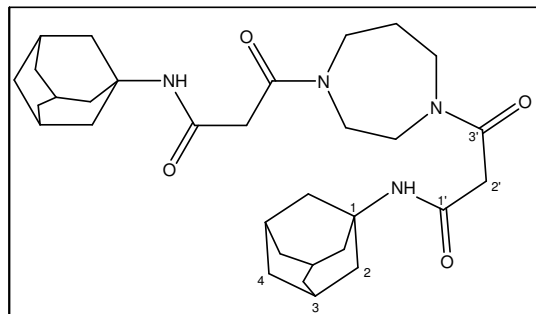
(Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):

$\nu = 3324m, 2908s, 2851m, 1636s, 1548s,$

$1479m, 1450m, 1427m, 1360m, 1345m, 1311w, 1256w, 1236w, 1188w, 1157w, 1092w \text{ cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7.56-7.48$  (m, 2 H, NH), 3.58-3.35 (m, 8 H, Homopiperazin), 3.25-3.18 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>(2')), 2.01-1.96 (m, 6 H, CH(3)), 1.93-1.88 (m, 12 H, CH<sub>2</sub>(2)), 1.84-1.78 (m, 2 H, Homopiperazin), 1.64-1.58 (m, 12 H, CH<sub>2</sub>(4));  $^{13}\text{C NMR}$  (100

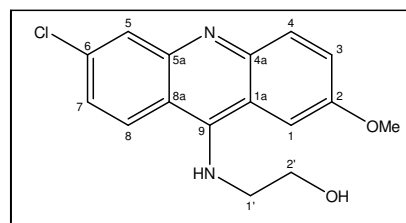
MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 167.1, 167.0, 166.9, 165.6, 165.5, 165.4, 50.8, 49.7, 47.8, 46.8, 46.5, 46.2, 45.3, 44.3, 43.8, 42.3, 41.9, 40.8, 35.9, 28, 26.3$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 218 nm (4.29); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 525.3$  (50% [M+H]<sup>+</sup>), 547.4 (100% [M+Na]<sup>+</sup>).



### 4.11 Synthese dimerer Acridin-Verbindungen mit variablen Spacern

#### 4.11.1 2-[(6-Chlor-2-methoxyacridin-9-yl)amino]ethan-1-ol (86)

Verbindung **86** (4.9 g, 90%) wird aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (5.0 g, 18.0 mmol) und 2-Aminoethanol (3.3 g, 54.0 mmol) nach Methode 4.2.23 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 200-201 °C (Lit.: 201-202 °C<sup>[356]</sup>, 191-192 °C<sup>[357]</sup>);  $R_F = 0.18$  (Dichlormethan/Methanol, 9:1);



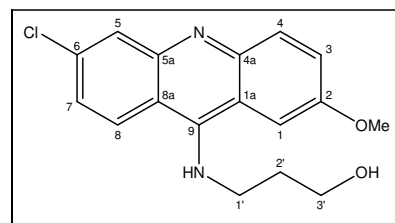
IR (KBr):  $\nu = 3247br, 3130m, 2934m, 1629s, 1594s, 1502s, 1487s, 1448m, 1412m, 1355m, 1267m, 1243s, 1170w, 1092m, 1068m, 1025m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.35$  (d, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(8)), 7.82 (d, 1 H,  $^4J_{H,H} = 2.1$  Hz, CH(5)), 7.78 (d, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(4)), 7.64 (d, 1 H,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(1)), 7.37 (dd, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(3)), 7.27 (dd, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.1$  Hz, CH(7)), 3.89 (s, 3 H, OMe), 3.78 (t, 2 H,  $^3J_{H,H} = 5.4$  Hz, CH<sub>2</sub>(1')), 3.66 (t, 2 H,  $^3J_{H,H} = 5.4$  Hz, CH<sub>2</sub>(2'));  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 155.6$  (s, C(2)), 153.1 (s, C(9)), 145.5 (s, C(5a)), 142.2 (s, C(4a)), 135.6 (s, C(6)),



127.7 (*d*, CH(8)), 127.1 (*d*, CH(4)), 125.4 (*d*, CH(3)), 123.3 (*d*, CH(5)), 123.0 (*d*, CH(7)), 116.7 (*s*, C(1a)), 113.5 (*s*, C(8a)), 102.5 (*d*, CH(1)), 60.8 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')), 56.3 (*q*, OMe), 56.9 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 294 nm (4.52); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 303.1 (100% [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 305.1 (34% [M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).

#### 4.11.2 3-[(6-Chlor-2-methoxyacridin-9-yl)amino]propan-1-ol (87)

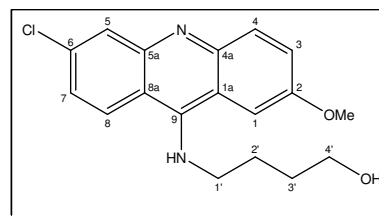
Verbindung **87** (5.0 g, 87%) wird aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (5.0 g, 18.0 mmol) und 3-Aminopropan-1-ol (4.1 g, 54.0 mmol) nach Methode 4.2.23 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 184-185 °C (Lit.; 184-185 °C<sup>[358]</sup>);  $R_F$  = 0.19 (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr)<sup>[358]</sup>:



$\nu$  = 3229*br*, 2929*m*, 1628*s*, 1590*s*, 1530*m*, 1498*s*, 1466*m*, 1400*m*, 1273*w*, 1244*m*, 1170*w*, 1120*w*, 1094*w*, 1032*m* cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)<sup>[358]</sup>:  $\delta$  = 8.50 (*d*, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 9.5 Hz, CH(8)), 7.78 (*d*, 1 H, <sup>4</sup> $J_{H,H}$  = 2.1 Hz, CH(5)), 7.74 (*d*, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 9.1 Hz, CH(4)), 7.69 (*d*, 1 H, <sup>4</sup> $J_{H,H}$  = 2.5 Hz, CH(1)), 7.63 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 9.1 Hz, <sup>4</sup> $J_{H,H}$  = 2.5 Hz, CH(3)), 7.47 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 9.5 Hz, <sup>4</sup> $J_{H,H}$  = 2.1 Hz, CH(7)), 4.37 (*t*, 2 H, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>(3')), 3.98 (*s*, 3 H, OMe), 3.89 (*t*, 2 H, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 5.4 Hz, CH<sub>2</sub>(1')), 2.18-2.11 (*m*, 2 H, CH<sub>2</sub>(2')); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 155.6 (*s*, C(2)), 138.9 (*s*, C(9)), 138.7 (*s*, C(5a)), 138.1 (*s*, C(4a)), 134.8 (*s*, C(6)), 127.5 (*d*, CH(8)), 126.4 (*d*, CH(4)), 122.6 (*d*, CH(3)), 120.3 (*d*, CH(5)), 117.1 (*d*, CH(7)), 112.3 (*s*, C(1a)), 109.5 (*s*, C(8a)), 103.4 (*d*, CH(1)), 57.8 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 56.1 (*q*, OMe), 45.7 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 31.6 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 297 nm (4.50); MS (ESI, MeOH)<sup>[358]</sup>:  $m/z$  = 317.1 (100% [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 319.1 (32% [M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).

#### 4.11.3 4-[(6-Chlor-2-methoxyacridin-9-yl)amino]butan-1-ol (88)

Verbindung **88** (5.0 g, 85%) wird aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (5.0 g, 18.0 mmol) und 4-Aminobutan-1-ol (4.8 g, 54.0 mmol) nach Methode 4.2.23 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 184-185 °C (Lit.; 184-185 °C<sup>[358]</sup>);  $R_F$  = 0.25 (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):

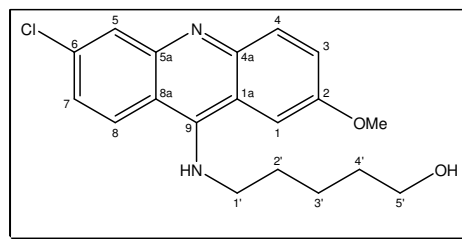


$\nu$  = 3346*w*, 3078*w*, 2947*m*, 1631*s*, 1610*m*, 1564*s*, 1526*s*, 1476*m*, 1455*s*, 1437*s*, 1356*m*, 1258*m*, 1237*s*, 1167*w*, 1113*w*, 1030*m* cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.33 (*d*, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 9.5 Hz, CH(8)), 7.86 (*d*, 1 H, <sup>4</sup> $J_{H,H}$  = 2.1 Hz, CH(5)), 7.83 (*d*, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 9.1 Hz, CH(4)), 7.61 (*d*, 1 H, <sup>4</sup> $J_{H,H}$  = 2.5 Hz, CH(1)), 7.38 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 9.1 Hz, <sup>4</sup> $J_{H,H}$  = 2.5 Hz, CH(3)), 7.31 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 9.5 Hz, <sup>4</sup> $J_{H,H}$  = 2.1 Hz, CH(7)), 6.89 (*br*, 1 H, NH), 3.73 (*t*, 2 H,

$^3J_{H,H} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2(4')$ ), 3.92 (*s*, 3 H, OMe), 3.35 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 5.4$  Hz,  $\text{CH}_2(1')$ ), 1.78-1.70 (*m*, 2 H,  $\text{CH}_2(2')$ ), 1.49-1.42 (*m*, 2 H,  $\text{CH}_2(3')$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 155.5$  (*s*, C(2)), 150.8 (*s*, C(9)), 148.7 (*s*, C(5a)), 146.6 (*s*, C(4a)), 133.8 (*s*, C(6)), 131.2 (*d*, CH(8)), 127.6 (*d*, CH(4)), 126.9 (*d*, CH(3)), 124.6 (*d*, CH(5)), 123.1 (*d*, CH(7)), 117.4 (*s*, C(1a)), 115.0 (*s*, C(8a)), 101.1 (*d*, CH(1)), 60.8 (*t*,  $\text{CH}_2(4')$ ), 56.1 (*q*, OMe), 49.9 (*t*,  $\text{CH}_2(1')$ ), 30.3 (*t*,  $\text{CH}_2(3')$ ), 27.6 (*t*,  $\text{CH}_2(2')$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 297 nm (4.65); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 331.1$  (100%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 333.1 (33%  $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ).

#### 4.11.4 5-[(6-Chlor-2-methoxyacridin-9-yl)amino]pentan-1-ol (89)

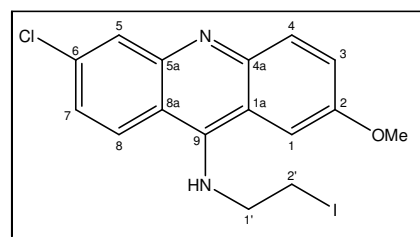
Verbindung **89** (5.8 g, 93%) wird aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (5.0 g, 18.0 mmol) und 5-Aminopentan-1-ol (5.56 g, 54.00 mmol) nach Methode 4.2.23 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 155-156°C (Lit.: 154-156 °C<sup>[359]</sup>);  $R_F = 0.17$



(Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr)<sup>[359]</sup>:  $\nu = 3346br$ , 2929*s*, 2868*m*, 1632*s*, 1604*w*, 1567*m*, 1523*s*, 1502*m*, 1467*s*, 1436*s*, 1355*m*, 1318*w*, 1301*w*, 1257*m*, 1239*s*, 1171*w*, 1113*w*, 1072*m*, 1035*m*  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )<sup>[359]</sup>:  $\delta = 8.38$  (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(8)), 7.75 (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H} = 2.1$  Hz, CH(5)), 7.72 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(4)), 7.32 (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(1)), 7.22 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(3)), 7.27 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.1$  Hz, CH(7)), 3.88 (*s*, 3 H, OMe), 3.35 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 6.2$  Hz,  $\text{CH}_2(5')$ ), 2.68 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 7.7$  Hz,  $\text{CH}_2(1')$ ), 1.54-1.44 (*m*, 2 H,  $\text{CH}_2(2')$ ), 1.41-1.34 (*m*, 2 H,  $\text{CH}_2(4')$ ), 1.33-1.24 (*m*, 2 H,  $\text{CH}_2(3')$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 154.4$  (*s*, C(2)), 148.6 (*s*, C(9)), 147.4 (*s*, C(5a)), 145.6 (*s*, C(4a)), 133.4 (*s*, C(6)), 130.0 (*d*, CH(8)), 126.5 (*d*, CH(4)), 125.2 (*d*, CH(3)), 124.1 (*d*, CH(5)), 121.8 (*d*, CH(7)), 113.1 (*s*, C(1a)), 111.1 (*s*, C(8a)), 100.4 (*d*, CH(1)), 60.2 (*t*,  $\text{CH}_2(5')$ ), 40.2 (*t*,  $\text{CH}_2(1')$ ), 55.7 (*q*, OMe), 31.9 (*t*,  $\text{CH}_2(4')$ ), 27.3 (*t*,  $\text{CH}_2(2')$ ), 22.5 (*t*,  $\text{CH}_2(3')$ ); UV-vis (Methanol)<sup>[359]</sup>:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 292 nm (4.52); MS (ESI, MeOH)<sup>[359]</sup>:  $m/z = 345.1$  (100%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 345.1 (31%  $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ).

#### 4.11.5 6-Chlor-N-(2-iodoethyl)-2-methoxyacridin-9-amin (90)

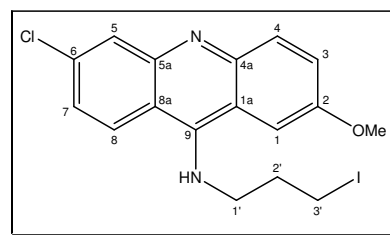
Zu einer Mischung, Iod (3.35 g, 13.20 mmol) und Imidazol (0.92 g, 13.50 mmol) in DMF wird unter Eiskühlung Triphenylphosphan (3.46 g, 13.20 mmol) zugegeben und dann 30 min bei RT gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der



Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, 1.: Dichlormethan/Methanol, 9:1, 2.: Ethylacetat). Verbindung **90** (2.1 g, 76%) wird aus **86** (2.00 g, 6.60 mmol) nach Methode 4.2.24 als gelber Feststoff erhalten. M.p. >250 °C (Zers.); R<sub>F</sub> = 0.64 (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):  $\nu = 3051w, 1627m, 1587m, 1560m, 1531m, 1482m, 1438s, 1348w, 1241m, 1190s, 1164m, 1120s, 1092m, 1072m, 1027w \text{ cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8.42 (d, 1 \text{ H}, {}^3J_{H,H} = 9.1 \text{ Hz}, \text{CH}(8)), 7.86\text{--}7.80 (m, 3 \text{ H}, \text{H}_{\text{arom.}}), 7.71 (dd, 1 \text{ H}, {}^3J_{H,H} = 9.1 \text{ Hz}, {}^4J_{H,H} = 2.5 \text{ Hz}, \text{CH}(3)), 7.55 (dd, 1 \text{ H}, {}^3J_{H,H} = 9.1 \text{ Hz}, {}^4J_{H,H} = 2.1 \text{ Hz}, \text{CH}(7)), 3.89 (s, 3 \text{ H}, \text{OMe}), 4.44 (t, 2 \text{ H}, {}^3J_{H,H} = 6.6 \text{ Hz}, \text{CH}_2(1')), 3.62 (t, 2 \text{ H}, {}^3J_{H,H} = 6.6 \text{ Hz}, \text{CH}_2(2'))$ ; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 155.9 (s, \text{C}(2)), 140.0 (s, \text{C}(9)), 139.6 (s, \text{C}(5a)), 1392.2 (s, \text{C}(4a)), 134.8 (s, \text{C}(6)), 128.3 (d, \text{CH}(8)), 127.5 (d, \text{CH}(4)), 123.9 (d, \text{CH}(3)), 121.1 (d, \text{CH}(5)), 117.8 (d, \text{CH}(7)), 114.2 (s, \text{C}(1a)), 110.6 (s, \text{C}(8a)), 103.6 (d, \text{CH}(1)), 50.9 (t, \text{CH}_2(1')), 56.2 (q, \text{OMe}), 4.1 (t, \text{CH}_2(2'))$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 291 \text{ nm} (4.25)$ ; MS (ESI, MeOH):  $m/z = 413.1 (100\% [\text{M}({}^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+), 415.1 (33\% [\text{M}({}^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+)$ .

#### 4.11.6 6-Chlor-N-(3-iodpropyl)-2-methoxyacridin-9-amin (**91**)

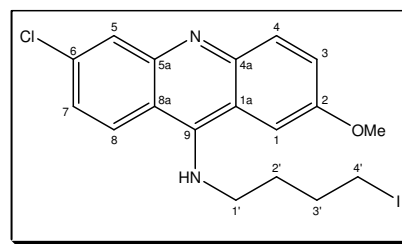
Verbindung **91** (3.2 g, 80%) wird aus **87** (5.0 g, 18.0 mmol) nach Methode 4.2.24 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 194–195 °C (Zers.); R<sub>F</sub> = 0.46 (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):  $\nu = 2929m, 1626s, 1588m, 1565m, 1534m, 1497m, 1482m, 1447m, 1421m, 1379w, 1346w, 1262m,$



$1245m, 1090m, 1027m \text{ cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 8.49 (d, 1 \text{ H}, {}^3J_{H,H} = 9.5 \text{ Hz}, \text{CH}(8)), 7.83\text{--}7.78 (m, 3 \text{ H}, \text{H}_{\text{arom.}}), 7.71 (dd, 1 \text{ H}, {}^3J_{H,H} = 9.1 \text{ Hz}, {}^4J_{H,H} = 2.5 \text{ Hz}, \text{CH}(3)), 7.54 (dd, 1 \text{ H}, {}^3J_{H,H} = 9.1 \text{ Hz}, {}^4J_{H,H} = 2.1 \text{ Hz}, \text{CH}(7)), 4.15 (t, 2 \text{ H}, {}^3J_{H,H} = 6.2 \text{ Hz}, \text{CH}_2(1')), 3.95 (s, 3 \text{ H}, \text{OMe}), 3.35 (t, 2 \text{ H}, {}^3J_{H,H} = 7.0 \text{ Hz}, \text{CH}_2(3')), 2.41\text{--}2.33 (m, 2 \text{ H}, \text{CH}_2(2'))$ ; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 156.6 (s, \text{C}(2)), 155.9 (s, \text{C}(9)), 140.0 (s, \text{C}(5a)), 133.9 (s, \text{C}(6)), 127.2 (d, \text{CH}(8)), 126.4 (d, \text{CH}(4)), 123.5 (d, \text{CH}(3)), 120.6 (d, \text{CH}(5)), 117.3 (d, \text{CH}(7)), 112.1 (s, \text{C}(1a)), 109.6 (s, \text{C}(8a)), 56.1 (q, \text{OMe}), 49.6 (t, \text{CH}_2(1')), 32.3 (t, \text{CH}_2(2')), 3.9 (t, \text{CH}_2(3'))$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 298 \text{ nm} (4.55)$ ; MS (ESI, MeOH):  $m/z = 427.1 (100\% [\text{M}({}^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+), 429.1 (33\% [\text{M}({}^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+)$ .

#### 4.11.7 6-Chlor-N-(4-iodbutyl)-2-methoxyacridin-9-amin (92)

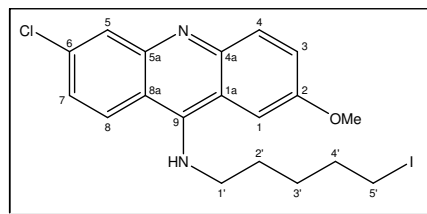
Verbindung **92** (4.8 g, 75%) wird aus **88** (4.8 g, 14.5 mmol) nach Methode 4.2.24 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 194-195 °C (Zers.);  $R_F = 0.44$  (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):  $\nu = 2936s, 1626s, 1588s, 1537m, 1496m, 1484m, 1462m, 1366w, 1289w, 1266m, 1246m, 1173w,$



$1032m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8.47$  (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.5$  Hz, CH(8)), 7.83-7.72 (*m*, 3 H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7.65 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(3)), 7.50 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.1$  Hz, CH(7)), 4.16 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 6.2$  Hz,  $\text{CH}_2(1')$ ), 4.00 (*s*, 3 H, OMe), 3.28 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2(4')$ ), 2.13-2.03 (*m*, 2 H,  $\text{CH}_2(2')$ ), 2.00-1.93 (*m*, 2 H,  $\text{CH}_2(3')$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 156.6$  (*s*, C(2)), 156.3 (*s*, C(9)), 140.4 (*s*, C(5a)), 139.6 (*s*, C(4a)), 133.1 (*s*, C(6)), 127.6 (*d*, CH(8)), 126.9 (*d*, CH(4)), 123.9 (*d*, CH(3)), 121.0 (*d*, CH(5)), 117.7 (*d*, CH(7)), 56.1 (*q*, OMe), 48.3 (*t*,  $\text{CH}_2(1')$ ), 30.9 (*t*,  $\text{CH}_2(3')$ ), 30.6 (*t*,  $\text{CH}_2(2')$ ), 8.7 (*t*,  $\text{CH}_2(4')$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 298 nm (4.55); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 441.1$  (100%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 443.1 (34%  $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ).

#### 4.11.8 6-Chlor-N-(5-iodpentyl)-2-methoxyacridin-9-amin (93)

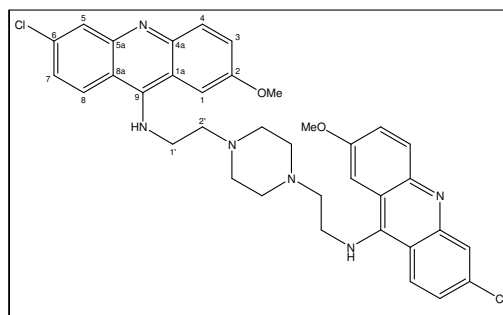
Verbindung **93** (6.1 g, 82%) wird aus **89** (5.7 g, 16.5 mmol) nach Methode 4.2.24 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 183-184 °C;  $R_F = 0.43$  (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):  $\nu = 2934m,$



$1628s, 1586s, 1559m, 1523m, 1498m, 1454m, 1360w,$   $1247s, 1170s, 1049s \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8.47$  (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(8)), 7.79 (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H} = 2.1$  Hz, CH(5)), 7.78 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(4)), 7.76 (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(1)), 7.68 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(3)), 7.52 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.1$  Hz, CH(7)), 4.06 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2(1')$ ), 3.95 (*s*, 3 H, OMe), 3.25 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2(5')$ ), 1.93-1.84 (*m*, 2 H,  $\text{CH}_2(2')$ ), 1.84-1.74 (*m*, 2 H,  $\text{CH}_2(4')$ ), 1.49-1.41 (*m*, 2 H,  $\text{CH}_2(3')$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 156.1$  (*s*, C(2)), 139.2 (*s*, C(5a)), 138.9 (*s*, C(4a)), 134.2 (*s*, C(6)), 127.0 (*d*, CH(4)), 123.3 (*d*, CH(3)), 120.4 (*d*, CH(5)), 117.1 (*d*, CH(7)), 113.8 (*s*, C(1a)), 110.0 (*s*, C(8a)), 56.2 (*q*, OMe), 48.9 (*t*,  $\text{CH}_2(1')$ ), 32.2 (*t*,  $\text{CH}_2(4')$ ), 27.8 (*t*,  $\text{CH}_2(2')$ ), 27.0 (*t*,  $\text{CH}_2(3')$ ), 8.6 (*t*,  $\text{CH}_2(5')$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 300 nm (4.63); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 455.0$  (100%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 457.0 (32%  $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ).

#### 4.11.9 1,4-Bis-{2-[(6-chlor-2-methoxyacridin-9-yl)amino]ethyl}piperazin (94)

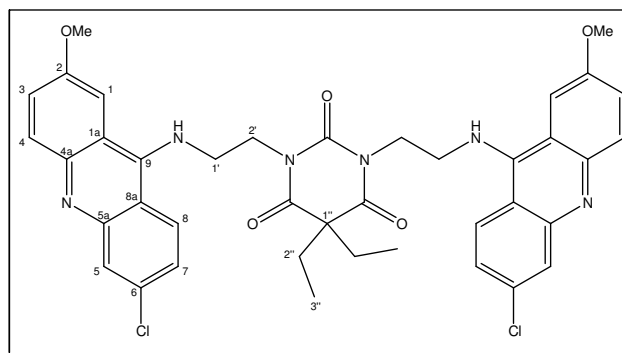
Verbindung **94** (0.1 g, 30%) wird aus **90** (0.50 g, 1.21 mmol) nach Methode 4.2.25 als gelber Feststoff erhalten. M.p. >250 °C (Zers.);  $R_F$  = 0.17 (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):  $\nu$  = 3345 $br$ , 2935 $m$ , 2823 $m$ , 1631 $s$ , 1606 $m$ , 1560 $s$ , 1524 $s$ , 1506 $m$ , 1462 $m$ , 1435 $m$ , 1338 $w$ , 1300 $w$ , 1237 $s$ , 1164 $m$ , 1078 $m$ , 1036 $m$   $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR



(500 MHz, DMSO- $d_6$ +D $_2$ SO $_4$ , 120°C):  $\delta$  = 8.52 ( $d$ , 2 H,  $^3J_{H,H}$  = 9.1 Hz, CH(8)), 7.99 ( $d$ , 2 H,  $^4J_{H,H}$  = 2.1 Hz, CH(5)), 7.94 ( $d$ , 2 H,  $^3J_{H,H}$  = 9.1 Hz, CH(4)), 7.86 ( $d$ , 2 H,  $^4J_{H,H}$  = 2.5 Hz, CH(1)), 7.68 ( $dd$ , 2 H,  $^3J_{H,H}$  = 9.1 Hz,  $^4J_{H,H}$  = 2.5 Hz, CH(3)), 7.52 ( $dd$ , 2 H,  $^3J_{H,H}$  = 9.1 Hz,  $^4J_{H,H}$  = 2.1 Hz, CH(2)), 4.49 ( $t$ , 4 H,  $^3J_{H,H}$  = 6.4 Hz, CH $_2$ (1')), 4.00 ( $s$ , 6 H, OMe), 3.59 ( $t$ , 4 H,  $^3J_{H,H}$  = 6.4 Hz, CH $_2$ (2')), 3.41 ( $s$ , 8 H, Piperazin); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 238 nm (4.66); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 328.1 (100% [M(2x $^{35}Cl$ )+2H] $^{2+}$ ), 329.1 (62% [M( $^{35}Cl$ , $^{37}Cl$ )+2H] $^{2+}$ ), 330.1 (14% [M(2x $^{37}Cl$ )+2H] $^{2+}$ ), 655.2 (100% [M(2x $^{35}Cl$ )+H] $^+$ ), 657.2 (64% [M( $^{35}Cl$ , $^{37}Cl$ )+H] $^+$ ), 659.2 (15% [M(2x $^{37}Cl$ )+H] $^+$ ).

#### 4.11.10 1,3-Bis-{5-[(6-chloro-2-methoxyacridin-9-yl)amino]pentyl}-5,5-diethylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (95)

Verbindung **95** (0.2 g, 55%) wird aus **90** (0.50 g, 1.21 mmol) nach Methode 4.2.26 als gelber Feststoff erhalten. M.p. >250 °C (Zers.);  $R_F$  = 0.38 (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):  $\nu$  = 2926 $m$ , 1676 $s$ , 1632 $s$ , 1564 $m$ , 1437 $s$ , 1077 $s$   $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-

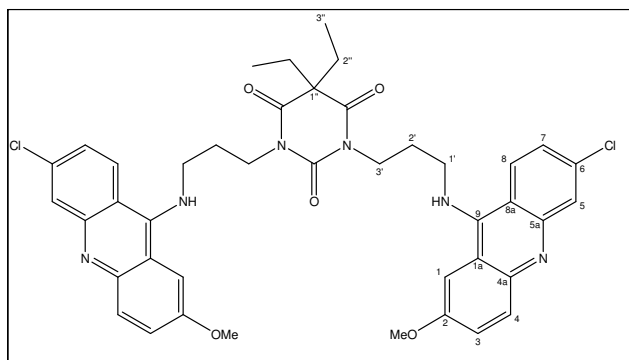


$d_6$ ):  $\delta$  = 8.29 ( $d$ , 2 H,  $^3J_{H,H}$  = 9.1 Hz, CH(8)), 7.86 ( $d$ , 2 H,  $^4J_{H,H}$  = 2.1 Hz, CH(5)), 7.81 ( $d$ , 2 H,  $^3J_{H,H}$  = 9.1 Hz, CH(4)), 7.53 ( $d$ , 2 H,  $^4J_{H,H}$  = 2.5 Hz, CH(1)), 7.36 ( $dd$ , 2 H,  $^3J_{H,H}$  = 9.1 Hz,  $^4J_{H,H}$  = 2.5 Hz, CH(3)), 7.26 ( $dd$ , 2 H,  $^3J_{H,H}$  = 9.1 Hz,  $^4J_{H,H}$  = 2.1 Hz, CH(7)), 4.09 ( $t$ , 4 H,  $^3J_{H,H}$  = 5.4 Hz, CH $_2$ (2')), 3.89 ( $s$ , 6 H, OMe), 3.82 ( $t$ , 4 H,  $^3J_{H,H}$  = 5.4 Hz, CH $_2$ (1')), 1.59 ( $q$ , 4 H,  $^3J_{H,H}$  = 7.1 Hz, CH $_2$ (2'')), 0.35 ( $t$ , 6 H,  $^3J_{H,H}$  = 7.1 Hz, CH $_3$ (3''));  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 170.7 ( $s$ , C=O), 155.1 ( $s$ , C(2)), 150.1 ( $s$ , C=O), 149.3 ( $s$ , C(9)), 147.9 ( $s$ , C(5a)), 145.8 ( $s$ , C(4a)), 133.1 ( $s$ , C(6)), 130.6 ( $d$ , CH(8)), 127.0 ( $d$ , CH(4)), 126.1 ( $d$ , CH(3)),

124.1 (*d*, CH(5)), 122.6 (*d*, CH(7)), 116.9 (*s*, C(1a)), 114.3 (*s*, C(8a)), 100.0 (*d*, CH(1)), 59.8 (*s*, C(1'')), 55.5 (*q*, OMe), 46.6 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')), 41.9 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 31.2 (*t*, CH<sub>2</sub>(2'')), 8.6 (*q*, CH<sub>3</sub>(3'')); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 239 nm (4.49); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 377.1 (70% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 378.1 (44% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 379.1 (10% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 753.2 (100% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 755.2 (63% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 757.2 (13% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).

#### 4.11.11 1,3-Bis-{3-[(6-chlor-2-methoxyacridin-9-yl)amino]propyl}-5,5-diethylpyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (96)

Verbindung **96** (0.19 g, 53%) wird aus **91** (0.50 g, 1.17 mmol) nach Methode 4.2.26 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 132-133 °C;  $R_F$  = 0.07 (Dichlormethan/Methanol, 95:5); IR (KBr):  $\nu$  = 2969*m*, 1744*w*, 1677*s*, 1632*s*, 1566*s*, 1524*s*, 1440*s*, 1417*s*, 1349*m*,



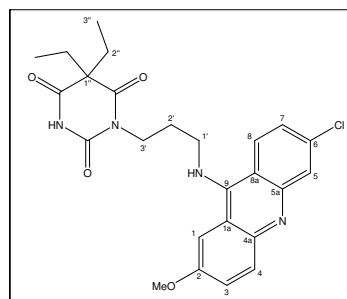
1316*m*, 1239*s*, 1200*m*, 1165*w*, 1093*w*, 1034*m* cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.24 (*d*, 2 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, CH(8)), 7.90-7.74 (*m*, 4 H, CH(4+5)), 7.57 (*d*, 2 H, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(1)), 7.39 (*dd*, 2 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(3)), 7.27 (*dd*, 2 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, CH(7)), 3.90 (*s*, 6 H, OMe), 3.85 (*t*, 4 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>(3')), 3.71 (*t*, 4 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>(1')), 1.98-1.90 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2')), 1.77 (*q*, 4 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>(2'')), 0.53 (*t*, 6 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>(3'')); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 171.3 (*s*, C=O), 155.5 (*s*, C(2)), 152.2 (*s*, C(9)), 150.8 (*s*, C=O), 142.3 (*s*, C(5a)), 138.8 (*s*, C(4a)), 133.4 (*s*, C(6)), 126.2 (*d*, CH(8)), 126.0 (*d*, CH(4)), 123.3 (*d*, CH(3)), 123.0 (*d*, CH(5)), 120.8 (*d*, CH(7)), 117.0 (*s*, C(1a)), 114.5 (*s*, C(8a)), 100.0 (*d*, CH(1)), 56.9 (*s*, C(1'')), 55.4 (*q*, OMe), 47.2 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 42.7 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 31.4 (*t*, CH<sub>2</sub>(2'')), 29.2 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')), 9.5 (*q*, CH<sub>3</sub>(3'')); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 284 nm (4.74); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 391.2 (50% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 392.2 (31% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 393.2 (7% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 781.3 (100% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 783.3 (62% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 785.3 (14% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).



#### 4.11.12 1-{3-[(6-Chlor-2-methoxyacridin-9-yl)amino]propyl}-5,5-diethylpyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (97)

Verbindung **97** (0.07 g, 32%) wird als Nebenprodukt aus **91** (0.50 g, 1.17 mmol) nach Methode 4.2.26 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 129-130 °C;  $R_F = 0.48$

(Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):  $\nu = 2969m, 1768m, 1712s, 1674s, 1629m, 1587m, 1525m, 1498w, 1421s, 1377s, 1324s, 1239m, 1171w, 1085w, 1032w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400

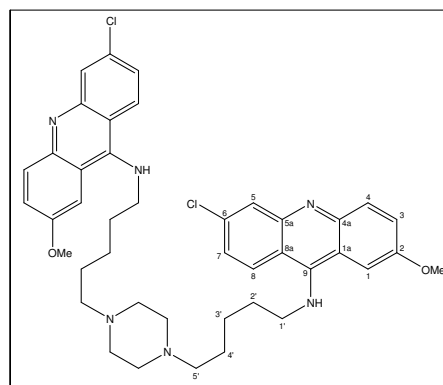


MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.31$  (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(8)), 7.88-7.78 (*m*, 2 H, CH(4+5)), 7.60 (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(1)), 7.42 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(3)), 7.32 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.1$  Hz, CH(7)), 3.94 (*s*, 3 H, OMe), 3.85 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>(3')), 3.76 (*t*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>(1')), 2.02-1.95 (*m*, 2 H, CH<sub>2</sub>(2')), 1.79 (*q*, 4 H,  $^3J_{H,H} = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>(2'')), 0.63 (*t*, 6 H,  $^3J_{H,H} = 7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>(3'));  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 171.9$  (*s*, C=O), 171.2 (*s*, C=O), 155.5 (*s*, C(2)), 154.0 (*s*, C(9)), 149.5 (*s*, C=O), 142.2 (*s*, C(5a)), 138.9 (*s*, C(4a)), 133.4 (*s*, C(6)), 126.2 (*d*, CH(8)), 126.0 (*d*, CH(4)), 123.3 (*d*, CH(3)), 122.8 (*d*, CH(5)), 120.9 (*d*, CH(7)), 117.2 (*s*, C(1a)), 114.3 (*s*, C(8a)), 100.1 (*d*, CH(1)), 56.7 (*s*, C(1'')), 55.8 (*q*, OMe), 46.8 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 42.5 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 31.3 (*t*, CH<sub>2</sub>(2'')), 28.3 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')), 9.0 (*q*, CH<sub>3</sub>(3')); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 292 nm (4.29); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 483.2$  (100% [M( $^{35}\text{Cl}$ )+H] $^+$ ), 485.2 (33% [M( $^{37}\text{Cl}$ )+H] $^+$ ).

#### 4.11.13 1,4-Bis-{5-[(6-chloro-2-methoxyacridin-9-yl)amino]pentyl}piperazin (98)

Verbindung **98** (0.13 g, 40%) wird aus **93** (0.5 g, 1.1 mmol) nach Methode 4.2.25 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 110-111 °C;  $R_F = 0.43$

(Dichlormethan/Methanol, 8:2); IR (KBr):  $\nu = 2937m, 1626s, 1462m, 1244m, 1094s$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.46$  (*d*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(8)), 7.85-7.82 (*m*, 4 H, CH(4+5)), 7.80 (*d*, 1 H,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(1)), 7.62 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(3)), 7.46 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.1$  Hz, CH(7)), 4.06-3.88 (*br*, 16 H, CH<sub>2</sub>(1'+5')+Piperazin), 3.96 (*s*, 6 H, OMe), 1.89-1.80 (*br*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2')), 1.59-1.34 (*br*, 4 H, CH<sub>2</sub>(3'+4'));  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 156.1$  (*s*, C(2)), 154.9 (*s*, C(9)), 144.1 (*s*, C(5a)), 142.2 (*s*, C(4a)), 138.0 (*s*, C(6)), 128.7 (*d*, CH(8)), 126.7 (*d*, CH(4)), 123.7 (*d*, CH(5)),

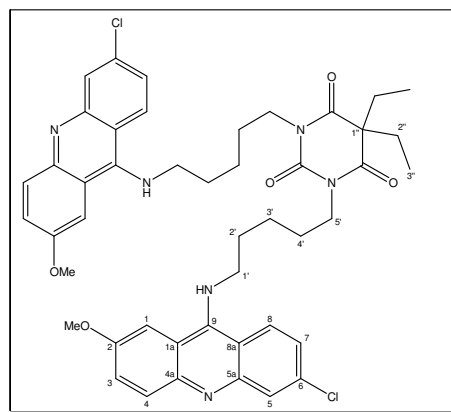


128

115.4 (*s*, C(1a)), 111.9 (*s*, C(8a)), 103.6 (*d*, CH(1)), 56.7 (*q*, OMe), 53.0 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 50.7 (*t*, CH<sub>2</sub>(5')), 49.4 (*t*, Piperazin), 29.7 (*t*, CH<sub>2</sub>(4')), 24.5 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')), 24.3 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 238 nm (4.64); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 370.2 (100% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 371.2 (62% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 372.2 (14% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 739.3 (20% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 741.3 (12% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).

#### 4.11.14 1,3-Bis-{5-[(6-chlor-2-methoxyacridin-9-yl)amino]pentyl}-5,5-diethylpyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (99)

Verbindung **99** (0.32 g, 90%) wird aus **93** (0.5 g, 1.1 mmol) nach Methode 4.2.26 als gelber Feststoff erhalten.  $R_F$  = 0.09 (Dichlormethan/Methanol, 95:5); IR (KBr):  $\nu$  = 2928*m*, 1678*s*, 1628*s*, 1586*s*, 1560*s*, 1499*m*, 1440*m*, 1411*m*, 1244*m*, 1089*w*, 1030*w* cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.36 (*d*, 2 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, CH(8)), 7.75 (*d*, 2 H, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, CH(5)), 7.74 (*d*, 2 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, CH(4)), 7.71 (*d*, 2 H, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.5



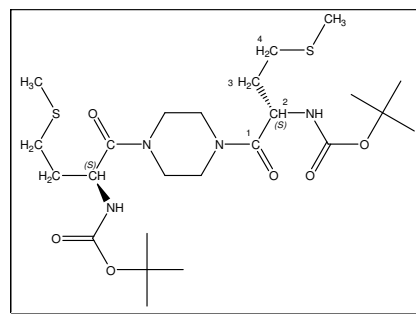
Hz, CH(1)), 7.54 (*dd*, 2 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(3)), 7.38 (*dd*, 2 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, CH(7)), 3.89 (*s*, 6 H, OMe), 3.87 (*t*, 2 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>(5')), 3.71 (*t*, 4 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>(1')), 1.83-1.73 (*m*, 8 H, CH<sub>2</sub>(4'+2'')), 1.50-1.43 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2'')), 1.33-1.27 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(3'')), 0.53 (*t*, 6 H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>(3''')); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 170.7 (*s*, C=O), 155.3 (*s*, C(2)), 153.4 (*s*, C(9)), 150.0 (*s*, C=O), 143.0 (*s*, C(5a)), 138.8 (*s*, C(4a)), 136.5 (*s*, C(6)), 127.6 (*d*, CH(8)), 125.6 (*d*, CH(4)), 124.4 (*d*, CH(3)), 122.8 (*d*, CH(5)), 121.0 (*d*, CH(7)), 115.1 (*s*, C(1a)), 111.7 (*s*, C(8a)), 102.5 (*d*, CH(1)), 56.9 (*s*, C(1'')), 55.8 (*q*, OMe), 48.7 (*t*, CH<sub>2</sub>(5')), 41.0 (*t*, CH<sub>2</sub>(1')), 32.0 (*t*, CH<sub>2</sub>(2'')), 29.0 (*t*, CH<sub>2</sub>(3'')), 27.0 (*t*, CH<sub>2</sub>(4')), 23.4 (*t*, CH<sub>2</sub>(2'')), 8.9 (*q*, CH<sub>3</sub>(3'')); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 283 nm (4.67); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 419.4 (100% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 420.4 (61% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 421.4 (13% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 837.3 (30% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 839.3 (18% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).



## 4.12 Synthese der Bis-Acridine mit Peptidspacern

### 4.12.1 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]-L-methionyl}piperazin (100)

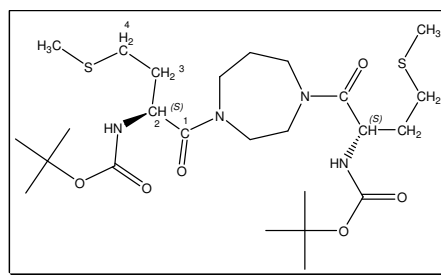
Verbindung **100** (1.5 g, 60%) wird aus Boc-L-methionin (2.50 g, 10.00 mmol) und Piperazin (0.39 g, 4.55 mmol) nach Methode 4.2.22 als farbloser Feststoff erhalten. M.p. 156-157 °C;  $[\alpha]_D = -17.8^\circ$  (c = 4.6, Chloroform);  $R_F = 0.76$  (Hexan/Ethylacetat, 1:1); IR (KBr):  $\nu = 3336s$ , 2976m, 2918m, 1695s, 1646s, 1508m, 1437s, 1388w,



1364m, 1338w, 1285m, 1232m, 1170s, 1051m, 1026w, 1010m  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.30$  (d, 2 H,  $^3J_{H,H} = 8.7$  Hz, NH), 4.80-4.72 (m, 2 H, CH(2)), 3.90-3.30 (m, 8 H, Piperazin), 2.58-2.44 (m, 4 H,  $\text{CH}_2(4)$ ), 2.08 (s, 6 H, SMe), 1.92-1.85 (m, 2 H,  $\text{CH}_a(3)$ ), 1.84-1.74 (m, 2 H,  $\text{CH}_b(3)$ ), 1.40 (s, 18 H,  $^t\text{Bu}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.9$  (s, C=O), 155.0 (s, C=O), 78.0 (s,  $^t\text{Bu}$ ), 49.1 (d, CH(2)), 42.7 (t, Piperazin), 42.4 (t, Piperazin), 40.6 (t, Piperazin), 40.4 (t, Piperazin), 31.3 (t,  $\text{CH}_2(3)$ ), 29.6 (t,  $\text{CH}_2(4)$ ), 28.0 (q,  $^t\text{Bu}$ ), 14.4 (q, SMe); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 221 nm (4.40); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 549.1$  (40%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 571.1 (100%  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

### 4.12.2 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]-L-methionyl}homopiperazin (101)

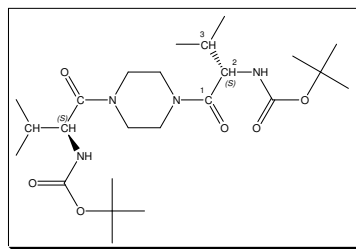
Verbindung **101** (1.3 g, 45%) wird aus Boc-L-methionin (3.0 g, 11.3 mmol) und Homopiperazin (0.52 g, 5.20 mmol) nach Methode 4.2.22 als farbloser Feststoff erhalten. M.p. 120-121 °C;  $[\alpha]_D = -1.2^\circ$  (c = 3.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_F = 0.50$  (Ethylacetat/Hexan, 7:3); IR (KBr):  $\nu = 3278m$ , 2978m, 2919m, 1700s, 1638s,



1521s, 1437s, 1389m, 1366s, 1288m, 1253s, 1167s, 1091w, 1046m, 1024w  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.35$ -5.27 (m, 2 H, NH), 4.75-4.58 (m, 2 H, CH(2)), 4.00-3.18 (m, 8 H, Homopiperazin), 2.54-2.47 (m, 4 H,  $\text{CH}_2(4)$ ), 2.08-2.06 (m, 6 H, SCH<sub>3</sub>), 2.05-1.70 (m, 6 H, Homopiperazin+CH<sub>2</sub>(3)), 1.40 (s, 18 H,  $^t\text{Bu}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.2$ , 172.0, 155.7, 155.4, 79.8, 79.7, 49.4, 49.3, 48.6, 48.1, 48.0, 47.6, 47.4, 47.1, 46.2, 45.9, 45.1, 44.8, 33.0, 32.6, 32.4, 30.3, 30.2, 28.3, 15.7, 15.6, 15.5; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 221 nm (4.36); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 463.1$  (10%  $[(\text{M}+\text{H})\text{-Boc}]^+$ ), 563.1 (50%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 585.1 (100%  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

#### 4.12.3 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]-L-valinyl}piperazin (102)

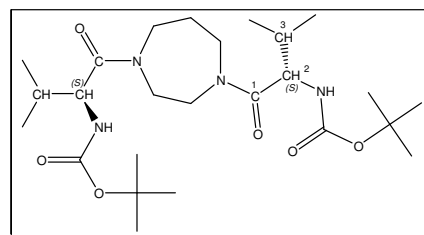
Verbindung **102** (1.2 g, 61%) wird aus Boc-L-valin (2.0 g, 9.2 mmol) und Piperazin (0.35 g, 4.10 mmol) nach Methode 4.2.22 als farbloser Feststoff erhalten. M.p. 75-76 °C;  $R_F = 0.10$  (Hexan/Ethylacetat, 3:1);  $[\alpha]_D = +43.9^\circ$  ( $c = 4.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr):  $\nu = 3328br, 2975m, 2933s, 1710s, 1643s, 1522m,$



$1437s, 1392m, 1367m, 1313m, 1283m, 1245m, 1220m, 1172s, 1090w, 1043w, 1015m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.29$  ( $d$ , 2 H,  $^3J_{H,H} = 8.7$  Hz, NH), 4.45-4.35 ( $m$ , 2 H, CH(2)), 3.90-3.30 ( $m$ , 8 H, Piperazin), 1.95-1.85 ( $m$ , 2 H, CH(3)), 1.41 ( $s$ , 18 H,  $^t\text{Bu}$ ), 0.94 ( $d$ , 6 H,  $^3J_{H,H} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 ( $d$ , 6 H,  $^3J_{H,H} = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.0$  ( $s$ , C=O), 155.9 ( $s$ , C=O), 79.7 ( $s$ ,  $^t\text{Bu}$ ), 54.8 ( $d$ , CH(2)), 46.0 ( $t$ , Piperazin), 45.5 ( $t$ , Piperazin), 42.2 ( $t$ , Piperazin), 41.9 ( $t$ , Piperazin), 31.5 ( $d$ , CH(3)), 28.3 ( $q$ ,  $^t\text{Bu}$ ), 19.6 ( $d$ ,  $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $d$ ,  $\text{CH}_3$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 223$  nm (4.36); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 385.1$  (30% [(M+H)-BOC] $^+$ ), 485.1 (50% [M+H] $^+$ ), 507.2 (100% [M+Na] $^+$ ).

#### 4.12.4 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]-L-valinyl}homopiperazin (103)

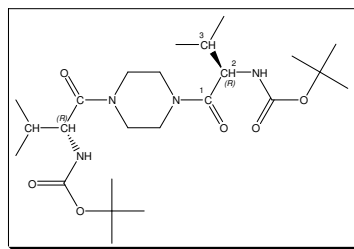
Verbindung **103** (1.6 g, 58%) wird aus Boc-L-valin (3.0 g, 13.8 mmol) und Homopiperazin (0.56 g, 5.60 mmol) nach Methode 4.2.22 als amorpher farbloser Feststoff erhalten.  $R_F = 0.55$  (Ethylacetat/Hexan, 7:3);  $[\alpha]_D = +11.4^\circ$  ( $c = 4.0$ , MeOH); IR (KBr):  $\nu = 3325br,$



$2976s, 2934s, 1709s, 1639s, 1522s, 1453s, 1392m, 1367s, 1288m, 1245s, 1212m, 1173s, 1087w, 1043w, 1015m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.20$ -5.10 ( $m$ , 2 H, NH), 4.33-4.24 ( $m$ , 2 H, CH(2)), 4.06-3.30 ( $m$ , 8 H, Homopiperazin), 1.95-1.85 ( $m$ , 2 H, CH(3)), 1.80-1.63 ( $m$ , 2 H, Homopiperazin), 1.39 ( $s$ , 18 H,  $^t\text{Bu}$ ), 0.92-0.88 ( $m$ , 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 ( $d$ , 6 H,  $^3J_{H,H} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.2, 172.0, 171.8, 156.0, 155.7, 155.5, 79.7, 79.6, 55.4, 55.3, 48.4, 48.3, 47.6, 47.1, 46.6, 45.9, 44.8, 32.0, 31.5, 28.5, 19.8, 19.7, 17.8, 17.6$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 223$  nm (4.26); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 399.1$  (30% [(M+H)-BOC] $^+$ ), 499.1 (70% [M+H] $^+$ ), 521.2 (100% [M+Na] $^+$ ).

#### 4.12.5 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]-D-valinyl}piperazin (104)

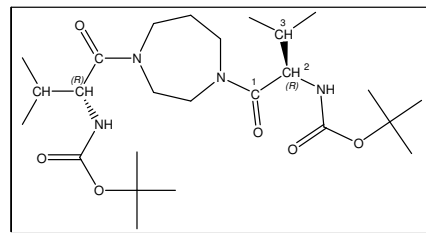
Verbindung **104** (1.3 g, 65%) wird aus Boc-D-valin (2.0 g, 9.2 mmol) und Piperazin (0.35 g, 4.10 mmol) nach Methode 4.2.22 als farbloser Feststoff erhalten. M.p. 75-76 °C;  $R_F = 0.10$  (Hexan/Ethylacetat, 3:1);  $[\alpha]_D = -42.4^\circ$  ( $c = 4.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr):  $\nu = 3328br, 2975m, 2933s, 1710s, 1643s, 1522m,$



$1437s, 1392m, 1367m, 1313m, 1283m, 1245m, 1220m, 1172s, 1090w, 1043w, 1015m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.55$  ( $d, 2 \text{ H}, ^3J_{H,H} = 8.7 \text{ Hz}, \text{NH}$ ),  $4.45\text{-}4.35$  ( $m, 2 \text{ H}, \text{CH}(2)$ ),  $3.90\text{-}3.30$  ( $m, 8 \text{ H}, \text{Piperazin}$ ),  $1.95\text{-}1.85$  ( $m, 2 \text{ H}, \text{CH}(3)$ ),  $1.41$  ( $s, 18 \text{ H}, \text{}^t\text{Bu}$ ),  $0.94$  ( $d, 6 \text{ H}, ^3J_{H,H} = 6.6 \text{ Hz}, \text{CH}_3$ ),  $0.88$  ( $d, 6 \text{ H}, ^3J_{H,H} = 7.1 \text{ Hz}, \text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.0$  ( $s, \text{C=O}$ ),  $155.9$  ( $s, \text{C=O}$ ),  $79.7$  ( $s, \text{}^t\text{Bu}$ ),  $54.8$  ( $d, \text{CH}(2)$ ),  $46.0$  ( $t, \text{Piperazin}$ ),  $45.5$  ( $t, \text{Piperazin}$ ),  $42.2$  ( $t, \text{Piperazin}$ ),  $41.9$  ( $t, \text{Piperazin}$ ),  $31.5$  ( $d, \text{CH}(3)$ ),  $28.3$  ( $q, \text{}^t\text{Bu}$ ),  $19.6$  ( $d, \text{CH}_3$ ),  $14.2$  ( $d, \text{CH}_3$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 223 \text{ nm} (4.36)$ ; MS (ESI, MeOH):  $m/z = 385.1$  (30%  $[(\text{M}+\text{H})\text{-BOC}]^+$ ),  $485.1$  (50%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ),  $507.2$  (100%  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

#### 4.12.6 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]-D-valinyl}homopiperazin (105)

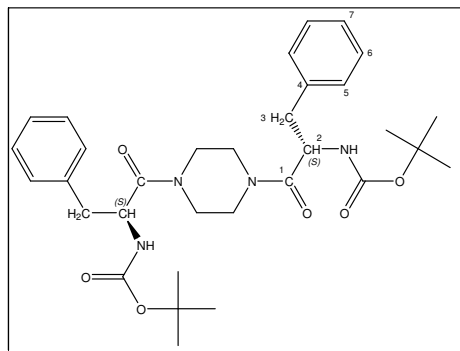
Verbindung **105** (1.4 g, 63%) wird aus Boc-D-valin (2.4 g, 11.0 mmol) und Homopiperazin (0.45 g, 4.50 mmol) nach Methode 4.2.22 als amorpher farbloser Feststoff erhalten.  $R_F = 0.55$  (Ethylacetat/Hexan, 7:3);  $[\alpha]_D = -17.6^\circ$  ( $c = 4.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr):  $\nu = 3325br,$



$2976s, 2934s, 1709s, 1639s, 1522s, 1453s, 1392m, 1367s, 1288m, 1245s, 1212m, 1173s, 1087w, 1043w, 1015m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.20\text{-}5.10$  ( $m, 2 \text{ H}, \text{NH}$ ),  $4.33\text{-}4.24$  ( $m, 2 \text{ H}, \text{CH}(2)$ ),  $4.06\text{-}3.30$  ( $m, 8 \text{ H}, \text{Homopiperazin}$ ),  $1.95\text{-}1.85$  ( $m, 2 \text{ H}, \text{CH}(3)$ ),  $1.80\text{-}1.63$  ( $m, 2 \text{ H}, \text{Homopiperazin}$ ),  $1.39$  ( $s, 18 \text{ H}, \text{}^t\text{Bu}$ ),  $0.92\text{-}0.88$  ( $m, 6 \text{ H}, \text{CH}_3$ ),  $0.86$  ( $d, 6 \text{ H}, ^3J_{H,H} = 6.6 \text{ Hz}, \text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.2, 172.0, 171.8, 156.0, 155.7, 155.5, 79.7, 79.6, 55.4, 55.3, 48.4, 48.3, 47.6, 47.1, 46.6, 45.9, 44.8, 32.0, 31.5, 28.5, 19.8, 19.7, 17.8, 17.6$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 223 \text{ nm} (4.26)$ ; MS (ESI, MeOH):  $m/z = 399.1$  (30%  $[(\text{M}+\text{H})\text{-BOC}]^+$ ),  $499.1$  (100%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ),  $521.2$  (50%  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

#### 4.12.7 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]-L-phenylalanyl}piperazin (106)

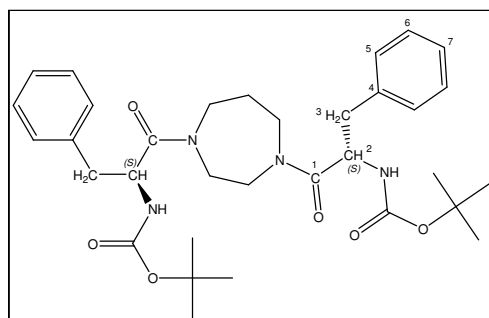
Verbindung **106** (1.3 g, 45%) wird aus Boc-L-phenylalanin (3.0 g, 11.3 mmol) und Piperazin (0.44 g, 5.10 mmol) nach Methode 4.2.22 als amorpher farbloser Feststoff erhalten.  $[\alpha]_D = +7.5^\circ$  ( $c = 3.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_F = 0.50$  (Hexan/Ethylacetat, 1:1); IR (KBr):  $\nu = 3322m$ ,  $2978m$ ,  $2930m$ ,  $1710s$ ,  $1637s$ ,  $1496m$ ,  $1455s$ ,  $1392w$ ,  $1366m$ ,  $1247m$ ,  $1169s$ ,  $1012m$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$



NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.29$ - $7.09$  ( $m$ , 10 H, Ph),  $5.32$  ( $br$ , 2 H, NH),  $4.80$ - $4.60$  ( $m$ , 2 H, CH(2)),  $3.60$ - $3.00$  ( $m$ , 8 H, Piperazin),  $2.90$ - $2.83$  ( $m$ , 2 H,  $\text{CH}_a$ (3)),  $2.76$ - $2.66$  ( $m$ , 2 H,  $\text{CH}_b$ (3)),  $1.41$  ( $s$ , 9 H,  $^t\text{Bu}$ ),  $1.38$  ( $s$ , 9 H,  $^t\text{Bu}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.2$  ( $s$ , C=O),  $155.0$  ( $s$ , C=O),  $136.2$  ( $s$ , C(4)),  $129.4$  ( $d$ , CH(5)),  $128.6$  ( $d$ , CH(6)),  $127.0$  ( $d$ , CH(7)),  $79.9$  ( $s$ ,  $^t\text{Bu}$ ),  $51.0$  ( $d$ , CH(2)),  $45.0$  ( $t$ , Piperazin),  $44.8$  ( $t$ , Piperazin),  $41.3$  ( $t$ , Piperazin),  $40.3$  ( $t$ , Piperazin),  $33.8$  ( $t$ ,  $\text{CH}_2$ (3)),  $28.3$  ( $q$ ,  $^t\text{Bu}$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) =  $224$  nm ( $4.51$ ); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 581.1$  (70%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ),  $603.2$  (100%  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

#### 4.12.8 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]-L-phenylalanyl}-homopiperazin (107)

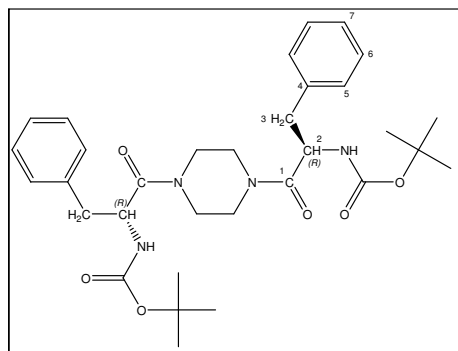
Verbindung **107** (1.3 g, 44%) wird aus Boc-L-phenylalanin (3.0 g, 11.3 mmol) und Homopiperazin (0.51 g, 5.10 mmol) nach Methode 4.2.22 als farbloses Öl erhalten.  $[\alpha]_D = +0.8^\circ$  ( $c = 3.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_F = 0.69$  (Ethylacetat/Hexan, 7:3); IR (KBr):  $\nu = 3322br$ ,  $2978m$ ,  $2931m$ ,  $2852m$ ,  $1708s$ ,  $1633s$ ,  $1524m$ ,  $1494m$ ,  $1454m$ ,  $1392m$ ,  $1366m$ ,  $1287m$ ,



$1247m$ ,  $1169s$ ,  $1079w$ ,  $1048w$ ,  $1012w$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.24$ - $7.09$  ( $m$ , 10 H, Ph),  $5.24$ - $5.14$  ( $m$ , 2 H, NH),  $4.69$ - $4.54$  ( $m$ , 2 H, CH(2)),  $3.68$ - $2.52$  ( $m$ , 12 H,  $\text{CH}_2$ (3)+Homopiperazin),  $1.76$ - $1.53$  ( $m$ , 2 H, Homopiperazin),  $1.38$  ( $s$ , 18 H,  $^t\text{Bu}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.4$ ,  $171.0$ ,  $155.2$ ,  $154.9$ ,  $136.4$ ,  $136.3$ ,  $129.6$ ,  $128.4$ ,  $127.0$ ,  $79.9$ ,  $51.5$ ,  $51.3$ ,  $48.4$ ,  $48.2$ ,  $47.4$ ,  $47.1$ ,  $46.5$ ,  $46.3$ ,  $45.8$ ,  $44.7$ ,  $40.0$ ,  $39.7$ ,  $33.9$ ,  $28.3$ ,  $24.9$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) =  $213$  nm ( $4.65$ ); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 594.1$  (30%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ),  $617.2$  (100%  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

#### 4.12.9 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]-D-phenylalanyl}piperazin (108)

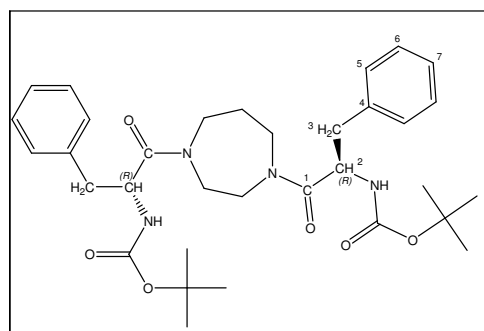
Verbindung **108** (1.5 g, 50%) wird aus Boc-D-phenylalanin (3.0 g, 11.3 mmol) und Piperazin (0.44 g, 5.10 mmol) nach Methode 4.2.22 als farbloses Öl erhalten.  $[\alpha]_D = -4.5^\circ$  ( $c = 4.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_F = 0.50$  (Hexan/Ethylacetat, 1:1); IR (KBr):  $\nu = 3280m, 2928m, 2850m, 1700s, 1636s, 1575m, 1539m, 1493m, 1448m, 1390w, 1366m, 1300m,$



$1246m, 1225s, 1170m, 1088w, 1046w, 1016m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.29-7.09$  ( $m$ , 10 H, Ph), 5.38 ( $br$ , 2 H, NH), 4.80-4.60 ( $m$ , 2 H, CH(2)), 3.60-3.00 ( $m$ , 8 H, Piperazin), 2.90-2.83 ( $m$ , 2 H,  $\text{CH}_a(3)$ ), 2.76-2.66 ( $m$ , 2 H,  $\text{CH}_b(3)$ ), 1.41 ( $s$ , 9 H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.38 ( $s$ , 9 H,  $^t\text{Bu}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.2$  ( $s$ , C=O), 155.0 ( $s$ , C=O), 136.2 ( $s$ , C(4)), 129.4 ( $d$ , CH(5)), 128.6 ( $d$ , CH(6)), 127.0 ( $d$ , CH(7)), 78.0 ( $s$ ,  $^t\text{Bu}$ ), 51.0 ( $d$ , CH(2)), 45.0 ( $t$ , Piperazin), 44.8 ( $t$ , Piperazin), 41.3 ( $t$ , Piperazin), 40.3 ( $t$ , Piperazin), 33.8 ( $t$ ,  $\text{CH}_2(3)$ ), 28.3 ( $q$ ,  $^t\text{Bu}$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 223 nm (4.34); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 581.1$  (30%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 603.2 (100%  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

#### 4.12.10 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]-D-phenylalanyl}-homopiperazin (109)

Verbindung **109** (1.3 g, 43%) wird aus Boc-D-phenylalanin (3.0 g, 11.3 mmol) und Homopiperazin (0.51 g, 5.10 mmol) nach Methode 4.2.22 als farbloses Öl erhalten.  $[\alpha]_D = -11.4^\circ$  ( $c = 3.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_F = 0.69$  (Ethylacetat/Hexan, 7:3); IR (KBr):  $\nu = 3322br, 2978m, 2931m, 2852m, 1708s, 1633s, 1524m, 1494m, 1454m, 1392m, 1366m, 1287m,$

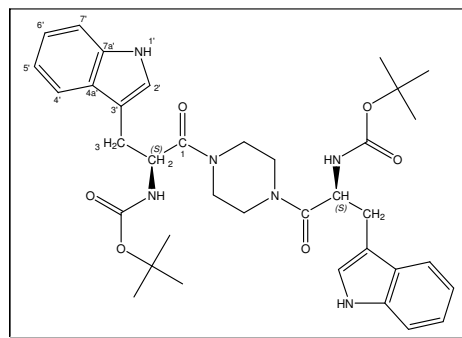


$1247m, 1169s, 1079w, 1048w, 1012w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.24-7.09$  ( $m$ , 10 H, Ph), 5.24-5.14 ( $m$ , 2 H, NH), 4.69-4.54 ( $m$ , 2 H, CH(2)), 3.68-2.52 ( $m$ , 12 H,  $\text{CH}_2(3)$ +Homopiperazin), 1.76-1.53 ( $m$ , 2 H, Homopiperazin), 1.38 ( $s$ , 18 H,  $^t\text{Bu}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.4, 171.0, 155.2, 154.9, 136.4, 136.3, 129.6, 128.4, 127.0, 79.9, 51.5, 51.3, 48.4, 48.2, 47.4, 47.1, 46.5, 46.3, 45.8, 44.7, 40.0, 39.7, 33.9, 28.3, 24.9$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 213 nm (4.64); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 594.1$  (20%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 617.2 (100%  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

#### 4.12.11 1,4-Bis-{N<sup>α</sup>-[(tert-butyloxy)carbonyl]-L-tryptophanyl}piperazin

(110)

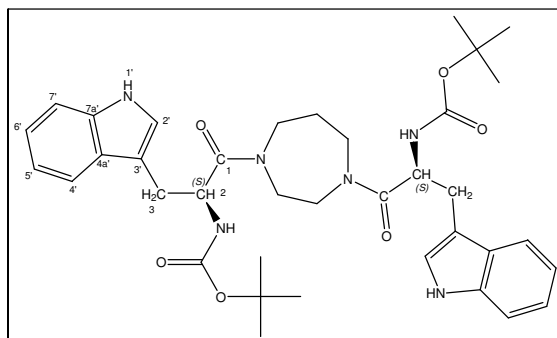
Verbindung **110** (1.38 g, 47%) wird aus Boc-L-tryptophan (3.00 g, 9.85 mmol) und Piperazin (0.38 g, 4.47 mmol) nach Methode 4.2.22 als amorpher farbloser Feststoff erhalten.  $R_F = 0.60$  (Ethylacetat);  $[\alpha]_D = +20.7^\circ$  ( $c = 4.6$ , MeOH); IR (KBr):  $\nu = 3328_{br}$ ,  $2977_m$ ,  $2928_s$ ,  $2852_w$ ,  $1700_s$ ,  $1636_s$ ,  $1506_m$ ,  $1457_s$ ,  $1392_m$ ,  $1366_m$ ,  $1242_m$ ,  $1167_m$ ,



$1099_w$ ,  $1050_w$ ,  $1010_w$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10.81$  (*br*, 4 H, NH), 7.46 (*d*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 7.5$  Hz, CH(4')), 7.31 (*dd*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 9.5, 8.3$  Hz, CH(6')), 7.10 (*s*, 2 H, CH(2')), 7.04-6.91 (*m*, 4 H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 4.60-4.50 (*m*, 2 H, CH(2)), 3.30-2.70 (*m*, 12 H, CH<sub>2</sub>(3)+Piperazin), 1.32 (*s*, 18 H,  $t\text{Bu}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 170.0$  (*s*, C=O), 154.7 (*s*, C=O), 135.8 (*s*, C(4a')), 127.1 (*s*, C(7a')), 123.6 (*d*, CH(2')), 120.7 (*d*, CH(5')), 118.1 (*d*, CH(7')), 118.0 (*d*, CH(6')), 111.1 (*d*, CH(4')), 109.6 (*s*, C(3')), 78.0 (*s*,  $t\text{Bu}$ ), 59.6 (*d*, CH(2)), 44.3 (*t*, Piperazin), 44.6 (*t*, Piperazin), 41.1 (*t*, Piperazin), 27.6 (*d*, CH<sub>2</sub>(3)), 28.1 (*q*,  $t\text{Bu}$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 237 nm (4.77); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 659.1$  (30%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 681.2 (100%  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

#### 4.12.12 1,4-Bis-{N<sup>α</sup>-[(tert-butyloxy)carbonyl]-L-tryptophanyl}-homopiperazin (111)

Verbindung **111** (1.90 g, 53%) wird aus Boc-L-tryptophan (4.0 g, 13.1 mmol) und Homopiperazin (0.53 g, 5.30 mmol) nach Methode 4.2.22 als amorpher farbloser Feststoff erhalten.  $R_F = 0.46$  (Ethylacetat);  $[\alpha]_D = +7.5^\circ$  ( $c = 4.1$ , CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr):  $\nu = 3323_{br}$ ,  $2978_m$ ,  $2929_m$ ,  $1707_s$ ,  $1634_s$ ,

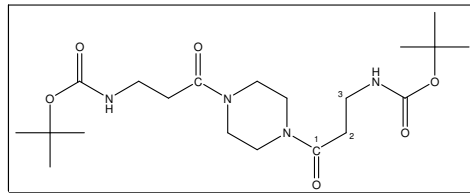


$1492_m$ ,  $1457_s$ ,  $1392_m$ ,  $1366_m$ ,  $1286_m$ ,  $1248_m$ ,  $1167_s$ ,  $1094_w$ ,  $1048_w$ ,  $1010_w$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.45$ -8.20 (*m*, 4 H, NH), 7.58-7.52 (*m*, 2 H, CH(4')), 7.33-7.25 (*m*, 2 H, CH(6')), 7.21-6.80 (*m*, 6 H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 4.80-4.56 (*m*, 2 H, CH(2)), 3.54-2.50 (*m*, 12 H, CH<sub>2</sub>(3)+Homopiperazin), 1.71-1.54 (*m*, 2 H, Homopiperazin), 1.40 (*s*, 18 H,  $t\text{Bu}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 172.1, 171.9, 171.1, 155.2, 155.1, 136.1, 136.0, 127.2, 123.0, 122.9, 122.1, 122.0, 119.5, 118.6, 111.2, 110.4, 79.8, 50.9, 50.6, 48.5, 48.1, 47.4, 47.2, 46.1, 45.5,

45.2, 44.2, 30.0, 29.7, 29.6, 25.6; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 237 nm (4.83); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 673.1 (60% [M+H]<sup>+</sup>), 695.2 (100% [M+Na]<sup>+</sup>).

#### 4.12.13 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]- $\beta$ -alanyl}piperazin (112)

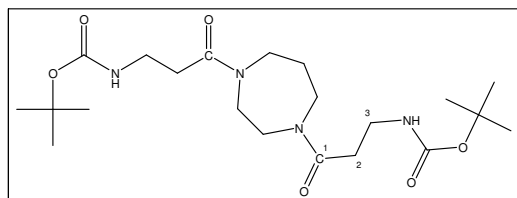
Verbindung **112** (1.2 g, 40%) wird aus Boc- $\beta$ -alanin (3.00 g, 15.86 mmol) und Piperazin (0.62 g, 7.20 mmol) nach Methode 4.2.22 durch Umkristallisation aus Methanol als farbloser Feststoff



erhalten. M.p. 147-148 °C; IR (KBr):  $\nu$  = 3345<sub>s</sub>, 2975<sub>m</sub>, 2932<sub>m</sub>, 2854<sub>m</sub>, 1702<sub>s</sub>, 1649<sub>s</sub>, 1528<sub>s</sub>, 1434<sub>s</sub>, 1405<sub>m</sub>, 1386<sub>w</sub>, 1364<sub>m</sub>, 1284<sub>m</sub>, 1248<sub>s</sub>, 1217<sub>s</sub>, 1178<sub>s</sub>, 1076<sub>m</sub>, 1030<sub>m</sub> cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.20 (*br*, 2 H, NH), 3.63-3.59 (*m*, 4 H, Piperazin), 3.45-3.39 (*m*, 8 H, CH<sub>2</sub>(3)+Piperazin), 2.54-2.47 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2)), 1.38 (*s*, 18 H, <sup>t</sup>Bu); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 170.3 (*s*, C=O), 170.1 (*s*, C=O), 155.9 (*s*, C=O), 79.2 (*s*, <sup>t</sup>Bu), 45.1 (*t*, Piperazin), 44.9 (*t*, Piperazin), 41.3 (*t*, Piperazin), 41.2 (*t*, Piperazin), 36.2 (*d*, CH<sub>2</sub>(3)), 36.1 (*d*, CH<sub>2</sub>(3)), 33.5 (*d*, CH<sub>2</sub>(2)), 33.4 (*d*, CH<sub>2</sub>(2)), 28.6 (*q*, <sup>t</sup>Bu); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 220 nm (4.32); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 429.1 (40% [M+H]<sup>+</sup>), 451.2 (100% [M+Na]<sup>+</sup>).

#### 4.12.14 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]- $\beta$ -alanyl}homopiperazin (113)

Verbindung **113** (2.3 g, 58%) wird aus Boc- $\beta$ -alanin (4.0 g, 21.1 mmol) und Homopiperazin (0.9 g, 9.0 mmol) nach Methode 4.2.22 als amorpher farbloser Feststoff erhalten. R<sub>F</sub> = 0.07



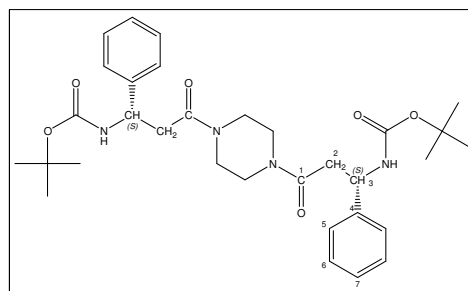
(Ethylacetat); IR (KBr):  $\nu$  = 3357<sub>br</sub>, 2979<sub>m</sub>,

1711<sub>s</sub>, 1636<sub>s</sub>, 1523<sub>m</sub>, 1454<sub>m</sub>, 1392<sub>w</sub>, 1366<sub>m</sub>, 1276<sub>m</sub>, 1251<sub>m</sub>, 1171<sub>s</sub>, 1090<sub>w</sub>, 1066<sub>w</sub> cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.20 (*br*, 2 H, NH), 3.65-3.35 (*m*, 8 H, CH<sub>2</sub>(3)+Homopiperazin), 2.52-2.45 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2)), 1.91-1.71 (*m*, 2 H, Homopiperazin), 1.40 (*s*, 18 H, <sup>t</sup>Bu); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 171.4, 171.3, 171.1, 155.9, 79.2, 79.1, 48.0, 47.1, 46.8, 46.2, 45.4, 44.5, 36.3, 36.2, 33.4, 32.9, 32.8, 28.3, 26.8; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 216 nm (4.26); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 443.1 (60% [M+H]<sup>+</sup>), 465.2 (100% [M+Na]<sup>+</sup>).



**4.12.15 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]-β-L-phenylalanyl}piperazin****(114)**

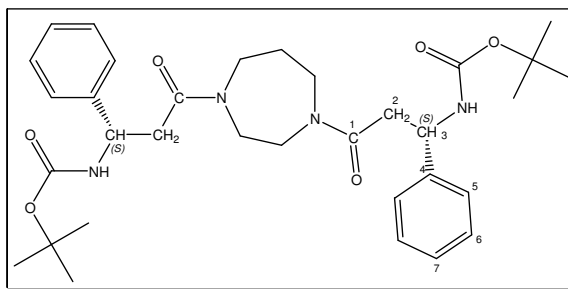
Verbindung **114** (1.7 g, 56%) wird aus Boc-L-β-phenylalanin (3.0 g, 11.3 mmol) und Piperazin (0.44 g, 5.10 mmol) nach Methode 4.2.22 als farbloser Feststoff erhalten. M.p. 193-194 °C;  $[\alpha]_D = +10.5^\circ$  (c = 4.1, CHCl<sub>3</sub>);  $R_F = 0.46$  (Hexan/Ethylacetat, 1:1); IR (KBr):  $\nu = 3280br,$



2979m, 2929m, 2851m, 1704s, 1637s, 1541s, 1494m, 1447m, 1390m, 1366m, 1298m, 1254m, 1226s, 1165s, 1086w, 1058m, 1016m cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7.25-7.14$  (m, 10 H, Ph), 4.55 (br, 2 H, CH(3)), 3.44-3.24 (m, 8 H, Piperazin), 2.90-2.73 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>(2)), 1.31 (s, 18 H, <sup>t</sup>Bu); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 170.2$  (s, C=O), 155.0 (s, C=O), 138.7 (s, C(4)), 129.5 (d, CH(5)), 128.6 (d, CH(6)), 127.1 (d, CH(7)), 79.9 (s, <sup>t</sup>Bu), 50.9 (d, CH(3)), 44.9 (t, Piperazin), 44.7 (t, Piperazin), 40.4 (t, Piperazin), 40.3 (t, Piperazin), 31.3 (t, CH<sub>2</sub>(2)), 28.3 (q, <sup>t</sup>Bu); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 223 nm (4.50); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 581.1$  (100% [M+H]<sup>+</sup>), 603.2 (100% [M+Na]<sup>+</sup>).

**4.12.16 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]-β-L-phenylalanyl}-homopiperazin (115)**

Verbindung **115** (1.1 g, 36%) wird aus Boc-L-β-phenylalanin (3.0 g, 11.3 mmol) und Homopiperazin (0.51 g, 5.10 mmol) nach Methode 4.2.22 als farbloser Feststoff erhalten. M.p. 125-126 °C;  $[\alpha]_D = +3.8^\circ$  (c = 3.1, CHCl<sub>3</sub>);  $R_F = 0.58$  (Ethylacetat/Hexan,

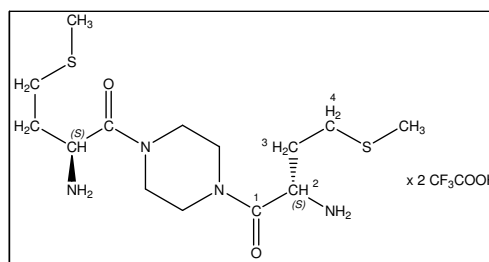


7:3); IR (KBr):  $\nu = 3288br,$  3030w, 2978m, 2930s, 2854w, 1708s, 1645s, 1528s, 1495m, 1453m, 1391w, 1366m, 1287m, 1248m, 1227m, 1170s, 1053w, 1021w cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.31-7.11$  (m, 10 H, Ph), 5.24-5.14 (m, 2 H, NH), 4.70-4.52 (m, 2 H, CH(3)), 3.60-2.60 (m, 8 H, Homopiperazin), 1.96-1.52 (m, 6 H, Homopiperazin+CH<sub>2</sub>(2)), 1.36 (s, 18 H, <sup>t</sup>Bu); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.4$  (s, C=O), 171.2, 155.1, 154.8, 136.6, 136.5, 136.4, 129.4, 128.6, 128.4, 127.0, 79.8, 79.7, 51.5, 51.4, 48.6, 48.2, 48.1, 47.3, 47.1, 46.4, 46.1, 45.8, 45.3, 44.7, 40.0, 39.7, 39.3, 33.9, 32.4, 28.2, 24.9, 24.5; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 223 nm (4.26); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 595.1$  (100% [M+H]<sup>+</sup>), 617.2 (90% [M+Na]<sup>+</sup>).



#### 4.12.17 1,4-Bis-(L-methionyl)piperazin Ditrifluoracetat (116)

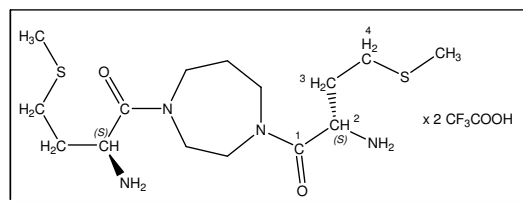
Verbindung **116** (1.3 g, 98%) wird aus **100** (1.30 g, 2.36 mmol) nach Methode 4.2.28 als farbloser amorpher Feststoff erhalten.  $[\alpha]_D = -7.2^\circ$  ( $c = 5.2$ , MeOH); IR (KBr):  $\nu = 3106m, 2930m, 2852m, 1780m, 1744m, 1656s, 1583m, 1534m, 1490m,$



$1446m, 1395w, 1369w, 1284w, 1169s, 1007w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.20$  (*br*, 4 H,  $\text{NH}_2$ ), 4.42 (*br*, 2 H,  $\text{CH}(2)$ ), 3.22-3.78 (*m*, 8 H, Piperazin), 2.48-2.64 (*m*, 4 H,  $\text{CH}_2(4)$ ), 2.04 (*s*, 6 H, SMe), 1.91-1.97 (*m*, 4 H,  $\text{CH}_2(3)$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 167.5$  (*s*, C=O), 158.8 (*q*, TFA), 116.0 (*q*, TFA), 49.4 (*d*,  $\text{CH}(2)$ ), 45.3 (*t*, Piperazin), 44.0 (*t*, Piperazin), 42.4 (*t*, Piperazin), 42.0 (*t*, Piperazin), 30.8 (*t*,  $\text{CH}_2(3)$ ), 28.8 (*t*,  $\text{CH}_2(4)$ ), 15.0 (*q*, SMe); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 220 nm (4.20); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 349.1$  (100%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

#### 4.12.18 1,4-Bis-(L-methionyl)homopiperazin Ditrifluoracetat (117)

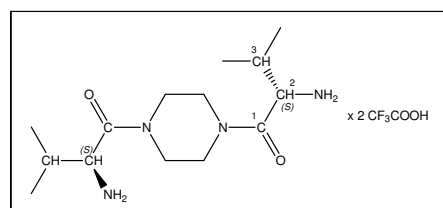
Verbindung **117** (1.0 g, 96%) wird aus **101** (1.00 g, 1.77 mmol) nach Methode 4.2.28 als farbloses Öl erhalten.  $[\alpha]_D = -3.2^\circ$  ( $c = 3.2$ , MeOH); IR (KBr):  $\nu = 2924m, 1780m, 1652s,$



$1583m, 1504m, 1372s, 1202s, 1169s, 1007w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.22$  (*br*, 4 H,  $\text{NH}_2$ ), 4.40-4.24 (*m*, 2 H,  $\text{CH}(2)$ ), 4.02-3.03 (*m*, 8 H, Homopiperazin), 2.64-2.49 (*m*, 4 H,  $\text{CH}_2(4)$ ), 2.06-2.02 (*m*, 6 H, SMe), 1.98-1.70 (*m*, 6 H,  $\text{CH}_2(3)$  + Homopiperazin);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 168.3, 168.1, 168.0, 158.4$  (*q*, TFA), 115.5 (*q*, TFA), 49.4, 48.8, 46.4, 46.2, 45.0, 44.8, 42.4, 42.2, 41.8, 30.9, 30.8, 28.5, 14.8, 14.6; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 216 nm (4.26); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 363.1$  (100%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

#### 4.12.19 1,4-Bis-(L-valinyl)piperazin Ditrifluoracetat (118)

Verbindung **118** (1.0 g, 98%) wird aus **102** (1.00 g, 2.06 mmol) nach Methode 4.2.28 als farbloser Feststoff erhalten. M.p. 217-218  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +15.2^\circ$  ( $c = 4.1$ , MeOH); IR (KBr):  $\nu = 3098br, 2975m, 1671s, 1636s,$

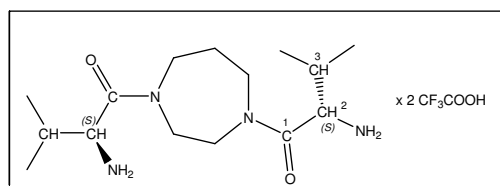


$1524m, 1486m, 1454m, 1368m, 1289m, 1235s, 1187s, 1035w, 1002m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400

MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 4.35-4.25$  (*m*, 2 H, CH(2)), 3.85-3.20 (*m*, 8 H, Piperazin), 2.10-1.98 (*m*, 2 H, CH(3)), 1.41 (*s*, 18 H, <sup>t</sup>Bu), 0.99-0.96 (*m*, 6 H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (*d*, 6 H, <sup>3</sup> $J_{H,H} = 7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 167.4$  (*s*, C=O), 158.5 (*q*, TFA), 116.1 (*q*, TFA), 54.1 (*d*, CH(2)), 45.4 (*t*, Piperazin), 44.9 (*t*, Piperazin), 42.0 (*t*, Piperazin), 41.6 (*t*, Piperazin), 29.5 (*d*, CH(3)), 18.7 (*d*, CH<sub>3</sub>), 18.6 (*d*, CH<sub>3</sub>), 17.1 (*d*, CH<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 222$  nm (4.11); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 285.2$  (100% [M+H]<sup>+</sup>).

#### 4.12.20 1,4-Bis-(L-valinyl)homopiperazin Ditrifluoracetat (119)

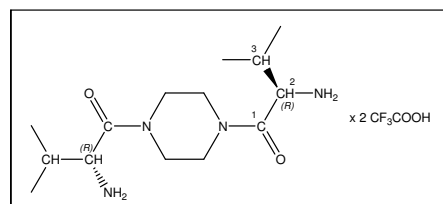
Verbindung **119** (1.0 g, 98%) wird aus **103** (1.0 g, 2.0 mmol) nach Methode 4.2.28 als farbloses Öl erhalten.  $[\alpha]_D = +23.0^\circ$  (*c* = 4.1, MeOH); IR (KBr):  $\nu = 2938m, 1781m, 1651m, 1504m, 1379m, 1167s$



$cm^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.16-8.00$  (*m*, 4 H, NH<sub>2</sub>), 4.24-4.07 (*m*, 2 H, CH(2)), 4.00-2.88 (*m*, 8 H, Homopiperazin), 2.06-1.95 (*m*, 2 H, CH(3)), 1.90-1.72 (*m*, 2 H, Homopiperazin), 0.99-0.96 (*d*, 6 H, <sup>3</sup> $J_{H,H} = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.91-0.86 (*d*, 6 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 168.3, 168.1, 168.0, 167.8, 158.3$  (*q*, TFA), 116.1 (*q*, TFA), 54.4, 54.2, 54.1, 47.0, 46.9, 46.7, 46.0, 45.5, 44.9, 43.6, 38.3, 29.8, 29.7, 29.6, 18.7, 18.6, 18.5, 18.3, 17.1, 16.9, 16.7, 16.6; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 226$  nm (4.13); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 299.2$  (100% [M+H]<sup>+</sup>).

#### 4.12.21 1,4-Bis-(D-valinyl)piperazin Ditrifluoracetat (120)

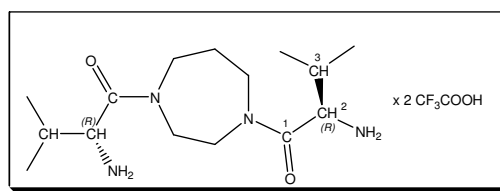
Verbindung **120** (1.0 g, 97%) wird aus **104** (1.00 g, 2.06 mmol) nach Methode 4.2.28 als farbloser Feststoff erhalten. M.p. 217-218 °C;  $[\alpha]_D = -15.0^\circ$  (*c* = 5.2, MeOH); IR (KBr):  $\nu = 3098br, 2975m, 1671s, 1636s,$



$1524m, 1486m, 1454m, 1368m, 1289m, 1235s, 1187s, 1035w, 1002m$   $cm^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 4.35-4.25$  (*m*, 2 H, CH(2)), 3.85-3.20 (*m*, 8 H, Piperazin), 2.10-1.98 (*m*, 2 H, CH(3)), 1.41 (*s*, 18 H, <sup>t</sup>Bu), 0.99-0.96 (*m*, 6 H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (*d*, 6 H, <sup>3</sup> $J_{H,H} = 7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 167.4$  (*s*, C=O), 158.5 (*q*, TFA), 116.1 (*q*, TFA), 54.1 (*d*, CH(2)), 45.4 (*t*, Piperazin), 44.9 (*t*, Piperazin), 42.0 (*t*, Piperazin), 41.6 (*t*, Piperazin), 29.5 (*d*, CH(3)), 18.7 (*d*, CH<sub>3</sub>), 18.6 (*d*, CH<sub>3</sub>), 17.1 (*d*, CH<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 222$  nm (4.11); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 285.2$  (100% [M+H]<sup>+</sup>).

**4.12.22 1,4-Bis-(D-valinyl)homopiperazin Ditrifluoracetat (121)**

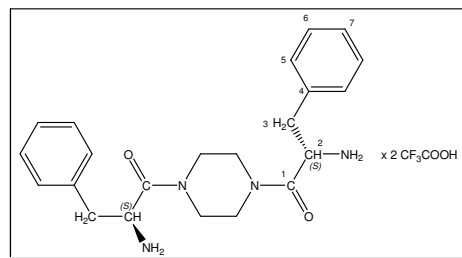
Verbindung **121** (1.0 g, 97%) wird aus **105** (1.0 g, 2.0 mmol) nach Methode 4.2.28 als farbloses Öl erhalten.  $[\alpha]_D = -23.3^\circ$  ( $c = 4.3$ , MeOH); IR (KBr):  $\nu = 2938m, 1781m, 1651m, 1504m, 1379m, 1167s$



$\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.16\text{-}8.00$  ( $m$ , 4 H,  $\text{NH}_2$ ),  $4.24\text{-}4.07$  ( $m$ , 2 H,  $\text{CH}(2)$ ),  $4.00\text{-}2.88$  ( $m$ , 8 H, Homopiperazin),  $2.06\text{-}1.95$  ( $m$ , 2 H,  $\text{CH}(3)$ ),  $1.90\text{-}1.72$  ( $m$ , 2 H, Homopiperazin),  $0.99\text{-}0.96$  ( $d$ , 6 H,  $^3J_{H,H} = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ),  $0.91\text{-}0.86$  ( $d$ , 6 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 168.3, 168.1, 168.0, 167.8, 158.3$  ( $q$ , TFA),  $116.1$  ( $q$ , TFA),  $54.4, 54.2, 54.1, 47.0, 46.9, 46.7, 46.0, 45.5, 44.9, 43.6, 38.3, 29.8, 29.7, 29.6, 18.7, 18.6, 18.5, 18.3, 17.1, 16.9, 16.7, 16.6$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 226 nm (4.13); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 299.2$  (100%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**4.12.23 1,4-Bis-(L-phenylalanyl)piperazin Ditrifluoracetat (122)**

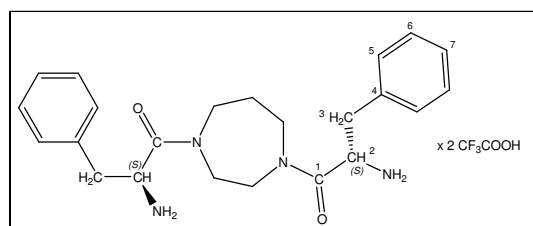
Verbindung **122** (1.3 g, 98%) wird aus **106** (1.30 g, 2.24 mmol) nach Methode 4.2.28 als farbloser Feststoff erhalten. M.p.  $222\text{-}223^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +24.1^\circ$  ( $c = 4.2$ , MeOH); IR (KBr):  $\nu = 2928m, 1667s, 1506m, 1435m, 1381w, 1278m, 1239m, 1204s, 1179s, 1147s,$



$1075w, 1025m$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.20$  ( $br$ , 4 H,  $\text{NH}_2$ ),  $7.35\text{-}7.05$  ( $m$ , 10 H, Ph),  $4.65\text{-}4.58$  ( $m$ , 2 H,  $\text{CH}(2)$ ),  $3.40\text{-}3.00$  ( $m$ , 8 H, Piperazin),  $2.92\text{-}2.85$  ( $m$ , 2 H,  $\text{CH}_a(3)$ ),  $2.82\text{-}2.70$  ( $m$ , 2 H,  $\text{CH}_b(3)$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 167.1$  ( $s$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ),  $158.8$  ( $q$ , TFA),  $134.5$  ( $s$ ,  $\text{C}(4)$ ),  $129.8$  ( $d$ ,  $\text{CH}(5)$ ),  $128.7$  ( $d$ ,  $\text{CH}(6)$ ),  $127.6$  ( $d$ ,  $\text{CH}(7)$ ),  $115.2$  ( $q$ , TFA),  $49.7$  ( $d$ ,  $\text{CH}(2)$ ),  $44.3$  ( $t$ , Piperazin),  $41.1$  ( $t$ , Piperazin),  $37.3$  ( $t$ , Piperazin),  $37.1$  ( $t$ , Piperazin),  $33.4$  ( $t$ ,  $\text{CH}_2(3)$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 223 nm (4.40); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 381.3$  (100%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**4.12.24 1,4-Bis-(L-phenylalanyl)homopiperazin Ditrifluoracetat (123)**

Verbindung **123** (1.0 g, 97%) wird aus **107** (1.00 g, 1.68 mmol) nach Methode 4.2.28 als farbloses Öl erhalten.  $[\alpha]_D = +11.1^\circ$  ( $c = 4.4$ , MeOH); IR (KBr):  $\nu = 2936m, 1674s, 1504m, 1382w, 1296m, 1237m, 1202s$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$

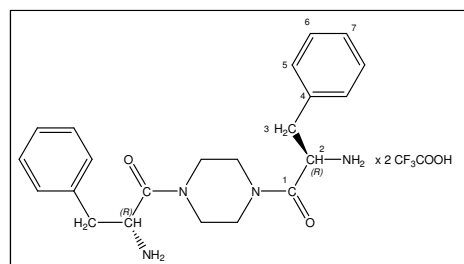


(400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.22$  ( $br$ , 4 H,  $\text{NH}_2$ ),  $7.32\text{-}7.08$  ( $m$ , 10 H, Ph),  $4.53\text{-}4.33$  ( $m$ , 2 H,

CH(2)), 3.53-2.65 (*m*, 8 H, CH<sub>2</sub>(3)+Homopiperazin), 1.80-1.60 (*m*, 2 H, Homopiperazin); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 168.4, 168.3, 168.2, 168.1, 158.8 (*q*, TFA), 134.9, 130.3, 130.0, 128.9, 128.8, 128.2, 127.9, 116.2 (*q*, TFA), 50.7, 50.3, 47.8, 47.7, 46.9, 46.3, 46.0, 45.7, 45.3, 44.7, 44.3, 37.7, 36.7, 33.8, 25.9; UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 221 nm (4.20); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 395.3 (100% [M+H]<sup>+</sup>).

#### 4.12.25 1,4-Bis-(D-phenylalanyl)piperazin Ditrifluoracetat(124)

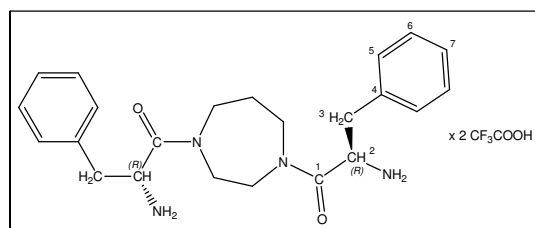
Verbindung **124** (1.36 g, 98%) wird aus **108** (1.30 g, 2.24 mmol) nach Methode 4.2.28 als farbloser Feststoff erhalten. M.p. 222-223 °C; [α]<sub>D</sub> = -18.2° (*c* = 4.4, MeOH); IR (KBr): ν = 2928*m*, 1667*s*, 1506*m*, 1435*m*, 1381*w*, 1278*m*, 1239*m*, 1204*s*, 1179*s*, 1147*s*,



1075*w*, 1025*m* cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.20 (*br*, 4 H, NH<sub>2</sub>), 7.35-7.05 (*m*, 10 H, Ph), 4.65-4.58 (*m*, 2 H, CH(2)), 3.40-3.00 (*m*, 8 H, Piperazin), 2.92-2.85 (*m*, 2 H, CH<sub>a</sub>(3)), 2.82-2.70 (*m*, 2 H, CH<sub>b</sub>(3)); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 167.1 (*s*, C=O), 158.8 (*q*, TFA), 134.5 (*s*, C(4)), 129.8 (*d*, CH(5)), 128.7 (*d*, CH(6)), 127.6 (*d*, CH(7)), 115.2 (*q*, TFA), 49.7 (*d*, CH(2)), 44.3 (*t*, Piperazin), 41.1 (*t*, Piperazin), 37.3 (*t*, Piperazin), 37.1 (*t*, Piperazin), 33.4 (*t*, CH<sub>2</sub>(3)); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 223 nm (4.43); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 381.3 (100% [M+H]<sup>+</sup>).

#### 4.12.26 1,4-Bis-(D-phenylalanyl)homopiperazin Ditrifluoracetat (125)

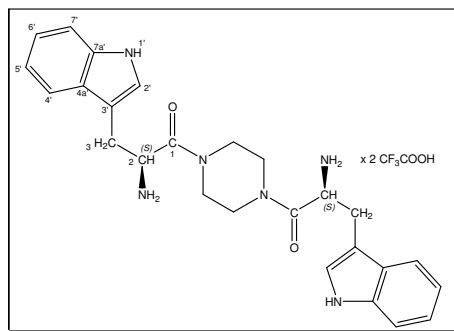
Verbindung **125** (1.0 g, 98%) wird aus **109** (1.00 g, 1.68 mmol) nach Methode 4.2.28 als farbloses Öl erhalten. [α]<sub>D</sub> = -6.8° (*c* = 4.3, MeOH); IR (KBr): ν = 2936*m*, 1674*s*, 1504*m*, 1382*w*, 1296*m*, 1237*m*, 1202*s* cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR



(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.22 (*br*, 4 H, NH<sub>2</sub>), 7.32-7.08 (*m*, 10 H, Ph), 4.53-4.33 (*m*, 2 H, CH(2)), 3.53-2.65 (*m*, 8 H, CH<sub>2</sub>(3)+Homopiperazin), 1.80-1.60 (*m*, 2 H, Homopiperazin); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 168.4, 168.3, 168.2, 168.1, 158.8 (*q*, TFA), 134.9, 130.3, 130.0, 128.9, 128.8, 128.2, 127.9, 116.2 (*q*, TFA), 50.7, 50.3, 47.8, 47.7, 46.9, 46.3, 46.0, 45.7, 45.3, 44.7, 44.3, 37.7, 36.7, 33.8, 25.9; UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 221 nm (4.20); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 395.3 (100% [M+H]<sup>+</sup>).

#### 4.12.27 1,4-Bis-(L-tryptophanyl)piperazin Ditrifluoracetat (126)

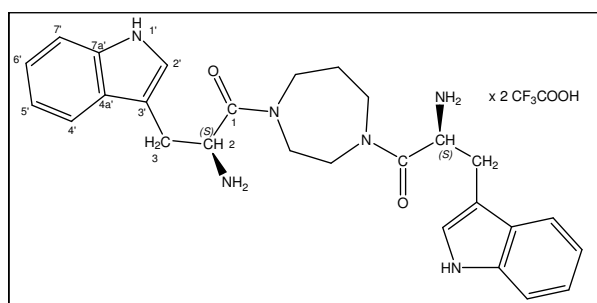
Verbindung **126** (1.20 g, 98%) wird aus **110** (1.20 g, 1.82 mmol) nach Methode 4.2.28 als farbloser Feststoff erhalten. M.p. 159-160 °C;  $[\alpha]_D = +30.4^\circ$  ( $c = 4.4$ , MeOH); IR (KBr):  $\nu = 1646_s, 1493_m, 1458_m, 1368_w, 1203_s, 1010_w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10.01$  (*br*, 2 H, NH), 8.24-8.14 (*m*, 4 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.41-7.33 (*m*, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.23-7.18 (*m*, 2 H,  $\text{CH}(2'')$ ),



7.13-6.95 (*m*, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 4.49 (*br*, 2 H,  $\text{CH}(2)$ ), 3.30-2.70 (*m*, 12 H,  $\text{CH}_2(3)$ +Piperazin);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 167.6$  (*s*, C=O), 158.8 (*q*, TFA), 136.1 (*s*, C(4a')), 127.1 (*s*, C(7a')), 125.0 (*d*,  $\text{CH}(2'')$ ), 121.4 (*d*,  $\text{CH}(5')$ ), 118.8 (*d*,  $\text{CH}(7')$ ), 117.9 (*d*,  $\text{CH}(6')$ ), 116.0 (*q*, TFA), 112.5 (*d*,  $\text{CH}(4')$ ), 106.5 (*s*, C(3')), 49.5 (*d*,  $\text{CH}(2)$ ), 44.1 (*t*, Piperazin), 40.9 (*t*, Piperazin), 27.1 (*d*,  $\text{CH}_2(3)$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 235 nm (4.72); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 230.1$  (90%  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ ), 459.2 (100%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

#### 4.12.28 1,4-Bis-(L-tryptophanyl)homopiperazin Ditrifluoracetat (127)

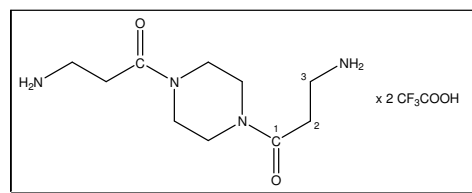
Verbindung **127** (1.5 g, 97%) wird aus **111** (1.50 g, 2.22 mmol) nach Methode 4.2.28 als farbloser Feststoff erhalten. M.p. 123-124 °C;  $[\alpha]_D = +20.9^\circ$  ( $c = 3.4$ , MeOH); IR (KBr):  $\nu = 2935_m, 1675_s, 1494_m, 1458_m, 1434_m, 1371_m, 1203_s, 1010_w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H$



NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11.01$  (*br*, 2 H,  $\text{NH}(1')$ ), 8.18 (*br*, 4 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.40-7.30 (*m*, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.20-7.13 (*m*, 2 H,  $\text{CH}(2'')$ ), 7.20-6.92 (*m*, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 4.42-4.24 (*m*, 2 H,  $\text{CH}(2)$ ), 3.32-2.70 (*m*, 12 H,  $\text{CH}_2(3)$ +Homopiperazin), 1.90-1.70 (*m*, 2 H, Homopiperazin);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 168.2, 168.0, 167.9, 167.8, 167.6, 158.0$  (*q*, TFA), 135.7, 126.6, 125.0, 124.2, 121.4, 120.5, 118.8, 118.0, 117.0, 115.5 (*q*, TFA), 111.8, 110.8, 106.4, 106.2, 49.9, 49.7, 48.0, 46.7, 33.0, 29.7, 29.6, 24.2; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 235 nm (4.74); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 237.1$  (50%  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ ), 473.2 (100%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**4.12.29 1,4-Bis-( $\beta$ -alanyl)piperazin Ditrifluoracetat (128)**

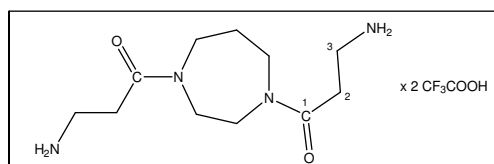
Verbindung **128** (1.0 g, 98%) wird aus **112** (1.00 g, 2.33 mmol) nach Methode 4.2.28 als amorpher farbloser Feststoff erhalten. IR (KBr):  $\nu = 3239br$ ,



2927 $m$ , 1792 $w$ , 1700 $s$ , 1654 $s$ , 1627 $s$ , 1474 $m$ , 1450 $m$ , 1410 $w$ , 1230 $s$ , 1197 $s$ , 1138 $s$ , 1027 $w$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.54$ -3.38 ( $m$ , 8 H, Piperazin), 3.06-2.96 ( $m$ , 4 H,  $\text{CH}_2(3)$ ), 2.72-2.66 ( $m$ , 4 H,  $\text{CH}_2(2)$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 168.3$  ( $s$ , C=O), 158.3 ( $q$ , TFA), 115.6 ( $q$ , TFA), 44.5 ( $t$ , Piperazin), 44.3 ( $t$ , Piperazin), 41.0 ( $t$ , Piperazin), 40.8 ( $t$ , Piperazin), 35.2 ( $t$ ,  $\text{CH}_2(3)$ ), 29.9 ( $t$ ,  $\text{CH}_2(2)$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 220 nm (4.12); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 229.2$  (100%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**4.12.30 1,4-Bis-( $\beta$ -alanyl)homopiperazin Ditrifluoracetat (129)**

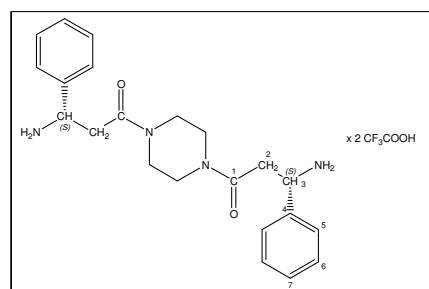
Verbindung **129** (2.0 g, 98%) wird aus **113** (2.0 g, 4.5 mmol) nach Methode 4.2.28 als amorpher farbloser Feststoff erhalten. IR (KBr):  $\nu = 3094br$ ,



1781 $m$ , 1633 $m$ , 1462 $m$ , 1172 $s$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.64$ -3.42 ( $m$ , 8 H, Homopiperazin), 3.04-2.94 ( $m$ , 4 H,  $\text{CH}_2(3)$ ), 2.73-2.60 ( $m$ , 4 H,  $\text{CH}_2(2)$ ), 1.83-1.65 ( $m$ , 2 H, Homopiperazin);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 169.3$ , 169.1, 158.3 ( $q$ , TFA), 115.6 ( $q$ , TFA), 48.4, 47.2, 45.9, 45.6, 45.3, 44.5, 35.2, 29.6, 26.2; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 218 nm (4.11); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 122.1$  (100%  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ ), 243.1 (60%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**4.12.31 1,4-Bis-( $\beta$ -L-phenylalanyl)piperazin Ditrifluoracetat (130)**

Verbindung **130** (1.30 g, 97%) wird aus **114** (1.30 g, 2.24 mmol) nach Methode 4.2.28 als farbloser Feststoff erhalten. M.p. 229-230  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}} = +30.9^{\circ}$  ( $c = 5.3$ , MeOH); IR (KBr):  $\nu = 3328w$ , 3090 $m$ , 2930 $m$ , 2852 $m$ ,

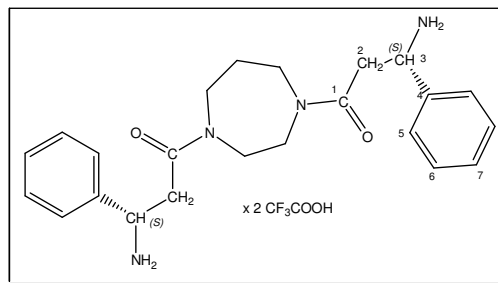


1693 $s$ , 1643 $s$ , 1577 $m$ , 1491 $m$ , 1455 $m$ , 1312 $w$ , 1286 $w$ , 1243 $m$ , 1200 $s$ , 1133 $m$ , 1049 $w$ , 1018 $w$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.20$  ( $br$ , 4 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.36-7.15 ( $m$ , 10 H, Ph), 4.57 ( $br$ , 2 H,  $\text{CH}(3)$ ), 3.37-2.85 ( $m$ , 8 H, Piperazin), 2.80-2.60 ( $m$ , 4 H,  $\text{CH}_2(2)$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 166.8$  ( $s$ , C=O), 158.2 ( $q$ , TFA), 134.2 ( $s$ , C(4)), 129.5 ( $d$ , CH(5)), 128.5 ( $d$ , CH(6)), 127.3 ( $d$ , CH(7)), 115.8 ( $q$ , TFA), 49.5 ( $d$ , CH(3)), 44.2 ( $t$ , Piperazin), 41.0 ( $t$ ,

Piperazin), 40.9 (*t*, Piperazin), 38.8 (*t*, CH<sub>2</sub>(2)); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 223 nm (4.37); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 381.3 (100% [M+H]<sup>+</sup>).

#### 4.12.32 1,4-Bis-( $\beta$ -L-phenylalanyl)homopiperazin Ditrifluoracetat (**131**)

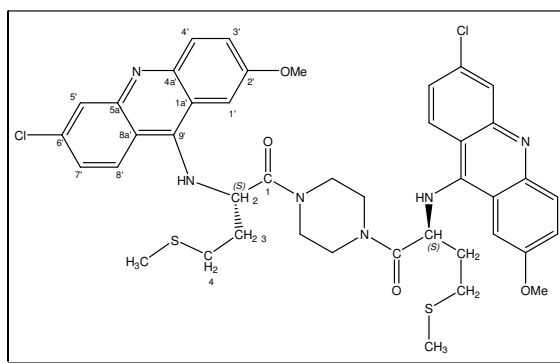
Verbindung **131** (0.93 g, 99%) wird aus **115** (0.9 g, 1.5 mmol) nach Methode 4.2.28 als farbloser Feststoff erhalten. M.p. 106-107 °C;  $[\alpha]_D = +4.4^\circ$  ( $c = 4.3$ , MeOH); IR (KBr):  $\nu = 3085m$ , 2938m, 1778m, 1639s, 1499m, 1458m, 1386m, 1369m, 1171s, cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):



$\delta = 8.36$ -8.21 (*m*, 4 H, NH<sub>2</sub>), 7.32-7.08 (*m*, 10 H, Ph), 4.53-4.33 (*m*, 2 H, CH(3)), 3.38-2.60 (*m*, 12 H, CH<sub>2</sub>(2)+Homopiperazin), 1.67-1.53 (*m*, 2 H, Homopiperazin); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 167.6$ , 167.3, 158.0 (*q*, TFA), 134.1, 129.9, 129.8, 129.1, 128.7, 128.4, 127.9, 127.6, 115.8 (*q*, TFA), 56.0, 55.8, 49.7, 49.5, 48.7, 47.9, 47.3, 46.7, 44.3, 43.1, 37.1, 36.9, 25.6; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 224 nm (4.30); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 395.3 (100% [M+H]<sup>+</sup>).

#### 4.12.33 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)-L-methionyl]piperazin (**132**)

Verbindung **132** (0.25 g, 25%) wird aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (1.0 g, 3.6 mmol) und **116** (0.7 g, 1.2 mmol) nach Methode 4.2.29 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 90-91 °C;  $[\alpha]_D = 0.2^\circ$  ( $c = 4.6$ , MeOH);  $R_F = 0.70$  (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):  $\nu = 2916m$ , 1631s, 1559m, 1518m, 1466s,



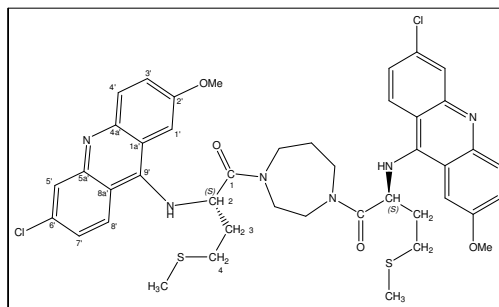
1421s, 1356m, 1273m, 1231s, 1068w, 1027m cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8.20$  (*br*, 2 H, CH(8')), 7.95 (*d*, 2 H, <sup>4</sup> $J_{H,H} = 2.1$  Hz, CH(5')), 7.88 (*d*, 2 H, <sup>3</sup> $J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(4')), 7.57 (*d*, 2 H, <sup>4</sup> $J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(1')), 7.47-7.38 (*m*, 4 H, CH(3'+7')), 5.41 (*br*, 2 H, CH(2)), 3.94 (*s*, 6 H, OMe), 3.30-3.15 (*br*, 8 H, Piperazin), 2.65-2.55 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(4)), 2.05-1.95 (*m*, 10 H, CH<sub>2</sub>(3)+SMe); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 170.6$  (*s*, C=O), 155.7 (*s*, C(2')), 149.3 (*s*, C(9')), 147.7 (*s*, C(5a')), 146.3 (*s*, C(4a')), 133.6 (*s*, C(6')), 130.9 (*d*, CH(8')), 127.3 (*d*, CH(4')), 126.1 (*d*, CH(3')), 124.8 (*d*, CH(5')), 124.0 (*d*, CH(7')), 119.0 (*s*, C(1a')), 116.7 (*s*, C(8a')), 100.3 (*d*, CH(1')), 57.2 (*d*, CH(2)), 55.7 (*q*, OMe), 44.4 (*t*, Piperazin), 44.2 (*t*,



Piperazin), 41.3 (*t*, Piperazin), 41.2 (*t*, Piperazin), 32.6 (*t*, CH<sub>2</sub>(3)), 29.6 (*t*, CH<sub>2</sub>(4)), 14.6 (*q*, SMe); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 284 nm (5.09); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 416.2 (100% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 417.2 (62% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 418.2 (14% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 831.2 (90% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 833.2 (56% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 835.2 (12% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).

#### 4.12.34 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)-L-methionyl]-homopiperazin (133)

Verbindung **133** (0.16 g, 31%) wird aus **117** (0.36 g, 0.61 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.5 g, 1.80 mmol) nach Methode 4.2.29 als amorpher gelber Feststoff erhalten.  $[\alpha]_D = +2.4^\circ$  (*c* = 3.9, CHCl<sub>3</sub>);  $R_F = 0.82$  (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):

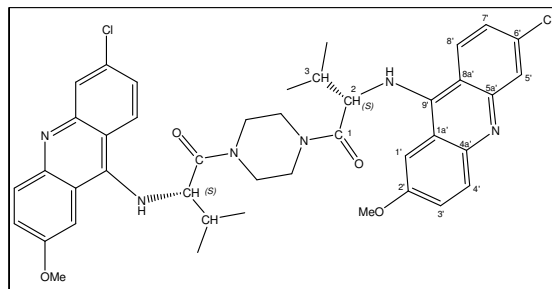


$\nu = 3421br, 2927m, 2850m, 1630s, 1605s, 1592s, 1562s, 1520w, 1473s, 1422s, 1362m, 1234m, 1069w, 1027w \text{ cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.08\text{-}7.94$  (*m*, 6 H, H<sub>arom.</sub>),  $7.40\text{-}7.24$  (*m*, 6 H, H<sub>arom.</sub>), 5.40 (*br*, 1 H, NH), 5.26 (*br*, 2 H, NH), 4.78 (*br*, 1 H, CH(2)), 4.61 (*br*, 1 H, CH(2)), 3.96-3.92 (*m*, 6 H, OMe), 3.50-2.76 (*m*, 8 H, Homopiperazin), 2.50-2.30 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(4)), 2.07 (*s*, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 2.05 (*s*, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 2.03-1.85 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(3)), 1.70-1.61 (*m*, 2 H, Homopiperazin); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 173.3, 172.7, 157.1, 157.0, 155.7, 149.0, 148.8, 147.1, 146.1, 135.9, 135.7, 132.3, 130.4, 127.2, 126.2, 126.1, 124.1, 120.0, 117.8, 117.7, 98.9, 98.7, 56.7, 56.6, 55.8, 49.0, 48.0, 45.5, 44.6, 33.8, 33.4, 33.0, 30.4, 30.3, 25.5, 25.2, 24.8, 15.6, 15.5$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 285 nm (4.97); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 423.1 (100% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 424.1 (62% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 425.1 (14% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 845.2 (30% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 847.2 (19% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).



**4.12.35 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)-L-valinyl]piperazin****(134)**

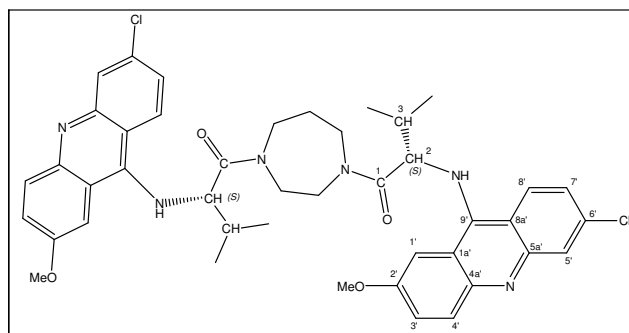
Verbindung **134** (0.21 g, 45%) wird aus **118** (0.31 g, 0.60 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.5 g, 1.8 mmol) nach Methode 4.2.29 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 126-127 °C;  $[\alpha]_D = +137.6^\circ$  (c = 4.4, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>F</sub> = 0.52 (Dichlormethan/Methanol, 95:5); IR (KBr):



$\nu = 2960m, 1631s, 1560m, 1518w, 1467s, 1420s, 1356w, 1274m, 1231s, 1068w, 1027m \text{ cm}^{-1}$ ;  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8.18$  (d, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, CH(8')), 7.96 (d, 2 H, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, CH(5')), 7.89 (d, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, CH(4')), 7.54 (d, 2 H, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(1')), 7.42 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(3')), 7.38 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, CH(7')), 6.23 (br, 2 H, NH), 4.08-4.00 (m, 2 H, CH(2)), 3.92 (s, 6 H, OMe), 3.50-3.30 (br, 8 H, Piperazin), 2.25-2.15 (m, 2 H, CH(3)), 1.20 (d, 6 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.85 (d, 6 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 171.0$  (s, C=O), 155.7 (s, C(2')), 149.4 (s, C(9')), 147.7 (s, C(5a')), 146.4 (s, C(4a')), 133.6 (s, C(6')), 131.0 (d, CH(8')), 127.4 (d, CH(4')), 126.0 (d, CH(3')), 124.9 (d, CH(5')), 124.0 (d, CH(7')), 119.6 (s, C(1a')), 117.5 (s, C(8a')), 100.4 (d, CH(1')), 63.1 (d, CH(2)), 55.7 (q, OMe), 44.5 (t, Piperazin), 44.4 (t, Piperazin), 41.2 (t, Piperazin), 40.9 (t, Piperazin), 32.0 (t, CH(3)), 19.0 (d, CH<sub>3</sub>), 18.8 (d, CH<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 284 nm (4.00); MS (ESI, MeOH): m/z = 384.2 (100% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 385.2 (63% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 386.2 (13% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 767.2 (80% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 769.2 (50% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 771.2 (11% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).

**4.12.36 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)-L-valinyl]-homopiperazin (135)**

Verbindung **135** (0.18 g, 24%) wird aus **119** (0.50 g, 0.95 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.83 g, 3.00 mmol) nach Methode 4.2.29 als amorpher gelber Feststoff erhalten.  $[\alpha]_D = +115.0^\circ$  (c = 4.7, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>F</sub> = 0.41 (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR

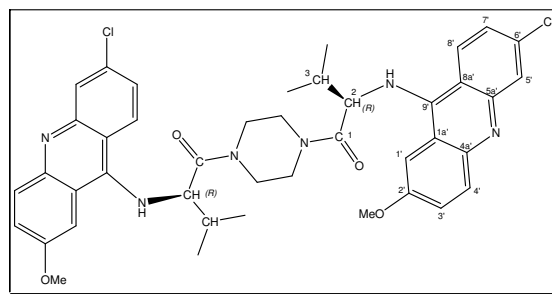


(KBr):  $\nu = 3424br, 2959m, 1631s, 1606s, 1592s, 1562s, 1520w, 1500m, 1472s, 1420s,$

1363 $m$ , 1233 $s$ , 1100 $w$ , 1071 $w$ , 1027 $w$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.07 ( $d$ , 2 H,  $^3J_{H,H}$  = 9.1 Hz, CH(8')), 8.02 ( $d$ , 2 H,  $^4J_{H,H}$  = 2.1 Hz, CH(5')), 7.93 ( $d$ , 2 H,  $^3J_{H,H}$  = 9.1 Hz, CH(4')), 7.35 ( $dd$ , 2 H,  $^3J_{H,H}$  = 9.1 Hz,  $^4J_{H,H}$  = 2.5 Hz, CH(3')), 7.32-7.28 ( $m$ , 4 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 5.26-5.20 ( $m$ , 2 H, NH), 4.00-3.85 ( $m$ , 8 H, CH(2)+OMe), 3.60-2.40 ( $m$ , 8 H, Homopiperazin), 2.49-2.40 ( $m$ , 2 H, CH(3)), 2.23-2.09 ( $m$ , 2 H, Homopiperazin), 1.38-1.29 ( $m$ , 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.98-0.79 ( $m$ , 6 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.5, 173.2, 172.7, 157.0, 156.9, 156.8, 156.2, 149.3, 149.2, 147.4, 146.5, 135.6, 130.7, 127.5, 126.2, 125.6, 124.2, 120.5, 118.4, 99.1, 98.9, 64.2, 64.0, 55.8, 55.7, 49.8, 47.9, 47.7, 44.4, 44.1, 33.1, 32.7, 32.5, 26.7, 19.7, 19.6, 19.5, 19.4, 18.9; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 285 nm (5.05); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 391.2 (100%  $[\text{M}(2\times^{35}\text{Cl})+2\text{H}]^{2+}$ ), 392.2 (64%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+2\text{H}]^{2+}$ ), 393.2 (15%  $[\text{M}(2\times^{37}\text{Cl})+2\text{H}]^{2+}$ ), 781.3 (30%  $[\text{M}(2\times^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ), 783.3 (30%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ).

#### 4.12.37 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)-D-valinyl]piperazin (136)

Verbindung **136** (0.20 g, 43%) wird aus **120** (0.31 g, 0.60 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.5 g, 1.8 mmol) nach Methode 4.2.29 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 126-127 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} = -114.2^\circ$  ( $c = 4.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_{\text{F}} = 0.52$  (Dichlormethan/Methanol, 95:5); IR (KBr):

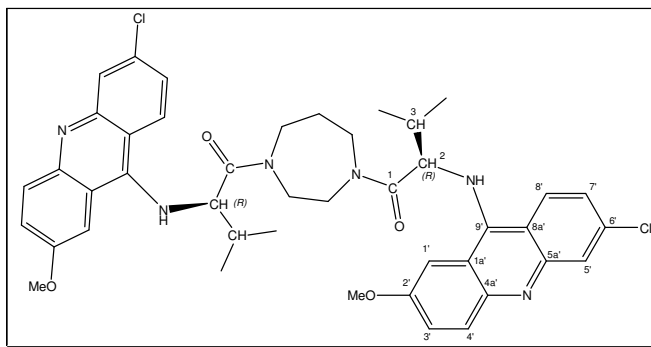


$\nu = 2960m$ , 1631 $s$ , 1560 $m$ , 1518 $w$ , 1467 $s$ , 1420 $s$ , 1356 $w$ , 1274 $m$ , 1231 $s$ , 1068 $w$ , 1027 $m$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.05 ( $d$ , 2 H,  $^3J_{H,H}$  = 9.1 Hz, CH(8')), 8.00 ( $d$ , 2 H,  $^4J_{H,H}$  = 2.1 Hz, CH(5')), 7.92 ( $d$ , 2 H,  $^3J_{H,H}$  = 9.1 Hz, CH(4')), 7.39 ( $dd$ , 1 H,  $^3J_{H,H}$  = 9.1 Hz,  $^4J_{H,H}$  = 2.5 Hz, CH(3')), 7.32 ( $dd$ , 1 H,  $^3J_{H,H}$  = 9.1 Hz,  $^4J_{H,H}$  = 2.1 Hz, CH(7')), 7.29 ( $d$ , 2 H,  $^4J_{H,H}$  = 2.5 Hz, CH(1')), 5.11 ( $br$ , 2 H, NH), 4.05-3.98 ( $m$ , 2 H, CH(2)), 3.95 ( $s$ , 6 H, OMe), 3.50-3.40 ( $br$ , 8 H, Piperazin), 2.25-2.15 ( $m$ , 2 H, CH(3)), 1.34 ( $d$ , 6 H,  $^3J_{H,H}$  = 6.6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 ( $d$ , 6 H,  $^3J_{H,H}$  = 6.6 Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.8 ( $s$ , C=O), 156.8 ( $s$ , C(2')), 148.4 ( $s$ , C(9')), 147.8 ( $s$ , C(5a')), 146.8 ( $s$ , C(4a')), 135.0 ( $s$ , C(6')), 131.3 ( $d$ , CH(8')), 128.2 ( $d$ , CH(4')), 126.0 ( $d$ , CH(3')), 124.4 ( $d$ , CH(5')), 124.0 ( $d$ , CH(7')), 120.2 ( $s$ , C(1a')), 118.1 ( $s$ , C(8a')), 98.9 ( $d$ , CH(1')), 63.1 ( $d$ , CH(2)), 55.7 ( $q$ , OMe), 45.0 ( $t$ , Piperazin), 44.9 ( $t$ , Piperazin), 41.6 ( $t$ , Piperazin), 32.5 ( $t$ , CH(3)), 19.7 ( $d$ ,  $\text{CH}_3$ ), 19.4 ( $d$ ,  $\text{CH}_3$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 284 nm (4.00); MS (ESI, MeOH):  $m/z$  = 384.2 (100%  $[\text{M}(2\times^{35}\text{Cl})+2\text{H}]^{2+}$ ), 385.2 (61%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+2\text{H}]^{2+}$ ), 386.2 (13%  $[\text{M}(2\times^{37}\text{Cl})+2\text{H}]^{2+}$ )

), 767.2 (80%  $[M(2x^{35}\text{Cl})+H]^+$ ), 769.2 (50%  $[M(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+H]^+$ ), 771.2 (10%  $[M(2x^{37}\text{Cl})+H]^+$ ).

#### 4.12.38 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)-D-valinyl]-homopiperazin (137)

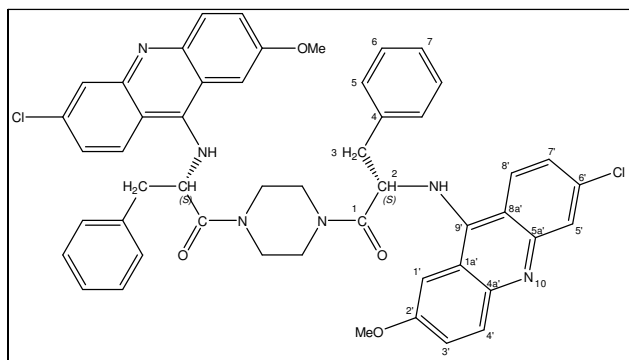
Verbindung **137** (0.20 g, 27%) wird aus **121** (0.50 g, 0.95 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.83 g, 3.00 mmol) nach Methode 4.2.29 als amorpher gelber Feststoff erhalten.  $[\alpha]_D = -102.6^\circ$  ( $c = 3.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_F = 0.41$  (Dichlormethan/Methanol, 9:1);



IR (KBr):  $\nu = 3424_{br}$ ,  $2959_m$ ,  $1631_s$ ,  $1606_s$ ,  $1592_s$ ,  $1562_s$ ,  $1520_w$ ,  $1500_m$ ,  $1472_s$ ,  $1420_s$ ,  $1363_m$ ,  $1233_s$ ,  $1100_w$ ,  $1071_w$ ,  $1027_w$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.07$  ( $d$ , 2 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(8')),  $8.02$  ( $d$ , 2 H,  $^4J_{H,H} = 2.1$  Hz, CH(5')),  $7.93$  ( $d$ , 2 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(4')),  $7.35$  ( $dd$ , 2 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, CH(3')),  $7.32$ - $7.28$  ( $m$ , 4 H,  $H_{\text{arom.}}$ ),  $5.26$ - $5.20$  ( $m$ , 2 H, NH),  $4.00$ - $3.85$  ( $m$ , 8 H, CH(2)+OMe),  $3.60$ - $2.40$  ( $m$ , 8 H, Homopiperazin),  $2.49$ - $2.40$  ( $m$ , 2 H, CH(3)),  $2.23$ - $2.09$  ( $m$ , 2 H, Homopiperazin),  $1.38$ - $1.29$  ( $m$ , 6 H,  $\text{CH}_3$ ),  $0.98$ - $0.79$  ( $m$ , 6 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.5$ ,  $173.2$ ,  $172.7$ ,  $157.0$ ,  $156.9$ ,  $156.8$ ,  $156.2$ ,  $149.3$ ,  $149.2$ ,  $147.4$ ,  $146.5$ ,  $135.6$ ,  $130.7$ ,  $127.5$ ,  $126.2$ ,  $125.6$ ,  $124.2$ ,  $120.5$ ,  $118.4$ ,  $99.1$ ,  $98.9$ ,  $64.2$ ,  $64.0$ ,  $55.8$ ,  $55.7$ ,  $49.8$ ,  $47.9$ ,  $47.7$ ,  $44.4$ ,  $44.1$ ,  $33.1$ ,  $32.7$ ,  $32.5$ ,  $26.7$ ,  $19.7$ ,  $19.6$ ,  $19.5$ ,  $19.4$ ,  $18.9$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 285 nm (5.05); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 391.2$  (100%  $[M(2x^{35}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ),  $392.2$  (62%  $[M(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ),  $393.2$  (14%  $[M(2x^{37}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ),  $781.3$  (30%  $[M(2x^{35}\text{Cl})+H]^+$ ),  $783.3$  (20%  $[M(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+H]^+$ ).

#### 4.12.39 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)-L-phenylalanyl]-piperazin (138)

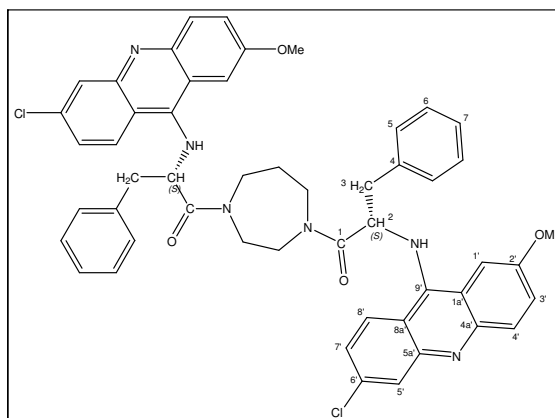
Verbindung **138** (0.16 g, 22%) wird aus **122** (0.50 g, 0.83 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.53 g, 1.90 mmol) nach Methode 4.2.29 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 195-196 °C;  $[\alpha]_D = +22.1^\circ$  ( $c = 3.0$ , MeOH+TFA, 1%ig);  $R_F = 0.50$



(Dichlormethan/Methanol, 95:5); IR (KBr):  $\nu = 2927m, 2851m, 1637s, 1561m, 1518m, 1465m, 1437m, 1358w, 1272m, 1235s, 1184w, 1120w, 1033w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.12\text{-}7.80$  (*m*, 6 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ),  $7.75\text{-}7.46$  (*m*, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ),  $7.38\text{-}7.30$  (*m*, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ),  $7.22\text{-}7.06$  (*m*, 6 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ),  $5.40$  (*br*, 2 H, CH(2)),  $3.90$  (*s*, 6 H, OMe),  $3.58\text{-}3.00$  (*m*, 8 H,  $\text{CH}_2(3)$ +Piperazin);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 170.2$  (*s*, C=O),  $155.5$  (*s*, C(2')),  $148.6$  (*s*, C(9')),  $147.2$  (*s*, C(5a')),  $145.8$  (*s*, C(4a')),  $136.8$  (*s*, C(4)),  $133.3$  (*s*, C(6')),  $130.3$  (*d*, CH(8')),  $129.5$  (*d*, CH(5)),  $127.8$  (*d*, CH(6)),  $126.9$  (*d*, CH(4')),  $126.3$  (*d*, CH(7)),  $125.7$  (*d*, CH(3')),  $124.8$  (*d*, CH(5')),  $123.8$  (*d*, CH(7')),  $119.1$  (*s*, C(1a')),  $116.5$  (*s*, C(8a')),  $100.1$  (*d*, CH(1')),  $59.0$  (*d*, CH(2)),  $55.4$  (*q*, OMe),  $44.5$  (*t*, Piperazin),  $44.2$  (*t*, Piperazin),  $41.5$  (*t*, Piperazin),  $41.3$  (*t*, Piperazin),  $35.4$  (*t*,  $\text{CH}_2(3)$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 297 nm (4.98); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 432.2$  (100%  $[\text{M}(2x^{35}\text{Cl})+2\text{H}]^{2+}$ ),  $433.2$  (64%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+2\text{H}]^{2+}$ ),  $434.2$  (15%  $[\text{M}(2x^{37}\text{Cl})+2\text{H}]^{2+}$ ),  $863.1$  (40%  $[\text{M}(2x^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ),  $865.1$  (24%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ).

#### 4.12.40 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)-L-phenylalanyl]-homopiperazin (139)

Verbindung **139** (0.10 g, 15%) wird aus **123** (0.48 g, 0.77 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.65 g, 2.30 mmol) nach Methode 4.2.29 als amorpher gelber Feststoff erhalten.  $[\alpha]_{\text{D}} = +3.4^\circ$  ( $c = 3.4$ , MeOH+TFA, 1%ig);  $R_{\text{F}} = 0.35$  (Dichlormethan/Methanol, 95:5); IR (KBr):  $\nu = 3356m, 2927m, 1633s, 1606m, 1592m, 1563m, 1519w, 1474s, 1418m,$

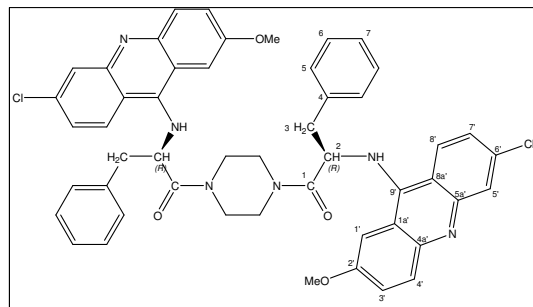


$1360w, 1280w, 1229m, 1167w, 1098w, 1029w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.06\text{-}8.04$  (*m*, 2 H, CH(5')),  $7.97$  (*d*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.5$  Hz, CH(8')),  $7.96$  (*d*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.5$  Hz, CH(8')),  $7.77$  (*d*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$  Hz, CH(4')),  $7.74$  (*d*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$  Hz, CH(4')),  $7.36\text{-}7.10$  (*m*, 16 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ),  $5.43$  (*d*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 10.7$  Hz, NH),  $5.36$  (*d*, 1 H,  $^3J_{\text{H,H}} = 10.7$  Hz, NH),  $4.49\text{-}4.42$  (*m*, 1 H, CH(2)),  $4.29\text{-}4.22$  (*m*, 1 H, CH(2)),  $3.77$  (*s*, 3 H, OMe),  $3.72$  (*s*, 3 H, OMe),  $3.22\text{-}2.80$  (*m*, 12 H, Homopiperazin+ $\text{CH}_2(3)$ ),  $1.75\text{-}1.65$  (*m*, 2 H, Homopiperazin);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.2, 172.5, 156.9, 156.8, 148.6, 148.5, 147.4, 146.4, 136.3, 136.2, 135.4, 129.4, 128.7, 128.6, 127.5, 127.4, 126.2, 126.1, 125.9, 124.0, 120.5, 118.3, 118.0, 98.5, 98.4, 60.6, 60.4, 55.6, 55.5, 48.6, 47.8, 45.2, 44.1, 40.7, 40.6, 38.6, 25.0$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 285 nm (4.95); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 439.2$  (100%

$[M(2x^{35}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ), 440.2 (66%  $[M(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ), 441.2 (14%  $[M(2x^{37}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ), 877.2 (20%  $[M(2x^{35}\text{Cl})+H]^+$ ), 879.2 (13%  $[M(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+H]^+$ ).

#### 4.12.41 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)-D-phenylalanyl]-piperazin (140)

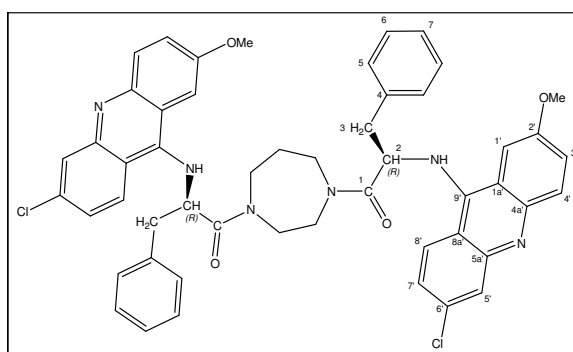
Verbindung **140** (0.13 g, 25%) wird aus **124** (0.36 g, 0.60 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.5 g, 1.8 mmol) nach Methode 4.2.29 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 195-196 °C;  $[\alpha]_D = -45.1^\circ$  (c = 1.6, MeOH+TFA, 1%ig);  $R_F = 0.50$  (Dichlormethan/Methanol,



95:5); IR (KBr):  $\nu = 2927m, 2851m, 1637s, 1561m, 1518m, 1465m, 1437m, 1358w, 1272m, 1235s, 1184w, 1120w, 1033w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.12-7.80$  (m, 6 H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7.75-7.46 (m, 4 H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7.38-7.30 (m, 4 H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7.22-7.06 (m, 6 H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 5.40 (br, 2 H, CH(2)), 3.90 (s, 6 H, OMe), 3.58-3.00 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>(3)+Piperazin);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 170.2$  (s, C=O), 155.5 (s, C(2')), 148.6 (s, C(9')), 147.2 (s, C(5a')), 145.8 (s, C(4a')), 136.8 (s, C(4)), 133.3 (s, C(6')), 130.3 (d, CH(8')), 129.5 (d, CH(5)), 127.8 (d, CH(6)), 126.9 (d, CH(4')), 126.3 (d, CH(7)), 125.7 (d, CH(3')), 124.8 (d, CH(5')), 123.8 (d, CH(7')), 119.1 (s, C(1a')), 116.5 (s, C(8a')), 100.1 (d, CH(1')), 59.0 (d, CH(2)), 55.4 (q, OMe), 44.5 (t, Piperazin), 44.2 (t, Piperazin), 41.5 (t, Piperazin), 41.3 (t, Piperazin), 35.4 (t, CH<sub>2</sub>(3)); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 297 nm (4.98); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 432.2$  (100%  $[M(2x^{35}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ), 433.2 (64%  $[M(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ), 434.2 (13%  $[M(2x^{37}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ), 863.1 (50%  $[M(2x^{35}\text{Cl})+H]^+$ ), 865.1 (32%  $[M(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+H]^+$ ), 867.1 (7%  $[M(2x^{37}\text{Cl})+H]^+$ ).

#### 4.12.42 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)-D-phenylalanyl]-homopiperazin (141)

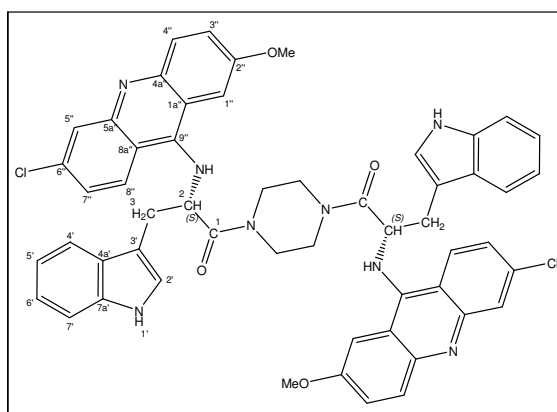
Verbindung **141** (0.12 g, 17%) wird aus **125** (0.48 g, 0.77 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.65 g, 2.30 mmol) nach Methode 4.2.29 als amorpher gelber Feststoff erhalten.  $[\alpha]_D = -2.8^\circ$  (c = 2.9, MeOH+TFA, 1%ig);  $R_F = 0.35$  (Dichlormethan/Methanol, 95:5); IR (KBr):  $\nu = 3356m, 2927m, 1633s,$



1606m, 1592m, 1563m, 1519w, 1474s, 1418m, 1360w, 1280w, 1229m, 1167w, 1098w, 1029w cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.06-8.04 (m, 2 H, CH(5')), 7.97 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.5 Hz, CH(8')), 7.96 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.5 Hz, CH(8')), 7.77 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, CH(4')), 7.74 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, CH(4')), 7.36-7.10 (m, 16 H, H<sub>arom.</sub>), 5.43 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 10.7 Hz, NH), 5.36 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 10.7 Hz, NH), 4.49-4.42 (m, 1 H, CH(2)), 4.29-4.22 (m, 1 H, CH(2)), 3.77 (s, 3 H, OMe), 3.72 (s, 3 H, OMe), 3.22-2.80 (m, 12 H, Homopiperazin+CH<sub>2</sub>(3)), 1.75-1.65 (m, 2 H, Homopiperazin); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.2, 172.5, 156.9, 156.8, 148.6, 148.5, 147.4, 146.4, 136.3, 136.2, 135.4, 129.4, 128.7, 128.6, 127.5, 127.4, 126.2, 126.1, 125.9, 124.0, 120.5, 118.3, 118.0, 98.5, 98.4, 60.6, 60.4, 55.6, 55.5, 48.6, 47.8, 45.2, 44.1, 40.7, 40.6, 38.6, 25.0; UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 285 nm (4.95); MS (ESI, MeOH): m/z = 439.2 (100% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 440.2 (65% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 441.2 (13% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 877.1 (70% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 879.1 (46% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 881.1 (10% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).

#### 4.12.43 1,4-Bis-[N<sup>α</sup>-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)-L-tryptophanyl]-piperazin (142)

Verbindung **142** (0.15 g, 27%) wird aus **126** (0.41 g, 0.60 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.5 g, 1.8 mmol) nach Methode 4.2.29 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 172-173 °C; R<sub>F</sub> = 0.60 (Ethylacetat); [α]<sub>D</sub> = +53.6° (c = 3.3, MeOH); IR (KBr): ν = 2922m, 1631s, 1584m, 1558m, 1500m, 1458m, 1420m, 1239m, 1094w, 1028w cm<sup>-1</sup>;



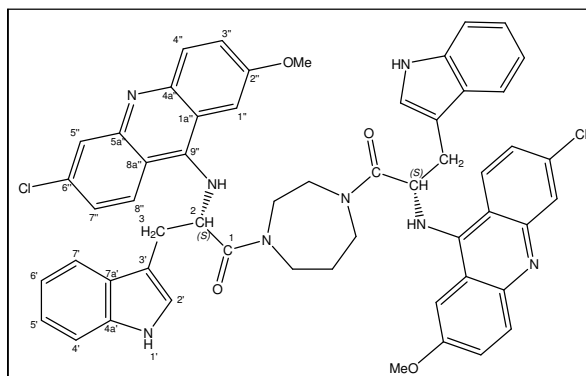
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.85 (br, 2 H, NH), 8.05 (d, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.5 Hz, CH(8'')), 7.90-7.73 (m, 4 H, H<sub>arom.</sub>), 7.46-7.22 (m, 8 H, H<sub>arom.</sub>), 7.20-7.12 (m, 4 H, H<sub>arom.</sub>), 7.00-6.90 (m, 4 H, H<sub>arom.</sub>), 5.00-4.84 (m, 2 H, CH(2)), 3.63 (s, 6 H, OMe), 3.30-2.50 (m, 12 H, CH<sub>2</sub>(3)+Piperazin); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 170.8 (s, C=O), 155.6 (s, C(2'')), 149.9 (s, C(9'')), 146.6 (s, C(5a'')), 145.3 (s, C(4a'')), 135.9 (s, C(4a'')), 134.1 (s, C(6'')), 127.2 (s, C(7a'')), 126.9 (d, CH(8'')), 126.2 (d, CH(4'')), 124.6 (d, CH(3'')), 122.5 (d, CH(2'')), 122.3 (d, CH(5'')), 121.5 (d, CH(7'')), 121.0 (d, CH(5')), 117.3 (s, C(1a'')), 118.5 (d, CH(7')), 118.2 (d, CH(6')), 114.7 (s, C(8a'')), 111.4 (d, CH(4')), 109.1 (s, C(3')), 101.2 (d, CH(1')), 60.8 (d, CH(2)), 55.3 (q, OMe), 44.0 (t, Piperazin), 40.9 (t, Piperazin), 29.1 (d, CH(3)); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 285 nm (4.83); MS (ESI, MeOH): m/z = 471.2



(30%  $[M(2x^{35}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ), 472.2 (20%  $[M(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ), 941.2 (100%  $[M(2x^{35}\text{Cl})+H]^+$ ), 943.2 (65%  $[M(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+H]^+$ ), 945.2 (13%  $[M(2x^{37}\text{Cl})+H]^+$ ).

#### 4.12.44 1,4-Bis-[N<sup>α</sup>-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)-L-tryptophanyl]-homopiperazin (143)

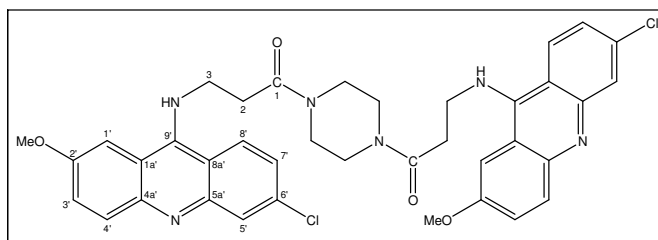
Verbindung **143** (0.16 g, 20%) wird aus **127** (0.50 g, 0.83 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.50 g, 1.80 mmol) nach Methode 4.2.29 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 169-170 °C;  $R_F = 0.70$  (Dichlormethan/Methanol, 9:1);  $[\alpha]_D = -11.8^\circ$  ( $c = 2.2$ , MeOH); IR (KBr):  $\nu = 2923m, 1702w, 1631s, 1560m, 1518m,$



1458m, 1420s, 1360m, 1233s, 1096w, 1028w  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10.83\text{-}10.77$  ( $m$ , 2 H, NH), 8.05 ( $d$ , 2 H,  $^3J_{H,H} = 9.5$  Hz, CH(8'')), 7.83-7.75 ( $m$ , 4 H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7.60-7.42 ( $m$ , 2 H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7.34-6.80 ( $m$ , 14 H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 4.75-4.62 ( $m$ , 2 H, CH(2)), 3.63 ( $s$ , 6 H, OMe), 3.40-2.70 ( $m$ , 12 H, CH<sub>2</sub>(3)+Homopiperazin), 1.62-1.50 ( $m$ , 2 H, Homopiperazin);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 172.1, 171.5, 155.3, 148.7, 147.1, 146.0, 135.7, 133.2, 127.0, 126.9, 126.8, 126.7, 125.4, 124.6, 124.0, 120.6, 119.1, 118.1, 117.8, 111.1, 109.3, 99.3, 58.9, 54.7, 46.7, 46.0, 43.0, 29.0, 25.6$ ; UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 284 nm (4.84); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 478.2$  (100%  $[M(2x^{35}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ), 479.2 (63%  $[M(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ), 480.2 (15%  $[M(2x^{37}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ), 955.3 (50%  $[M(2x^{35}\text{Cl})+H]^+$ ), 957.3 (33%  $[M(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+H]^+$ ), 959.3 (8%  $[M(2x^{37}\text{Cl})+H]^+$ ).

#### 4.12.45 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)-β-alanyl]-piperazin (144)

Verbindung **144** (0.14 g, 34%) wird aus **128** (0.27 g, 0.60 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.50 g, 1.80 mmol) nach Methode 4.2.29 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 199-

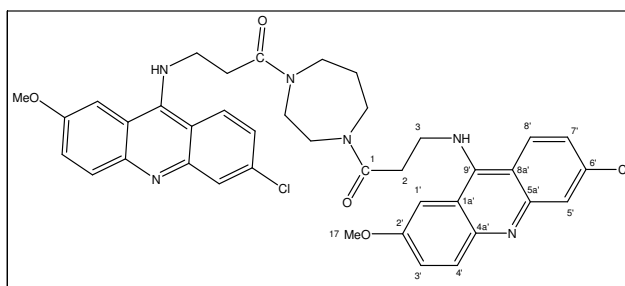


200 °C;  $R_F = 0.20$  (Dichlormethan/Methanol, 95:5); IR (KBr):  $\nu = 2923m, 1632s, 1560m, 1520m, 1471m, 1434m, 1349m, 1230m, 1027w$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.36$  ( $d$ , 2 H,  $^3J_{H,H} = 9.5$  Hz, CH(8'')), 7.78 ( $d$ , 2 H,  $^4J_{H,H} = 2.1$  Hz, CH(5')), 7.75 ( $d$ , 2 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(4')), 7.64-7.75 ( $m$ , 4 H, CH(1'+3')), 7.41 ( $dd$ , 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.5$  Hz,

$^4J_{H,H} = 2.1$  Hz, CH(7')), 4.00-3.80 (*m*, 20 H, CH<sub>2</sub>(3)+OMe+Piperazin), 2.76 (*br*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2)); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 169.1 (*s*, C=O), 155.0 (*s*, C(2')), 150.6 (*s*, C(9')), 146.6 (*s*, C(5a')), 145.3 (*s*, C(4a')), 133.9 (*s*, C(6')), 126.5 (*d*, CH(8')), 126.2 (*d*, CH(4')), 124.1 (*d*, CH(3')), 123.1 (*d*, CH(5')), 122.8 (*d*, CH(7')), 117.3 (*s*, C(1a')), 114.7 (*s*, C(8a')), 101.2 (*d*, CH(1')), 55.6 (*q*, OMe), 45.7 (*d*, CH<sub>2</sub>(3)), 44.7 (*t*, Piperazin), 44.5 (*t*, Piperazin), 41.0 (*t*, Piperazin), 40.7 (*t*, Piperazin), 33.0 (*t*, CH<sub>2</sub>(2)); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 297 nm (4.81); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 356.2 (100% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 357.2 (66% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 358.2 (15% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 711.2 (20% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 713.2 (13% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).

#### 4.12.46 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)-β-alanyl]-homopiperazin (145)

Verbindung **145** (0.40 g, 34%) wird aus **129** (0.75 g, 1.60 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (1.0 g, 3.6 mmol) nach Methode 4.2.29 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 210-211 °C; R<sub>F</sub> = 0.25



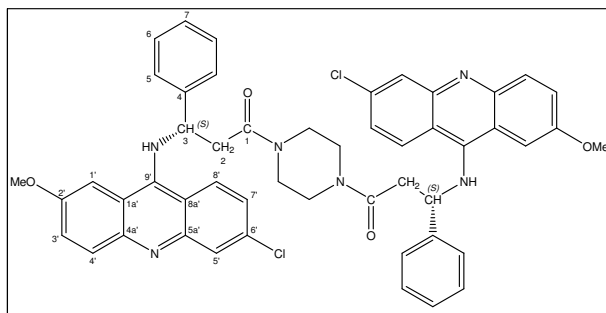
(Dichlormethan/Methanol, 1:1); IR (KBr): ν = 3117*m*, 2967*m*, 1672*s*, 1631*s*, 1591*s*, 1538*m*, 1481*s*, 1272*m*, 1247*s*, 1201*s*, 1170*m*, 1129*m*, 1080*m*, 1025*w* cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.61 (*d*, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.5 Hz, CH(8')), 7.80-7.75 (*m*, 6 H, H<sub>arom.</sub>), 7.60 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, CH(3')), 7.50 (*dd*, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, CH(7')), 3.85 (*s*, 6 H, OMe), 3.80-2.95 (*m*, 16 H, CH<sub>2</sub>(2+3)+Homopiperazin), 1.75-1.65 (*m*, 2 H, Homopiperazin); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 170.5, 170.0, 169.8, 169.9, 156.5, 156.3, 139.6, 139.3, 139.0, 135.3, 128.4, 127.2, 124.4, 121.0, 117.9, 112.9, 110.1, 103.5, 56.7, 56.5, 47.8, 46.6, 46.2, 45.9, 45.7, 45.2, 44.8, 32.6, 32.2, 32.0, 31.8, 26.7; UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 297 nm (5.37); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 363.3 (100% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 364.3 (62% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 365.3 (12% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 725.2 (20% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 727.2 (13% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).



#### 4.12.47 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)- $\beta$ -L-phenylalanyl]-piperazin (146)

Verbindung **146** (0.17 g, 33%) wird aus **130** (0.36 g, 0.60 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.5 g, 1.8 mmol) nach Methode 4.2.29 als gelber Feststoff erhalten.

M.p. 197-198 °C;  $[\alpha]_D = +48.1^\circ$  (c = 5.3,



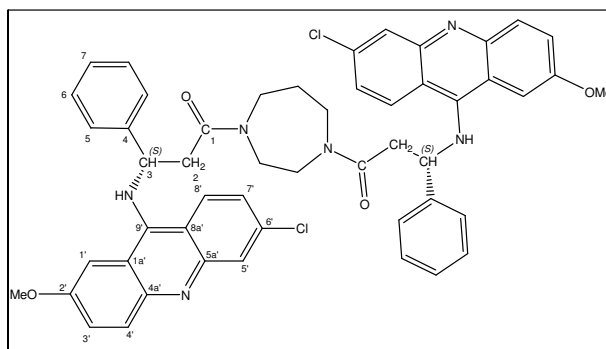
MeOH+TFA, 1%ig);  $R_F = 0.40$  (Dichlormethan/Methanol, 95:5); IR (KBr):  $\nu = 2924_w$ ,  $1637_s$ ,  $1561_w$ ,  $1517_w$ ,  $1456_m$ ,  $1438_m$ ,  $1417_m$ ,  $1357_w$ ,  $1273_w$ ,  $1234_s$ ,  $1184_w$ ,  $1119_w$ ,  $1016_w$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.00$ - $7.80$  (m, 6 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ),  $7.40$ - $7.00$  (m, 16 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ),  $6.60$  (br, 2 H, NH),  $4.80$  (br, 2 H, CH(3)),  $3.78$  (s, 6 H, OMe),  $3.30$ - $2.80$  (m, 8 H, Piperazin),  $2.75$ - $2.65$  (br, 2 H,  $\text{CH}_a(2)$ ),  $2.34$ - $2.26$  (br, 2 H,  $\text{CH}_b(2)$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $46^\circ\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 170.2$  (s, C=O),  $155.5$  (s, C(2')),  $148.5$  (s, C(9')),  $147.4$  (s, C(5a')),  $146.1$  (s, C(4a')),  $136.8$  (s, C(4)),  $133.3$  (s, C(6')),  $130.6$  (d, CH(8')),  $129.5$  (d, CH(5)),  $127.8$  (d, CH(6)),  $127.0$  (d, CH(4')),  $126.3$  (d, CH(7)),  $125.6$  (d, CH(3')),  $124.8$  (d, CH(5')),  $123.8$  (d, CH(7')),  $119.2$  (s, C(1a')),  $116.5$  (s, C(8a')),  $100.0$  (d, CH(1')),  $58.8$  (d, CH(3)),  $55.4$  (q, OMe),  $41.7$  (t, Piperazin),  $41.1$  (t, Piperazin),  $39.9$  (t,  $\text{CH}_2(2)$ ); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 297 nm (4.74); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 432.2$  (100%  $[\text{M}(2x^{35}\text{Cl})+2\text{H}]^{2+}$ ),  $433.2$  (64%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+2\text{H}]^{2+}$ ),  $434.2$  (13%  $[\text{M}(2x^{37}\text{Cl})+2\text{H}]^{2+}$ ),  $863.3$  (70%  $[\text{M}(2x^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ),  $865.3$  (45%  $[\text{M}(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ),  $867.3$  (10%  $[\text{M}(2x^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$ ).

#### 4.12.48 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)- $\beta$ -L-phenylalanyl]-homopiperazin (147)

Verbindung **147** (0.20 g, 30%) wird aus **131** (0.50 g, 0.81 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.67 g, 2.40 mmol) nach Methode 4.2.29 als gelber Feststoff erhalten.

M.p. 140-141 °C;  $[\alpha]_D = -5.5^\circ$  (c = 2.8,

MeOH+TFA, 1%ig);  $R_F = 0.64$

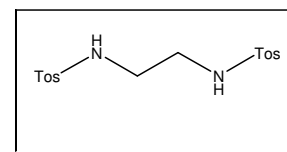


(Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):  $\nu = 2922_w$ ,  $1639_s$ ,  $1559_w$ ,  $1518_w$ ,  $1468_m$ ,  $1423_m$ ,  $1354_w$ ,  $1228_m$ ,  $1098_w$ ,  $1030_w$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.09$ - $7.80$  (m, 6 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ),  $7.40$ - $7.00$  (m, 16 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ),  $6.60$ - $6.40$  (m, 2 H, NH),  $4.62$ - $4.46$  (m, 2 H, CH(3)),  $3.73$ -

3.61 (*m*, 6 H, OMe), 3.30-2.60 (*m*, 12 H, CH<sub>2</sub>(2)+Homopiperazin), 1.58-1.30 (*m*, 2 H, Homopiperazin); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 172.0, 171.4, 155.8, 155.7, 148.9, 147.3, 146.3, 137.6, 137.4, 137.3, 133.6, 129.8, 129.7, 129.3, 128.0, 127.8, 126.7, 126.0, 125.0, 119.6, 119.4, 117.7, 99.8, 59.7, 59.5, 55.4, 47.1, 46.6, 46.5, 44.9, 43.8, 43.2, 38.4, 25.6; UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 298 nm (5.20); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 439.2 (100% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 440.2 (65% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 441.2 (15% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 877.3 (30% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 879.3 (20% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).

#### 4.12.49 1,2-Bis-(toluen-4-sulfonylamino)ethan (148)

Zu einer Lösung von Ethylendiamin (6.0 g, 0.1 mol), in Pyridin (50 ml) wird unter Eiskühlung p-Toluolsulfonsäurechlorid (40.00 g, 0.21 mol) gegeben, so dass eine Temperatur von 10 °C nicht überschritten wird. Die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmt

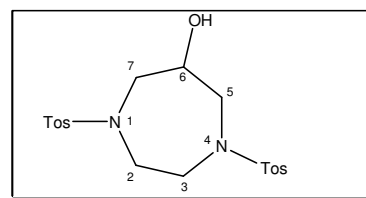


und über Nacht gerührt. Dann wird Eis (100 g) zugegeben, der Feststoff abfiltriert, mit verd. Salzsäure (200 ml) und verd. Natronlauge (200 ml) gewaschen. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man Verbindung **148** (30.0 g, 81 %) als farblosen Feststoff.

M.p. 163-164 °C (164-165 °C<sup>[360]</sup>, 162-163 °C<sup>[361]</sup>); IR (KBr)<sup>[360]</sup>: ν = 3289<sub>s</sub>, 2924<sub>w</sub>, 2851<sub>w</sub>, 1631<sub>w</sub>, 1598<sub>w</sub>, 1409<sub>m</sub>, 1334<sub>s</sub>, 1308<sub>m</sub>, 1292<sub>w</sub>, 1157<sub>m</sub>, 1093<sub>m</sub>, 1063<sub>m</sub>, 1020<sub>w</sub> cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>[360], [362]</sup>: δ = 7.67-7.70 (*s*, 4 H, Tos), 7.27-7.30 (*s*, 4 H, Tos), 4.88 (*s*, 2 H, NH), 3.04 (*s*, 4 H, CH<sub>2</sub>), 2.41 (*s*, 6 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>[360]</sup>: δ = 143.8 (*s*, Tos), 136.9 (*s*, Tos), 129.8 (*d*, Tos), 127.1 (*d*, Tos), 43.9 (*t*, CH<sub>2</sub>), 21.6 (*q*, CH<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 218 nm (4.46); MS (ESI, MeOH)<sup>[362]</sup>: *m/z* = 369.1 (30% [M+H]<sup>+</sup>), 386.1 (100% [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>).

#### 4.12.50 6-Hydroxy-1,4-bis-(p-toluolsulfonyl)homopiperazin (149)

Zu einer Lösung von Natrium (3.12 g, 0.14 mmol) in Ethanol (500 ml) wird **148** (25.0 g, 68.0 mmol) gegeben und 20 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird 1,3-Dichlorpropan-2-ol (16.1 g,



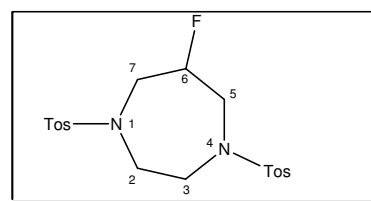
74.0 mmol) und 24 h unter Rückfluss erhitzt. Zu der erkalteten Lösung wird Wasser (500 ml) gegeben und das Rohprodukt abgesaugt. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man Verbindung **149** (24.2 g, 84 %) als farblosen Feststoff.

M.p. 119-120 °C (175-177 °C<sup>[363]</sup>, 117-118 °C<sup>[364]</sup>); IR (KBr)<sup>[364]</sup>: ν = 3506<sub>m</sub>, 2978<sub>m</sub>, 2940<sub>m</sub>, 1598<sub>m</sub>, 1492<sub>w</sub>, 1444<sub>m</sub>, 1406<sub>w</sub>, 1347<sub>s</sub>, 1333<sub>s</sub>, 1266<sub>m</sub>, 1152<sub>s</sub>, 1116<sub>m</sub>, 1086<sub>s</sub>, 1037<sub>s</sub>, 1010<sub>m</sub> cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>[363], [364]</sup>: δ = 7.63-7.65 (*s*, 4 H, Tos), 7.29-7.31 (*s*, 4 H,

Tos), 4.12-4.22 (*m*, 1 H, CH(6)), 3.62 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 5.4$  Hz, CH(5+7)), 3.61 (*d*, 2 H,  $^2J_{H,H} = 15.4$  Hz,  $^3J_{H,H} = 5.4$  Hz, CH<sub>a</sub>(5+7)), 3.38-3.52 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2+3)), 3.23 (*d*, 2 H,  $^2J_{H,H} = 15.4$  Hz,  $^3J_{H,H} = 5.4$  Hz, CH<sub>b</sub>(5+7)), 3.18 (*d*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 10.0$  Hz, OH), 2.41 (*s*, 6 H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 143.8$  (*s*, Tos), 136.9 (*s*, Tos), 129.8 (*d*, Tos), 126.7 (*d*, Tos), 69.9 (*d*, CHOH(6)), 54.8 (*t*, CH<sub>2</sub>(7+5)), 52.8 (*t*, CH<sub>2</sub>(2+3)), 21.8 (*q*, CH<sub>3</sub>); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 218 nm (4.50); MS (ESI, MeOH)<sup>[363]</sup>:  $m/z = 425.2$  (15% [M+H]<sup>+</sup>), 442.2 (100% [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>).

#### 4.12.51 6-Fluor-1,4-bis-(p-toluolsulfonyl)homopiperazin (150)

Zu einer Mischung von DAST (6.0 ml, 45.0 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wird bei -65 °C eine Lösung von **149** (10.6 g, 21.9 mmol) in Dichlormethan (75 ml) getropft. Anschließend wird die Mischung langsam auf RT erwärmt

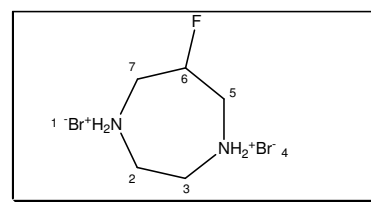


und über Nacht gerührt. Danach wird unter Eiskühlung Wasser (20 ml) zugetropft und mit verd. NaOH-Lösung auf pH = 9 eingestellt. Nach der Trennung im Scheidetrichter wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x100 ml) extrahiert, die vereinigten Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Nach chromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan) erhält man Verbindung **150** (9.1 g, 86 %) als farblosen Feststoff.

M.p. 184-185 °C (184-186 °C<sup>[365]</sup>); R<sub>F</sub> = 0.24 (Chloroform); IR (KBr):  $\nu = 2922w$ , 1598w, 1493w, 1444w, 1349s, 1277w, 1159s, 1089m, 1018m cm<sup>-1</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.62$ -7.65 (*s*, 2 H, Tos), 7.29-7.31 (*s*, 2 H, Tos), 4.94 (*dquint.*, 1 H,  $^2J_{H,F} = 48.6$  Hz,  $^3J_{H,H} = 5.2$  Hz, CH(6)), 3.53-3.59 (*dd*, 4 H,  $^3J_{H,F} = 18.5$  Hz,  $^3J_{H,H} = 5.4$  Hz, CH<sub>2</sub>(5+7)), 3.32-3.46 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2+3)), 2.42 (*s*, 6 H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 143.9$  (*s*, Tos), 135.9 (*s*, Tos), 129.9 (*d*, Tos), 126.9 (*d*, Tos), 89.6 (*dd*,  $^1J_{C,F} = 179.5$  Hz, CHF(6)), 52.4 (*t*, CH<sub>2</sub>(2+3)), 52.1 (*dt*,  $^2J_{C,F} = 29.2$  Hz, CH<sub>2</sub>(7+5)), 21.7 (*q*, CH<sub>3</sub>);  $^{19}\text{F}$  NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -180.4$  (*dquint.*,  $^2J_{H,F} = 48.6$  Hz,  $^3J_{H,F} = 18.5$  Hz, CHF); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 218 nm (4.63); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 427.1$  (30% [M+H]<sup>+</sup>), 444.1 (100% [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 449.1 (70% [M+Na]<sup>+</sup>).

#### 4.12.52 6-Fluorhomopiperazin Dihydrobromid (151)

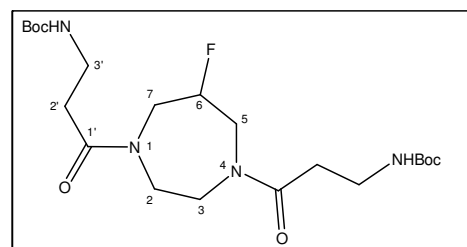
Eine Mischung aus **150** (7.2 g, 16.9 mmol) und HBr/Eisessig (120 ml) wird 30 min bei RT gerührt. Anschließend wird Phenol (6.4 g, 68.1 mmol) zugegeben und bei 60 °C 6h gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum (5 mbar,



Wasserbad: 70 °C) abdestilliert, der Rückstand mit Ethanol (15 ml) versetzt und über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Das Produkt wird abfiltriert und mit wenig Ethanol gewaschen. Man erhält Verbindung **151** (4.0 g, 85 %) als farblosen Feststoff. M.p. 210-211 °C; IR (KBr):  $\nu = 2961s, 2797s, 2698s, 2650s, 2475m, 1580m, 1543w, 1516w, 1451m, 1419m, 1392m, 1290w, 1093w, 1016m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )<sup>[365]</sup>:  $\delta = 9.44$  (*br*, 4 H, NH<sub>2</sub>), 5.42 (*br d*, 1 H,  $^2J_{H,F} = 41.1 \text{ Hz}$ , CH(6)), 3.30-3.76 (*m*, 8 H, Homopiperazin);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 85.1$  (*dd*,  $^1J_{C,F} = 175.3 \text{ Hz}$ , CHF(6)), 46.5 (*dt*,  $^2J_{C,F} = 22.1 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>(7+5)), 42.5 (*t*, CH<sub>2</sub>(2+3));  $^{19}\text{F NMR}$  (188 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = -188.0$  (*dquint.*,  $^2J_{H,F} = 41.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{H,F} = 18.2 \text{ Hz}$ , CHF); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 218 nm (4.63); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 119.2$  (100% [M+H]<sup>+</sup>), 317.0 (20% [(M+H)<sub>2</sub><sup>79</sup>Br]<sup>+</sup>), 319.0 (22% [(M+H)<sub>2</sub><sup>81</sup>Br]<sup>+</sup>).

#### 4.12.53 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]- $\beta$ -alanyl}-6-fluorhomopiperazine (152)

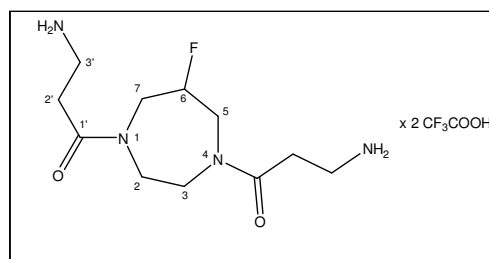
Verbindung **152** (0.5 g, 82 %) wird aus N-Boc- $\beta$ -alanin (0.81 g, 4.28 mmol) nach Methode 4.2.30 als amorpher farbloser Feststoff erhalten.  $R_F = 0.52$  (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):  $\nu = 3365br, 2979m, 1708s, 1641s, 1522m, 1456m,$



$1392w, 1366m, 1278m, 1251m, 1171s, 1062w, 1021w \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.17$  (*br*, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.95 (*br d*, 1 H,  $^2J_{H,F} = 46.9 \text{ Hz}$ , CH(6)), 3.20-4.60 (*m*, 8 H, Homopiperazin), 2.42-2.64 (*m*, 4 H, CH<sub>2</sub>(2'+3')), 1.41 (*s*, 18 H, <sup>t</sup>Bu);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.3$  (*s*, C=O), 171.8 (*s*, C=O), 155.9 (*s*, C=O), 89.0 (*dd*,  $^1J_{C,F} = 179.5 \text{ Hz}$ , CHF(6)), 88.2 (*dd*,  $^1J_{C,F} = 178.6 \text{ Hz}$ , CHF(6)), 79.3 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 79.2 (*s*, C<sub>quart.</sub>), 52.3 (*dt*,  $^2J_{C,F} = 23.9 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>(7+5)), 50.8 (*dt*,  $^2J_{C,F} = 26.7 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>(7+5)), 50.0 (*t*, CH<sub>2</sub>(2+3)), 48.9 (*dt*,  $^2J_{C,F} = 28.5 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>(7+5)), 48.7 (*t*, CH<sub>2</sub>(2+3)), 48.0 (*dt*,  $^2J_{C,F} = 31.3 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>(7+5)), 48.0 (*t*, CH<sub>2</sub>(2+3)), 47.2 (*t*, CH<sub>2</sub>(2+3)), 36.3 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 36.1 (*t*, CH<sub>2</sub>(3')), 33.3 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')), 33.0 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')), 28.8 (*q*, <sup>t</sup>Bu);  $^{19}\text{F NMR}$  (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -180.5$  (*m*, CHF), -182.2 (*m*, CHF); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 216 nm (4.21); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 461.1$  (70% [M+H]<sup>+</sup>), 483.2 (100% [M+Na]<sup>+</sup>).

**4.12.54 1,4-Bis-( $\beta$ -alanyl)-6-fluorhomopiperazin Ditrifluoracetat (153)**

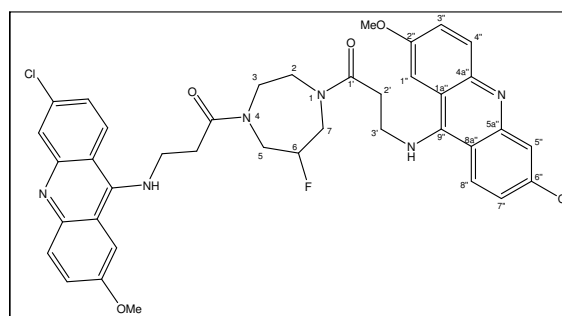
Verbindung **153** (0.5 g, 98%) wird aus **152** (0.5 g, 1.1 mmol) nach Methode 4.2.28 als amorpher farbloser Feststoff erhalten.  $R_F = 0.52$  (Dichlormethan/Methanol, 9:1); IR (KBr):  $\nu = 2996m, 1682s, 1644s, 1480m, 1203s, 1051m, 1027m, 1007m \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-



$d_6$ ):  $\delta = 7.75$  (*br*, 4 H,  $\text{NH}_2$ ), 5.42 (*br d*, 1 H,  $^2J_{H,F} = 44.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(6)$ ), 3.16-4.10 (*m*, 8 H, Homopiperazin), 2.95-3.03 (*m*, 4 H,  $\text{CH}_2(3')$ ), 2.59-2.83 (*m*, 4 H,  $\text{CH}_2(2')$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 169.9$  (*s*,  $\text{C}=\text{O}$ ), 169.8 (*s*,  $\text{C}=\text{O}$ ), 158.3 (*q*, TFA), 115.6 (*q*, TFA), 88.9 (*dd*,  $^1J_{C,F} = 175.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHF}(6)$ ), 88.4 (*dd*,  $^1J_{C,F} = 175.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHF}(6)$ ), 50.4 (*dt*,  $^2J_{C,F} = 22.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2(7+5)$ ), 49.5 (*dt*,  $^2J_{C,F} = 23.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2(7+5)$ ), 48.2 (*t*,  $\text{CH}_2(2+3)$ ), 47.5 (*dt*,  $^2J_{C,F} = 28.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2(7+5)$ ), 47.1 (*t*,  $\text{CH}_2(2+3)$ ), 46.8 (*dt*,  $^2J_{C,F} = 29.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2(7+5)$ ), 46.0 (*t*,  $\text{CH}_2(2+3)$ ), 44.8 (*t*,  $\text{CH}_2(2+3)$ ), 35.3 (*t*,  $\text{CH}_2(3')$ ), 35.2 (*t*,  $\text{CH}_2(3')$ ), 29.9 (*t*,  $\text{CH}_2(2')$ ), 29.8 (*t*,  $\text{CH}_2(2')$ );  $^{19}\text{F NMR}$  (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -75.1$  (*s*, TFA), -183.4 (*m*, CHF), -185.4 (*m*, CHF); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 217 nm (4.13); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 131.0$  (40%  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ ), 261.1 (100%  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ),.

**4.12.55 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)- $\beta$ -alanyl]-6-fluorhomopiperazine (154)**

Verbindung **154** (0.05 g, 7%) wird aus **153** (0.50 g, 1.02 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.72 g, 2.60 mmol) nach Methode 4.2.29 als gelber Feststoff erhalten. M.p. 174-175 °C;  $R_F = 0.14$  (Dichlormethan/Methanol, 5:5); IR (KBr):  $\nu = 2927m, 1630s, 1590m, 1528m, 1500m,$

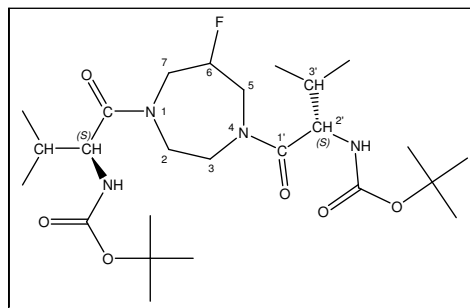


1472m, 1366m, 1248m, 1171m, 1125m, 1094m, 1028m  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.25$  (*d*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(8')$ ), 7.76-7.82 (*m*, 6 H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7.53 (*d*, 2 H,  $^3J_{H,H} = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(1')$ ), 7.38 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.1 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{H,H} = 2.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(3')$ ), 7.30 (*dd*, 1 H,  $^3J_{H,H} = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{H,H} = 2.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(7')$ ), 4.80 (*br d*, 1 H,  $^2J_{H,F} = 45.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(6)$ ), 3.88 (*s*, 6 H, OMe), 2.70-3.80 (*m*, 16 H,  $\text{CH}_2(2'+3')$ +Homopiperazin);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 171.0, 170.9, 155.1, 150.5, 133.8, 126.4, 124.0, 122.8, 116.5, 115.0, 55.6, 46.1, 45.7, 33.2, 33.0$ ;  $^{19}\text{F NMR}$  (188 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = -187.9$  (*m*, CHF), -188.6 (*m*, CHF); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 283 nm (4.66); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 372.4$  (100%

$[M(2x^{35}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ), 373.4 (65%  $[M(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ), 374.4 (13%  $[M(2x^{37}\text{Cl})+2H]^{2+}$ ), 743.1 (20%  $[M(2x^{35}\text{Cl})+H]^+$ ), 745.1 (13%  $[M(^{35}\text{Cl},^{37}\text{Cl})+H]^+$ ).

#### 4.12.56 1,4-Bis-{N-[(tert-butyloxy)carbonyl]-L-valinyl}-6-fluorhomopiperazin (155)

Verbindung **155** (1.6 g, 58%) wird aus Boc-L-valin (3.00 g, 13.8 mmol) nach Methode 4.2.30 als amorpher farbloser Feststoff erhalten.  $R_F = 0.55$  (Ethylacetat/Hexan, 7:3);  $[\alpha]_D = +17.3^\circ$  (c = 4.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr):  $\nu = 3331_{br}$ , 2976 $s$ , 1709 $s$ , 1648 $s$ , 1521 $m$ , 1449 $m$ , 1392 $m$ , 1367 $s$ , 1291 $m$ , 1246 $m$ ,



1214 $m$ , 1172 $s$ , 1066 $w$ , 1042 $w$ , 1015 $w$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.03$  (*br d*, 1 H,  $^2J_{H,F} = 41.9$  Hz, CH(6)), 3.20-4.60 (*m*, 8 H, CH(2') + Homopiperazin), 1.84-1.98 (*m*, 2 H, CH(3')), 1.40 (*s*, 18 H,  $^t\text{Bu}$ ), 0.86-0.92 (*m*, 12 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.0$  (*s*, C=O), 172.7 (*s*, C=O), 172.6 (*s*, C=O), 156.0 (*s*, C=O), 155.6 (*s*, C=O), 88.7 (*dd*,  $^1J_{C,F} = 176.5$  Hz, CHF(6)), 87.9 (*dd*,  $^1J_{C,F} = 176.8$  Hz, CHF(6)), 79.9 (*s*,  $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), 55.5 (*d*, CH(2')), 55.0 (*d*, CH(2')), 52.1 (*dt*,  $^2J_{C,F} = 23.6$  Hz,  $\text{CH}_2(7+5)$ ), 51.1 (*t*), 51.0 (*t*), 50.9 (*t*), 49.9 (*t*), 48.8 (*dt*,  $^2J_{C,F} = 22.0$  Hz,  $\text{CH}_2(7+5)$ ), 48.6, 47.8, 31.3 (*d*, CH(3')), 31.1 (*d*, CH(3')), 33.3 (*t*,  $\text{CH}_2(2')$ ), 28.8 (*q*,  $^t\text{Bu}$ ), 19.8 (*q*,  $\text{CH}_3$ ), 19.6 (*q*,  $\text{CH}_3$ ), 19.4 (*q*,  $\text{CH}_3$ ), 18.1 (*q*,  $\text{CH}_3$ ), 18.0 (*q*,  $\text{CH}_3$ ), 17.9 (*q*,  $\text{CH}_3$ );  $^{19}\text{F NMR}$  (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -180.3$  (*m*, CHF), -181.5 (*m*, CHF), -183.5 (*m*, CHF); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 217 nm (4.22); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 417.1$  (30%  $[(M+H)\text{-BOC}]^+$ ), 517.1 (50%  $[M+H]^+$ ), 539.2 (100%  $[M+\text{Na}]^+$ ).

#### 4.12.57 1,4-Bis-(L-valinyl)-6-fluorhomopiperazin Ditrifluoacetat (156)

Verbindung **156** (1.0 g, 98%) wird aus **155** (1.0 g, 2.0 mmol) nach Methode 4.2.28 als farbloses Öl erhalten.  $[\alpha]_D = +21.4^\circ$  (c = 4.9, MeOH); IR (KBr):  $\nu = 2976_{m}$ , 1779 $m$ , 1660 $s$ , 1504 $m$ , 1381 $m$ , 1300 $m$ , 1202 $s$ , 1068 $m$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.04$ -8.16 (*m*, 4 H,  $\text{NH}_2$ ), 5.00 (*br d*, 1 H,  $^2J_{H,F} = 41.9$  Hz, CH(6)), 3.11-4.43 (*m*, 10 H, CH(2') + Homopiperazin), 1.95-2.06 (*m*, 2 H, CH(3')), 0.85-0.99 (*m*, 12 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 169.2$  (*s*, C=O), 168.8 (*s*, C=O), 168.4 (*s*, C=O), 158.3 (*q*, TFA), 115.6 (*q*, TFA), 89.0 (*dd*,  $^1J_{C,F} = 176.5$  Hz, CHF(6)), 88.2 (*dd*,  $^1J_{C,F} = 176.5$  Hz, CHF(6)), 87.8 (*dd*,  $^1J_{C,F} = 176.8$  Hz, CHF(6)), 54.3 (*dd*,  $^5J_{C,F} = 7.0$  Hz, CH(2')), 54.1 (*dd*,  $^5J_{C,F} = 7.0$  Hz, CH(2')), 53.8 (*dd*,  $^5J_{C,F} = 7.0$  Hz, CH(2')), 51.1, 50.2, 49.5, 49.2, 48.1, 47.2, 47.1, 46.8,

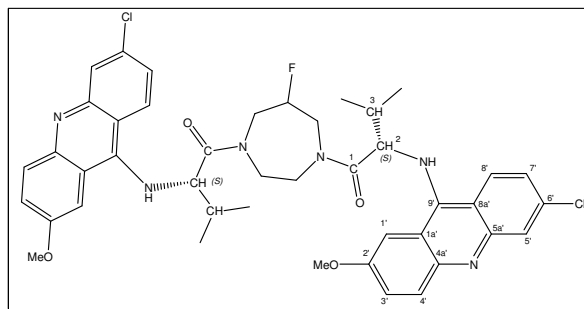


115.6 (*q*, TFA), 89.0 (*dd*,  $^1J_{C,F} = 176.5$  Hz, CHF(6)), 88.2 (*dd*,  $^1J_{C,F} = 176.5$  Hz, CHF(6)), 87.8 (*dd*,  $^1J_{C,F} = 176.8$  Hz, CHF(6)), 54.3 (*dd*,  $^5J_{C,F} = 7.0$  Hz, CH(2')), 54.1 (*dd*,  $^5J_{C,F} = 7.0$  Hz, CH(2')), 53.8 (*dd*,  $^5J_{C,F} = 7.0$  Hz, CH(2')), 51.1, 50.2, 49.5, 49.2, 48.1, 47.2, 47.1, 46.8,

46.7, 46.2, 45.9, 29.6 (*d*, CH(3')), 29.5 (*d*, CH(3')), 29.1 (*t*, CH<sub>2</sub>(2')), 18.8 (*q*, CH<sub>3</sub>), 18.5 (*q*, CH<sub>3</sub>), 18.3 (*q*, CH<sub>3</sub>), 17.1 (*q*, CH<sub>3</sub>), 16.8 (*q*, CH<sub>3</sub>), 16.5 (*q*, CH<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -75.1 (*s*, TFA), -180.3 (*m*, CHF), -181.5 (*m*, CHF), -183.5 (*m*, CHF); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 216 nm (4.10); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 317.2 (100% [M+H]<sup>+</sup>).

#### 4.12.58 1,4-Bis-[N-(6-chlor-2-methoxy-9-acridinyl)-L-valinyl]-6-fluorhomopiperazin (157)

Verbindung **157** (0.18 g, 24%) wird aus **156** (0.50 g, 0.95 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (0.83 g, 3.00 mmol) nach Methode 4.2.29 als amorpher gelber Feststoff erhalten. [α]<sub>D</sub> = +106.4° (c = 3.4, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>F</sub> = 0.52



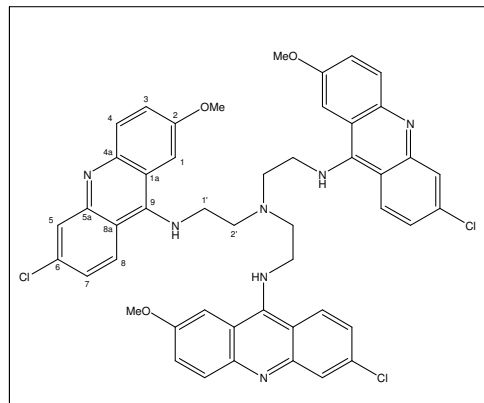
(Dichlormethan/Methanol, 95:5); IR (KBr): ν = 3431*br*, 2959*m*, 1631*s*, 1560*s*, 1520*m*, 1467*s*, 1419*s*, 1365*m*, 1275*m*, 1232*s*, 1151*w*, 1069*w*, 1027*m* cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.07-7.60 (*m*, 6 H, H<sub>arom.</sub>), 7.36-7.10 (*m*, 6 H, H<sub>arom.</sub>), 5.05-4.86 (*m*, 1 H, CHF), 4.18-3.35 (*m*, 16 H, CH(2)+OMe+Homopiperazin), 2.23-2.00 (*m*, 2 H, CH<sub>2</sub>(3)), 1.40-1.17 (*m*, 6 H, CH<sub>3</sub>), 0.92-0.71 (*m*, 6 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174.2, 173.8, 173.5, 157.0, 156.9, 156.8, 156.4, 148.3, 147.7, 147.4, 146.9, 136.0, 135.4, 135.0, 132.0, 129.5, 126.0, 125.5, 123.7, 120.4, 118.6, 115.6, 98.9 98.4, 87.4 (*dd*, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 176.8 Hz, CHF(6)), 87.2 (*dd*, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 180.3 Hz, CHF(6)), 55.8, 55.7, 50.7, 50.5, 50.4, 50.3, 50.1, 49.5, 49.4, 49.2, 48.9, 48.6, 48.3, 48.0, 47.9, 47.8, 47.6, 47.5, 47.2, 32.6, 32.5, 32.4, 32.1, 19.5, 19.4, 19.2, 19.1, 18.9, 18.8; <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -179.3 (*m*, CHF), -181.8 (*m*, CHF), -183.3 (*m*, CHF); UV-vis (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 282 nm (5.12); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 400.2 (100% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 401.2 (62% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 402.2 (15% [M(2x<sup>37</sup>Cl)+2H]<sup>2+</sup>), 799.3 (30% [M(2x<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>), 801.3 (20% [M(<sup>35</sup>Cl,<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>).



### 4.13 Synthese trimerer Acridin-Verbindungen

#### 4.13.1 Tris-{2-[(6-chlor-2-methoxyacridin-9-yl)amino]ethyl}amin (158)

Analog zur Synthese von **132** erhält man **158** (0.08 g, 10%) aus Tris-2-(aminoethyl)amin (0.13 g, 0.90 mmol) und 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (1.00 g, 3.60 mmol) als gelben Feststoff. M.p. >250 °C (zers.);  $R_F = 0.29$  (Dichlormethan/Methanol, 1:1); IR (KBr):  $\nu = 2923m, 1629s, 1588s, 1525m, 1500m, 1473m, 1397w, 1248s, 1091s \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.48$  (*d*, 3 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$



Hz, CH(8)), 7.78 (*br*, 3 H, CH(5)), 7.71 (*br*, 3 H, CH(1)), 7.67 (*d*, 3 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(4)), 7.48 (*d*, 3 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(3)), 7.19 (*d*, 3 H,  $^3J_{H,H} = 9.1$  Hz, CH(7)), 4.21 (*br*, 6 H, CH<sub>2</sub>(1')), 3.83 (*s*, 9 H, OMe), 3.45 (*br*, 6 H, CH<sub>2</sub>(2')); UV-vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 290 nm (4.80); MS (ESI, MeOH):  $m/z = 290.8$  (100% [M(3x $^{35}\text{Cl}$ )+3H] $^{3+}$ ), 291.5 (95% [M(2x $^{35}\text{Cl}$ , $^{37}\text{Cl}$ )+3H] $^{3+}$ ), 292.2 (30% [M( $^{35}\text{Cl}$ ,2x $^{37}\text{Cl}$ )+3H] $^{3+}$ ), 435.6 (100% [M(3x $^{35}\text{Cl}$ )+2H] $^{2+}$ ), 436.6 (95% [M(2x $^{35}\text{Cl}$ , $^{37}\text{Cl}$ )+2H] $^{2+}$ ), 437.6 (30% [M( $^{35}\text{Cl}$ ,2x $^{37}\text{Cl}$ )+2H] $^{2+}$ ), 870.1 (65% [M(3x $^{35}\text{Cl}$ )+H] $^{+}$ ), 872.1 (61% [M(2x $^{35}\text{Cl}$ , $^{37}\text{Cl}$ )+H] $^{+}$ ), 874.1 (20% [M( $^{35}\text{Cl}$ ,2x $^{37}\text{Cl}$ )+H] $^{+}$ ).



## 5 Zusammenfassung

Die Zahl der neurodegenerativen Erkrankungen hat in den letzten Jahrzehnten dramatisch zugenommen. Dazu gehören die Alzheimer-Erkrankung und die seltene Prionen-Erkrankung CJD (Creutzfeld-Jacob-Disease), die durch die Bildung von Peptidfibrillen verursacht werden. Allein in Deutschland sind davon etwa eine Million Menschen bei steigender Tendenz betroffen. Aktuell ist keine Therapie zur Heilung bekannt, es kann lediglich eine Linderung der Symptome erfolgen.

Durch eine Vielzahl von Untersuchungen konnte die Wirksamkeit von Acridin-Verbindungen bei Prionen-Aggregaten nachgewiesen werden. Dabei zeigten Bis-Acridine, die über einen Spacer verknüpft sind, eine deutlich höhere Aktivität als monomere Derivate. Diese Ergebnisse konnten wir durch vorangegangene Untersuchungen bestätigen. Dabei wurden die größten Aktivitäten bei Verbindungen mit 1,4-Bis-(3-aminopropyl)piperazin als Spacer beobachtet.

In der vorliegenden Arbeit wurde dieses Konzept der dimeren Verbindungen weiter ausgebaut, wobei verschiedene Heterocyclen über einen Piperazin-Spacer verknüpft wurden. Als Heterocyclen wurden Acridine, Phenanthridine, Kastellpaolitine, Isoalloxazine, Purine, Anthrachinone, Chinazolin-2-one, Diazepame und Adamantane verwendet.

Des Weiteren erfolgte die Synthese dimerer Acridin-Verbindungen, bei denen die Spacer-Länge variiert und durch die Verwendung von Aminosäuren eine Seitenkette eingeführt wurde. Darüber hinaus konnte der Piperazin-Ring durch andere cyclische Systeme wie Homopiperazin und 5,5-Diethylbarbitursäure ersetzt werden.

Die Aktivitätsbestimmung in Bezug auf eine Anti-Prionen- und eine Anti-Alzheimer-Wirkung wurde von der Fa. ACGT ProGenomics AG mit Hilfe von FACS-Analysen durchgeführt. Durch die Verwendung spezieller Fluoreszenz-markierter Proteine (Sonden) konnten diese fibrilliären Strukturen durchflusszytometrisch untersucht werden. Für die Prionen-Peptidfibrillen wurde die Disaggregationswirkung der Verbindungen auf selbstaggregierte Maus-Prionen-Proteine untersucht. Dabei konnten z. B. Isoalloxazine als aktive Verbindungen identifiziert werden. Für aggregierte Alzheimer-Proteine wurde die Inhibitionswirkung der Substanzen auf die Einlagerung von FITC-markierten A $\beta$ -Proteinen in bestehende Peptidfibrillen untersucht. Dabei konnte die Wirksamkeit einiger Verbindungen nachgewiesen und eine Abhängigkeit der Aktivität von der Art des Spacers und seiner Länge beobachtet werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Masters, C. L.; Simms, G.; Weinman, N. A.; Multhaup, G.; McDonald, B. L.; Beyreuther, K. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1985**, *82*, 4245-4249.
- [2] Kang, J.; Lemaire, H. G.; Unterbeck, A.; Salbaum, J.; Masters, M.; Colin, L.; Grzeschik, K. H.; Multhaup, G.; Beyreuther, K.; Moeller-Hill, B. *Nature* **1987**, *325*, 733-736.
- [3] Kitaguchi, N.; Takahashi, Y.; Tokushima, Y.; Shiojiri, S.; Ito, H. *Nature* **1988**, *331*, 530-532.
- [4] Scheuermann, S.; Hamsch, B.; Hesse, L.; Stumm, J.; Schmidt, C.; Beher, D.; Bayer, T. A.; Beyreuther, K.; Multhaupt, G. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 33923-33929.
- [5] Esler, W. P., Wolfe, M. S. *Science* **2001**, *293*, 1449-1454.
- [6] Haass, C.; Hung, A. Y.; Schlossmacher, M. G.; Teplow, D. B.; Selkoe, D. J. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 3021-3024.
- [7] De Strooper, B. *Neuron* **2003**, *38*, 9-12.
- [8] Vassar, R.; Citron, M. *Neuron* **2000**, *27*, 419-422.
- [9] Yu, G.; Nishimura, M.; Arawaka, S.; Levitan, D.; Zhang, L.; Tandon, A.; Song, Y.-Q.; Rogava, E.; Chen, F.; Kawarai, T.; Supala, A.; Levesque, L.; Yu, H.; Yang, D.-S.; Holmes, E.; Milman, P.; Liang, Y.; Zhang, D. M.; Xu, D. H.; Sato, C.; Rogae, E.; Smith, M.; Janus, C.; Zhang, Y.; Aebbersold, R.; Farrer, L.; Sorbi, S.; Bruni, A.; Fraser, P.; St George-Hyslop, P. *Nature* **2000**, *407*, 48-54.
- [10] Goutte, C.; Tsunozaki, M.; Hale, V. A.; Priess, J. R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 775-779.
- [11] Francis, R.; McGrath, G.; Zhang, J.; Ruddy, D. A.; Sym, M.; Apfeld, J.; Nicoll, M.; Maxwell, M.; Hai, B.; Ellis, M. C.; Parks, A. L.; Xu, W.; Li, J.; Gurney, M.; Myers, R. L.; Himes, C. S.; Hiebsch, R.; Ruble, C.; Nye, J. S.; Curtis, D. *Dev. Cell* **2002**, *3*, 85-97.
- [12] Mattson, M. P. *Nature* **2004**, *430*, 631-639.
- [13] Selkoe, D. J. *Nature* **1999**, *399*, A23-A31.
- [14] Tanzi, R. E. *J. Clin. Invest.* **1999**, *104*, 1175-1179.
- [15] Wisniewski, T.; Ghiso, J.; Fangione, B. *Neurobiol. Dis.* **1997**, *4*, 313-328.
- [16] Haass, C.; Schlossmacher, M. G.; Hung, A. Y.; Vigo-Pelfrey, C.; Mellon, A.; Ostaszewski, B. L.; Lieberburg, I.; Koo, E. H.; Schenk, D. *Nature* **1992**, *359*, 322-325.

- [17] Seubert, P.; Vigo-Pelfrey, C.; Esch, F.; Lee, M.; Dovey, H.; Davis, D.; Sinha, S.; Schlossmacher, M.; Whaley, J. *Nature* **1992**, *359*, 325-327.
- [18] Goate, A.; Chartier-Harlin, M. C.; Mullan, M.; Brown, J.; Crawford, F.; Fidani, L.; Giuffra, L.; Haynes, A.; Irving, N.; James, L. *Nature* **1991**, *349*, 704-706.
- [19] Mullan, M.; Crawford, F.; Axelman, K.; Houlden, H.; Lilius, L.; Winblad, B.; Lannfelt, L. *Nature Genet.* **1992**, *1*, 345-347.
- [20] Marx, J. *Science* **1998**, *281*, 508-509.
- [21] Sherrington, R.; Rogaev, E. I.; Liang, Y.; Rogaeva, E. A.; Levesque, G.; Ikeda, M.; Chi, H.; Lin, C.; Li, G. *Nature* **1995**, *375*, 754-760.
- [22] Levy-Lahad, E.; Wasco, W.; Poorkaj, P.; Romano, D. M.; Oshima, J.; Pettingel, W. H.; Yu, C. E.; Jondro, P. D.; Schmidt, S. D.; Wang, K. *Science* **1995**, *269*, 973-977.
- [23] Rogaev, E. I.; Sherrington, R.; Rogaeva, E. A.; Levesque, G.; Ikeda, M.; Liang, Y. *Nature* **1995**, *376*, 775-778.
- [24] Sherrington, R.; Rogaev, E. I.; Liang, Y.; Rogaeva, E. A.; Levesque, G.; Ikeda, M. *Nature* **1995**, *375*, 754-759.
- [25] Robakis, N. K.; Ramakrishna, N.; Wolfe, G.; Wisniewski, H. M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1987**, *84*, 4190-4194.
- [26] Citron, M.; Oltersdorf, T.; Haass, C.; McConlogue, L.; Hung, A. Y.; Seubert, P.; Vigo-Pelfrey, C.; Lieberburg, I.; Selkoe, D. J. *Nature* **1992**, *360*, 672-674.
- [27] Scheuner, D.; Eckman, C.; Jensen, M.; Song, X.; Citron, M.; Suzuki, N. *Nat. Med.* **1996**, *2*, 864-868.
- [28] Saunders, A. J. *Science* **1999**, *286*, 1255a.
- [29] Wolfe, M. S.; Xia, W.; Ostaszewski, B. L.; Diehl, T. S.; Kimberly, W. T.; Selkoe, D. J. *Nature* **1999**, *398*, 513-517.
- [30] Li, Y.-M.; Xu, M.; Lai, M.-T.; Huang, Q.; Castro, J. L.; DiMuzio-Mower, J.; Harrison, T.; Lellis, C.; Nadin, A.; Neduvelil, J. G.; Register, R. B.; Sardana, M. K.; Shearman, M. S.; Smith, A. L.; Shi, X.-P.; Yin, K.-C.; Shaker, J. A.; Gardell, S. J. *Nature* **2000**, *405*, 689-694.
- [31] Elser, W. P.; Kimberly, W. T.; Ostaszewski, B. L.; Diehl, T. S.; Moore, C. L.; Tsai, J.-Y.; Ramati, T.; Xia, W.; Selkoe, D. J.; Wolfe, M. S. *Nature Cell Biol.* **2000**, *2*, 428-434.
- [32] Tanzi, R. E.; Bertram, L. *Cell* **2005**, *120*, 545-555.
- [33] Davies, P. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2000**, *924*, 8-16.

- [34] Drouet, B.; Pincon-Raymond, M.; Chambaz, J.; Pillot, T. *Cell. Mol. Life Sci.* **2000**, *57*, 705-715.
- [35] Hsia, A. Y.; Masliah, E.; McConlogue, L.; *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, *96*, 3228-3233.
- [36] Mucke, L.; Masliah, E.; Yu, G.-Q.; Mallory, M.; Rockenstein, E. M.; Tatsuno, G.; Hu, K.; Kholodenko, D.; Johnson-Wood, K.; McConlogue, L. *J. Neurosci.* **2000**, *20*, 4050-4058.
- [37] Walsh, D.; Klyubin, I.; Fadeeva, J. V.; Cullen, W. K.; Anwyl, R.; Wolfe, M. S.; Rowan, M. J.; Selkoe, D. J. *Nature* **2002**, *416*, 535-539.
- [38] McLaurin, J.; Chakrabarty, A. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 26482-26489.
- [39] Pillot, T.; Goethals, M.; Vanloo, B.; Talussot, C.; Brasseur, R.; Rossenau, M. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 28757-28765.
- [40] Kagan, B. L.; Hirakura, Y.; Azimov, R.; Azimova, R.; Lin, M. C. *Peptides* **2002**, *23*, 1311-1315.
- [41] Kaye, R.; Sokolov, Y.; Edmonds, B.; McIntirell, T. M.; Milton, S. C.; Hall, J. E.; Glabe, C. G. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 46363-46366.
- [42] Marchesi, V. C. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2005**, *102*, 9093-9098.
- [43] Pillot, T.; Goethals, M.; Vanloo, B.; Lins, L.; Brasseur, R.; Vanderkerckhove, J. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *243*, 650-659.
- [44] Beffert, U.; Poirier, J. *Neuroreports* **1998**, *9*, 3321-3323.
- [45] Strittmatter, W. J.; Saunders, A. M.; Schmechel, D.; Pericak-Vance, M.; Enghild, J.; Salvesen, G. S.; Roses, A. D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1993**, *90*, 1977-1981.
- [46] Holtzman, D. M.; Bales, K. R.; Tenkova, T.; Fagan, A. M.; Parsadanian, M.; Sartorius, L. J.; Mackey, B.; Olney, J.; McKeel, D.; Wozniak, D.; Paul, S. M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2000**, *97*, 2892-2897.
- [47] Sparks, D. L.; Kuo, Y. M.; Roher, A.; Martin, T.; Lukas, R. J.; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2000**, *903*, 335-344.
- [48] Refolo, L. M.; Pappolla, M. A.; Malester, B.; LaFrancois, J.; Bryant-Thomas, T.; Wang, R.; Tint, G. S.; Sambamurti, K.; Duff, K. *Neurobiol. Dis.* **2000**, *7*, 321-331.
- [49] Abad-Rodriguez, J.; Ledesma, M. D.; Craessaerts, K.; Perga, S.; Medina, M.; Delacourte, A.; Dingwall, C.; De Strooper, B.; Dotti, C. G. *J. Cell. Biol.* **2004**, *167*, 953-960.
- [50] Ehehalt, R.; Keller, P.; Haass, C.; Thiele, C.; Simons, K. *J. Cell. Biol.* **2003**, *160*, 113-123.

- [51] Wolozin, B.; Kellman, W.; Ruosseau, P.; Celesia, G. G.; Siegel, G. *Arch. Neurol.* **2000**, *57*, 1439-1443.
- [52] Jick, H.; Zornberg, G. L.; Jick, S. S.; Seshadri, S.; Drachman, D. A. *Lancet* **2000**, *356*, 1627-1631.
- [53] Refolo, L. M.; Pappolla, M. A.; LaFrancois, J.; Malester, B.; Schmidt, S. D.; Thomas-Bryant, T.; Tint, G. S.; Wang, R.; Mercken, M.; Petanceska, S. S.; Duff, K. E.; Nathan S. *Neurobiol. Dis.* **2001**, *8*, 890-899.
- [54] Kosik, K. S.; Joachim, C. L.; Selkoe, D. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1986**, *83*, 4044-4048.
- [55] Wischik, C. M.; Novak, M.; Thogersen, H. C.; Edwards, P. C.; Runswick, M. J.; Jakes, R.; Walker, J. E.; Milstein, C.; Roth, M.; Klug, A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1988**, *85*, 4506-4510.
- [56] Grundke-Iqbal, I.; Iqbal, K.; Tung, Y.-C.; Quinlan, M.; Wisniewski, H. M.; Binder, L. I. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1986**, *83*, 4913-4917.
- [57] Lee, V. M.; Goedert, M.; Trojanowski, J. Q. *Annu. Rev. Neurosci.* **2001**, *24*, 1121-1159.
- [58] Billingsley, M. L.; Kincaid, R. J. *Biochem. J.* **1997**, *323*, 577-591.
- [59] Barghorn, S.; Mandelkow, E. *Biochemistry* **2002**, *41*, 14885-14896.
- [60] Oddo, S.; Caccamo, A.; Shepherd, J. D.; Murphy, M. P.; Golde, T. E.; Kaye, R.; Metherate, R.; Mattson, M. P.; Akbari, Y.; Laferla, F. M. *Neuron* **2003**, *32*, 177-180.
- [61] Selkoe, D. J. *Nature Cell Biol.* **2004**, *6*, 1054-1061.
- [62] Eriksen, J. L.; Sagi, S. A.; Smith, T. E.; Weggen, S.; Das, P.; McLendon, D. C.; Ozols, V. V.; Jessing, K. W.; Zavitz, K. H.; Koo, E. H.; Golde, T. E. *J. Clin. Invest.* **2003**, *112*, 440-449.
- [63] Weggen, S.; Erikson, J. L.; Sagi, S. A.; Pietrzik, S. U.; Ozols, V. V.; Fauq, A.; Golde, T. E.; Koo, E. H. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 31831-31837.
- [64] Behr, D.; Clarke, E. E.; Wrigley, J. D. J.; Martin, A. C. L.; Nadin, A.; Churcher, I.; Shearman, M. S. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 43419-43426.
- [65] Lleo, A.; Berezovska, O.; Herl, L.; Raju, S.; Deng, A.; Bacskai, B. J.; Frosch, M. P.; Irizarry, M.; Hyman, B. T. *Nat. Med.* **2004**, *10*, 1065-1066.
- [66] McGeer, P. L.; McGeer, E. G. *Neurobiol. Aging* **2001**, *22*, 799-809.
- [67] Practico, D.; Uryu, K.; Leight, S.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M. *J. Neurosci.* **2001**, *21*, 4183-4187.
- [68] Nunomura, A.; Perry, G.; Aliev, G. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **2000**, *59*, 1011-1017.
- [69] Yankner, B. A. *Neuron* **1996**, *16*, 921-932.

- [70] Bachurin, S. O. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 48-88.
- [71] Sparks, D. L.; Martin, T. A.; Gross, D. R.; Hunsaker, J. C. *Microsc. Res. Tech.* **2000**, *50*, 287-290.
- [72] Behl, C.; Lezouale`h, F. *Restorative Neurol. Neurosi.* **1998**, *12*, 127-134.
- [73] Prusiner, S. B. *Science* **1982**, *216*, 136-144.
- [74] Gibbs, C. J.; Gajdusek, D. C.; Latarjet, R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1978**, *75*, 6268-6270.
- [75] Taylor, D. M. *Vet. J.* **2000**, *159*, 10-17.
- [76] Prusiner, S. B. *Science* **1997**, *278*, 245-251.
- [77] <http://www.technovet.com.br/zoonoses/aulas/imagens/bsePrion.gif>.
- [78] Meyer, R. K.; McKinley, M. P.; Bowman, K. A.; Braunfeld, M. B.; Barry, R. A.; Prusiner, S. B. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1986**, *83*, 2310-2314.
- [79] Weissmann, C.; Enari, M.; Klöhn, P.-C.; Rossi, D.; Flechsig, E. *Neurology* **2002**, *59*, 1365-1371.
- [80] Glockshuber, R.; Hornemann, S.; Billeter, M.; Riek, R.; Wider, G.; Wuthrich, K. *FEBS Letters* **1998**, *426*, 291-296.
- [81] Brown, D. R.; Schulz-Schaeffer, W. J.; Schmidt, B.; Kretschmar, H. A. *Exp. Neurol.* **1997**, *146*, 104-112.
- [82] Brown, D. R.; Wong, B.-S.; Hafiz, F.; Clive, C.; Haswell, S. J.; Jones, I. M. *Biochem. J.* **1999**, *344*, 1-5.
- [83] McKinley, M. P.; Bolton, D. C.; Prusiner, S. B. *Cell* **1983**, *35*, 57-62.
- [84] Prusiner, S. B.; Bolton, D. C.; Groth, D. F.; Bowman, K. A.; Cochran, S. P.; McKinley, M. P. *Biochemistry* **1982**, *21*, 6942-6950.
- [85] Bolton, D. C.; McKinley, M. P.; Prusiner, S. B. *Science* **1982**, *218*, 1309-1311.
- [86] Pan, K. M.; Baldwin, M.; Nguyen, J.; Gasset, M.; Serban, A.; Groth, D.; Mehlhorn, I.; Huang, Z.; Fletterick, R. J.; Cohen, F. E.; Prusiner, S. B. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1993**, *90*, 10962-10966.
- [87] Bueler, H.; Aguzzi, A.; Sailer, A.; Greiner, R.-A.; Autenried, P.; Aguet, M.; Weissmann, C. *Cell* **1993**, *73*, 1339-1347.
- [88] Prusiner, S. B.; Groth, D. F.; Serban, A.; Koehler, R.; Foster, D.; Torchia, M.; Burton, D.; Yang, S.-L.; DeArmond, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1993**, *90*, 10608-10612.
- [89] Aguzzi, A.; Montrasio, F.; Kaiser, P. S. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* **2001**, *2*, 118-126.
- [90] Orgel, L. E. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 413-414.

- [91] Telling, G. C.; Scott, M.; Hsiao, K. K.; Foster, D.; Yang, S.; Torchia, M.; Sidle, K. C. L.; Collinge, J.; DeArmond, S. J.; Prusiner, S. B. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1994**, *91*, 9936-9940.
- [92] Telling, G. C.; Scott, M.; Mastrianni, J.; Gabizon, R.; Torchia, M.; Cohen, F. E.; DeArmond, S. J.; Prusiner, S. B. *Cell* **1995**, *83*, 79-90.
- [93] Kaneko, K.; Zulianello, L.; Scott, M.; Cooper, C. M.; Wallace, A. C.; James, T. L.; Cohen, F. E.; Prusiner, S. B. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1997**, *94*, 10069-10074.
- [94] Kimberlin, R. H.; Wilesmith, J. W. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1994**, *724*, 210-220.
- [95] Gajdusek, D. C. *Science* **1977**, *197*, 943-960.
- [96] Prusiner, S. B. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1998**, *95*, 13363-13383.
- [97] Collins, S.; Boyd, A.; Lee, J. S.; Lewis V.; Fletcher A.; McLean C. A.; Law M.; Kaldor J.; Smith M. J.; Masters C. L. *Neurology* **2002**, *59*, 1365-1371.
- [98] Johnson, R. T. *Lancet Neurol*?? **2005**, *4*, 635-642.
- [99] Brown, P.; Preece, M. A.; Will, R. G. *Lancet* **1992**, *340*, 24-27.
- [100] Lane, K. L.; Brown, P.; Howell, D. N.; Crain, B. J.; Hulette, C. M.; Burger, P. C.; DeArmond, S. J. *Neurosurgery* **1994**, *34*, 737-740.
- [101] Llewelyn, C. A.; Hewitt, P. E.; Knight, R. S. G. *Lancet* **2004**, *363*, 417-421.
- [102] Peden, A. H.; Head, M. W.; Ritchie, D. L.; Bell, J. E.; Ironside, J. W. *Lancet* **2004**, *364*, 527-529.
- [103] Bruce, M. E.; Will, R. G.; Ironside, J. W.; McConnell, I.; Drummond, D.; Suttie, A.; McCardle, L.; Chree, A.; Hope, J.; Birkett, C.; Cousens, S.; Fraser, H.; Bostock, C. J. *Nature* **1997**, *389*, 498-501.
- [104] Hill, A. F.; Desbruslais, M.; Joiner, S.; Sidle, K. C.; Gowland, I.; Collinge, J.; Doey, L. J.; Lantos, P. *Nature* **1997**, *389*, 448-450.
- [105] Will, R. G.; Ironside, J. W.; Zeidler, M.; Cousens, S. N.; Estibeiro, K.; Alperovitch, A.; Poser, S.; Pocchiari, M.; Hofman, A.; Smith, P. G. *Lancet* **1996**, *347*, 921-925.
- [106] Pattison, I. H.; Jones, K. M. *Res. Vet. Sci.* **1968**, *9*, 408-410.
- [107] Wilesmith, J. W.; Wells, G. A.; Cranwell, M. P.; Ryan, J. B. *Vet. Rec.* **1988**, *123*, 638-644.
- [108] Wilesmith, J. W.; Ryan, J. B.; Hueston W. D. *Res. Vet. Sci.* **1992**, *52*, 325-31.
- [109] Wilesmith, J. W.; Ryan, J. B.; Atkinson, M. J. *Vet. Rec.* **1991**, *128*, 199-203.
- [110] Aguzzi, A.; Sigurdson, C. J. *Nature Rev.* **2004**, *4*, 725-736.
- [111] Terry, L. A.; Marsh S.; Ryder S. J.; Hawkins S. A. C.; Wells G. A. H.; Spencer Y. I. *Vet. Rec.* **2003**, *152*, 387-392.



- [112] Prinz, M.; Huber, G.; Macpherson, A. J. S.; Heppner, F. L.; Glatzel, M.; Eugster, H.-P.; Wagner, N.; Aguzzi, A. *Am. J. Pathol.* **2003**, *162*, 1103-1111.
- [113] Heggebo, R.; Press, C. M.; Gunnes, G.; Gonzalez, L.; Jeffrey, M. *J. Gen. Virol.* **2002**, *83*, 479-489.
- [114] Hilton, D. A.; Sutak J.; Smith M. E. F.; Penney M.; Conyers L.; Edwards P.; McCardle L.; Ritchie D.; Head M. W.; Wiley C. A.; Ironside J. W. *J. Clin. Pathol.* **2004**, *57*, 300-302.
- [115] Huang, F. P.; Farquhar, C. F.; Mabbott, N. A.; Bruce, M. E.; MacPherson, G. G. *J. Gen. Virol.* **2002**, *83*, 267-271.
- [116] Aucouturier, P.; Geissmann, F.; Damotte, D.; Saborio, G. P.; Meeker, H. C.; Kascsak, R.; Kascsak, R.; Carp, R. I.; Wisniewski, T. *J. Clin. Invest.* **2001**, *108*, 703-708.
- [117] Weissmann, C. *Cell* **2004**, *122*, 165-168.
- [118] Aguzzi, A.; Polymenidou, M. *Cell* **2004**, *116*, 313-327.
- [119] Aguzzi, A. *Nature Cell Biol.* **2004**, *4*, 290-292.
- [120] Cohen, F. E.; Pan, K.-M.; Huang, Z.; Baldwin, M.; Fletterick, R. J.; Prusiner, S. B. *Science* **1994**, *264*, 530-531.
- [121] Caughey, B.; Race, R. E. *J. Neurochem.* **1992**, *59*, 768-771.
- [122] Pocchiari, M.; Schmittinger, S.; Masullo, C. *J. Gen. Virol.* **1987**, *68*, 219-223.
- [123] Korth, C.; May, B. C. H.; Cohen, F. E.; Prusiner, S. B. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2001**, *98*, 9836-9841.
- [124] Tagliavini, F.; McArthur R. A.; Canciani B.; Giaccone G.; Porro M.; Bugiani M.; Lievens P. M.; Bugiani O.; Peri E.; Dall'Ara P.; Rocchi M.; Poli G.; Forloni G.; Bandiera T.; Varasi M.; Suarato A.; Cassutti P.; Cervini M. A.; Lansen J.; Salmona M.; Post C. *Science* **1997**, *276*, 1119-1122.
- [125] Priola, S. A.; Raines, A.; Caughey, W. S. *Science* **2000**, *287*, 1503-1506.
- [126] Soto, C.; Kascsak, R. J.; Saborio, G. P.; Aucouturier, P.; Wisniewski, T.; Prelli, F.; Kascsak, R.; Mendez, E.; Harris, D. A.; Ironside, J.; Tagliavini, F.; Carp, R. I.; Frangione, B. *Lancet* **2000**, *355*, 192-197.
- [127] Dohgu, S.; Yamauchi, A.; Takata, F.; Sawada, Y.; Higuchi, S.; Naito, M.; Tsuruo, T.; Shirabe, S.; Niwa, M.; Katamine, S.; Kataoka, Y. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2004**, *24*, 205-217.
- [128] Gayrard, V.; Picard-Hagen, N.; Viguié, C.; Laroute, V.; Andréoletti, O.; Toutain, P.-L. *Brit. J. Pharmacol.* **2005**, *144*, 386-393.



- [129] Korth, C.; May, B. C. H.; Cohen, F. E.; Prusiner, S. B. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2001**, *98*, 9836-9841.
- [130] Doh-Ura, K.; Iwaki, T.; Caughey, B. *J. Virol.* **2000**, *74*, 4894-4897.
- [131] Vogtherr, M.; Grimme, S.; Elshorst, B.; Jacobs, D. M.; Fiebig, K.; Griesinger, C.; Zahn, R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3563-3564.
- [132] Barret, A.; Tagliavini, F.; Forloni, G.; Bate, C.; Salmona, M.; Colombo, L.; De Luigi, A.; Limido, L.; Suardi, S.; Rossi, G.; Auvré, F.; Adjou, K. T.; Salès, N.; Williams, A.; Lasmézas, C.; Deslys, J. P. *J. Virol.* **2003**, *77*, 8462-8469.
- [133] May, B. C. H.; Fafarman, A. T.; Hong, S. B.; Rogers, M.; Deady, L. W.; Cohen, F. E.; Prusiner, S. B.; Cohen, F. E. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, *100*, 3416-3421.
- [134] Barthel, A. *Synthese und Struktur Anti-Prionen- und Anti-Alzheimer-aktiver Acridin-Verbindungen*, Diplomarbeit, Univ. Halle/Wittenberg **2004**
- [135] Saupe, S. *J. Trends in Biotechnol.* **2003**, *21*, 516-519.
- [136] Savarino, L.; Benetti, D.; Baldini, N.; Tarabusi, C.; Greco, M.; Aloisi, R.; Frascarelli, S.; Fantozzi, R.; Dianzani, C.; Mian, M. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2005**, *75A*, 324-332.
- [137] Foraker, A. B.; Khantwal, C. M.; Swaan, P. W. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2003**, *55*, 1467-1483.
- [138] Mintzer M. Z.; Griffiths R. R. *Psychopharmacol.* **2005**, *178*, 259-267.
- [139] Clissold, S. P.; Beresford, R. *Drugs* **1987**, 478-502.
- [140] Perrine, J. W.; Houlihan, W. J.; Takesue, E. I. *Arzneim.-Forsch.* **1984**, *34*, 879-885.
- [141] Skolimowski, J.; Kochman, A.; Gebicka, L.; Metodiewa, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3529-3539.
- [142] Stamatiou, G.; Kolocouris, A.; Kolocouris, N.; Fytas, G.; Foscolos, G. B.; Neyts, J.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2137-2142.
- [143] Saphier, M.; Masarwa, A.; Cohen, H.; Meyerstein, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, *5*, 1226-1234.
- [144] Kondratov, S. A.; Litvak, V. V.; Shein, S. M. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Trans.)* **1977**, *13*, 1112-1117.
- [145] Csuk, R.; Barthel, A.; Raschke, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5737-5750.
- [146] Field, Jason E.; Hill, Thomas J.; Venkataraman, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6071-6078.
- [147] Mei, X.; Wolf, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14736-14737.

- [148] Hayashi, K.; Inoue, S.; Shimizu, H.; Kobayashi, A.; Ishizaki, M.; Matsuoka, Y.; Nishitani, K.; Hara, H. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1-4.
- [149] Radadia, V. R.; Purohit, D. M.; Patolia, V. N. *Ind. J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *15*, 85-86.
- [150] Dokorou, V.; Kovala-Demertzi, D. Jasinski, J. P.; Galani, A.; Demertzis, M. A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1940-1950.
- [151] Blanca, M. B.-D.; Yamamoto, C.; Okamoto, Y.; Biali, S. E.; Kost, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8613-8620.
- [152] Monge, A.; Martínez-Crespo, F. J.; Santamaría, L.; Narro, S.; López de Ceráin, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1455-1460.
- [153] Pellón, R. F.; Mamposo, T.; Carrasco, R.; Rodés, L. *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 3877-3883.
- [154] Recanatini, M.; Bisi, A.; Cavalli, A.; Velluti, F.; Gobbi, S.; Rampa, A.; Valenti, P.; Palzer, M.; Paluszczak, A.; Hartmann, R. W. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 672-680.
- [155] Delfourne, E.; Kiss, R.; Le Corre, L.; Merza, J.; Bastide, J.; Frydman, A.; Darro, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4351-4356.
- [156] Spicer, J. A.; Gamage, S. A.; Rewcastle, G. W.; Finlay, G. J.; Bridewell, D. J. A.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1350-1358.
- [157] Loughhead, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2245-2246.
- [158] Bauman, D. R.; Rudnick, S. I.; Szewczuk, L. M.; Jin, Y.; Gopishetty, S.; Penning, T. M. *Mol. Pharmacol.* **2005**, *67*, 60-68.
- [159] El-Subbagh, H. I.; Abadi, A. H.; Al-Khamees, H. A. *Arch. Pharm.* **1997**, *330*, 277-280.
- [160] Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216.
- [161] Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217-7218.
- [162] Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144-1157.
- [163] Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216.
- [164] Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7369-7370.
- [165] Nyman, C. J.; Wymore, C. E.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. (A)* **1968**, 561-563.
- [166] Pushkar, J.; Wendt, O. F. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 1295-1298.
- [167] Williams, K. I. H.; Cremer, S. E.; Kent, F. W.; Sehm, E. J.; Tarbell, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3982-3988.
- [168] Shibuya, M.; Sakurai, H.; Maeda, T.; Nishiwaki, E.; Saito, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1351-1354.

- [169] Augeri, D. J.; O'Connor, S. J.; Janowick, D.; Szczepankiewicz, B.; Sullivan, G.; Larsen, J.; Kalvin, D.; Cohen, J.; Devine, E.; Zhang, H.; Cherian, S.; Saeed, B.; Ng, S.-C.; Rosenberg, S. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4288-4300.
- [170] Feng, S.; Panetta, C. A.; Graves, D. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 612-616.
- [171] Bos, R.; Barnett, N. W.; Dyson, G. A.; Russell, R. A. *Anal. Chim. Acta* **2002**, *454*, 147-155.
- [172] Kuzuya, A.; Machida, K.; Komiyama, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8249-8252.
- [173] Reisch, J.; Gunaherath, G. M. K. B. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1677-1678.
- [174] Chambers, D.; Denny, W. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, *6*, 1055-1060.
- [175] Ghirmai, S.; Mume, E.; Henssen, C.; Ghaneolhousseini, H.; Lundqvist, H.; Tolmachev, V.; Sjoeborg, S.; Orlova, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3719-3725.
- [176] Inhoff, O.; Richards, J. M.; Briet, J. W.; Lowe, G.; Krauth-Siegel, R. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4524-4530.
- [177] LeMaster, C. B.; LeMaster, C. L.; Suarez, C.; Tafazzoli, M.; True, N. S. *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 3993-3996.
- [178] Jaroch, S.; Rehwinkel, H.; Hölscher, P.; Sülze, D.; Burton, G.; Hillmann, M.; McDonald, F. M.; Miklautz, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 743-746.
- [179] Guiller, F.; Nivoliers, F.; Godard, A.; Marsais, F.; Queguiner, G.; Siddiqui, M. A.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 292-296.
- [180] Cho, I.-S.; Gong, L.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7288-7291.
- [181] Groziak, M. P.; Ganguley, A. D.; Robinson, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7597-7605.
- [182] Fanta, P. E. *Synthesis* **1974**, 9-21.
- [183] Bu, X.; Chen, J.; Deady, L. W.; Smith, C. L.; Baguley, B. C.; Greenhalgh, D.; Yang, S.; Denny, W. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3657-3665.
- [184] Andreani, R.; Bombelli, C.; Borocci, S.; Lah, J.; Mancini, G.; Mencarelli, P.; Vesnaver, G.; Villani, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 987-994.
- [185] Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.
- [186] Suzuki, A. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **2004**, *80*, 359-371.
- [187] Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- [188] Trost, B. M.; Mignani, S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3435-3439.
- [189] Badger, G. M.; Seidler, J. H.; Thomson, B. *J. Chem. Soc.* **1951**, 3207-3211.
- [190] Brieady, L. E.; Hurlbert, B. S.; Mehta, N. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1630-1634.
- [191] Murata, M.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7397-7403.

- [192] Schopfer, U.; Schlapbach, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3069-3073.
- [193] Showalter, H. D. H.; Angelo, M. M.; Berman, E. M.; Kanter, G. D.; Ortwine, D. F.; Ross-Kesten, S. G.; Sercel, A. D.; Turner, W. R.; Werbel, L. M.; Worth, D. F.; Elslager, E. F.; Leopold, W. R.; Shillis, J. L. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1527-1539.
- [194] Girault, S.; Davioud-Charvet, E.; Maes, L.; Dubremetz, J.-F.; Debreu, M.-A.; Landry, V.; Sergheraert, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *9*, 837-846.
- [195] Emond, P.; Vercouillie, J.; Innis, R.; Chalon, S.; Mavel, S.; Frangin, Y.; Halldin, C.; Besnard, J.-C.; Guilloteau, D. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1253-1258.
- [196] Islas-Gonzalez, Gabriela; Benet-Buchholz, Jordi; Maestro, Miguel A.; Riera, Antoni; Pericas, Miquel A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1537-1544.
- [197] Bennett, O. F.; Johnson, J.; Galletto, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 1211-1213.
- [198] Allen, R. E.; Reitano, P. A.; Urbach, H. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 838-840.
- [199] Rüger, C.; Rohnert, H.; Lohmann, D. *Die Pharmazie* **1990**, *45*, 855-859.
- [200] Schmutz, J.; Künzle, F.; Hunziker, F.; Gauch, R. *Helv. Chim. Acta* **1967**, *29*, 245-254.
- [201] Behrens, C.; Ober, M.; Carell, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *57*, 3281-3289.
- [202] Zhao, H.; Zhang, X.; Hodgetts, K.; Thurkauf, A.; Hammer, J.; Chandrasekhar, J.; Kieltyka, A.; Brodbeck, R.; Rachwal, S.; Primus, R.; Manly, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 701-704.
- [203] Ooi, T.; Tayama, E.; Yamada, M.; Maruoka, K. *Synlett* **1999**, *6*, 729-730.
- [204] Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem* **2000**, *65*, 1501-1510.
- [205] Orgasawara, F. K.; Wang, Y.; Bobbitt, D. R. *Anal. Chem.* **1992**, *64*, 1637-1642.
- [206] Jirkovsky, I.; Santroch, G.; Baudy, R.; Oshiro, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *30*, 388-394.
- [207] Tedder, M. E.; Nie, Z.; Margosiak, S.; Chu, S.; Feher, V. A.; Almassy, R.; Appelt, K.; Yager, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3165-3168.
- [208] Ma, L.; Jiao, P.; Zhang, Q.; Xu, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3728-3734.
- [209] Torun, L.; Robison, T. W.; Krzykowski, J.; Purkiss, D. W.; Bartsch, R. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8345-8350.
- [210] Abraham, Ann; McGuire, J. J.; Galivan, John; Nimec, Zenia; Kisliuk, R. L.; Gaumont, Y.; Nair, M. G. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 222-227
- [211] Wang, T.; An, H.; Haly, B. D.; Cook, P. D. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 687-696.
- [212] Kamal, Ahmed; Rao, K Rama; Sattur, P. B. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 799-804.
- [213] Sugawara, T.; Adachi, M.; Sasakura, K.; Matsushita, A.; Eigyo, M.; Shiomi, T.; Shintaku, H.; Takahara, Y.; Murata, S. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 699-707.

- [214] Angibaud, P.; Bourdrez, X.; Devine, A.; End, D. W.; Freyne, E.; Ligny, Y.; Muller, P.; Mannens, G.; Pilatte, I.; Poncelet, V.; Skrzat, S.; Smets, G.; Van Dun, J.; Van Remoortere, P.; Venet, M.; Wouters, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *13*, 1543-1547.
- [215] Moon, B. S.; Lee, B. S.; Chi, D. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4952-4959.
- [216] Suzuki, T.; Matsuura, A.; Kouketsu, A.; Hisakawa, S.; Nakagawa, H.; Miyata, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4332-4342.
- [217] Anderluh, P. S.; Anderluh, M.; Ilas, J.; Mravljak, J.; Dolenc, M. S.; Stegnar, M.; Kikelj, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3110-3113.
- [218] Matteucci, Mizio; Bhalay, Gurdip; Bradley, Mark *Org. Lett.* **2003**, *5*, 235-237.
- [219] Andronati, S. A.; Makan, S. Y.; Kolodeev, G. E.; Berezhnoi, D. S. *Pharm. Chem. J.* **2001**, *35*, 594-598.
- [220] Tarantino, P. M.; Zhi, C.; Gambino, J. J.; Wright, G. E.; Brown, N. C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2035-2040.
- [221] Maji, S. K.; Haldar, D.; Drew, M. G. B.; Banerjee, A.; Das, A. K.; Banerjee, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3251-3259.
- [222] Zhou, L.-M.; He, X.-S.; Li, G.; de Costa, B. R.; Skolnick, P. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4891-4896.
- [223] Wessig, P.; Legart, F.; Hoffmann, B.; Henning, H.-G. *Liebigs. Ann. Chem.* **1991**, 979-982.
- [224] Saari, W. S.; Raab, A. W.; King, S. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1711-1714.
- [225] Ziegler, C. B.; Bitha, P.; Kuck, N. A.; Fenton, T. J.; Petersen, P. J.; Lin, Y.-I. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 142-146.
- [226] Leleu, S.; Penhoat, M.; Bouet, A.; Dupas, G.; Papamicaël, C.; Marsais, F.; Levacher, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15668-15669.
- [227] Steward, D. E.; Sarkar, A.; Wampler, J. E. *J. Mol. Biol.* **1990**, *214*, 253-260.
- [228] Eberhard, E. S.; Loh, S. N.; Hill, A. P.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5437-5439.
- [229] Pinto, B. M.; Grindley, T. B.; Szarek, W. A. *Magn. Res. Chem.* **1986**, *24*, 323-331.
- [230] Olszewska, T.; Pyszno, A.; Milewska, M. J.; Gdaniec, M.; Polonski, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3711-3717.
- [231] Giral, F.; Caldero, L. *Ciencia (Mex.)* **1945**, *6*, 369-370.
- [232] Ledochowski, Z.; Ledochowski, A.; Borowski, E.; Wysocka, B.; Kikmunter, A.; Morawski, W.; Gawle, K.; Wypych, H. *Chem. Abstr.* **1960**, *59*, 16452.
- [233] Samarin, A. S.; Shchurova, I. G. *Chem. Abstr.* **1971**, *75*, 5419.

- [234] Legrand, L.; Lozag'h, N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 2067-2074.
- [235] Hörlein, U. *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1971**, 304, 80-99.
- [236] Dallacker, F.; Meunier, E.; Limpens, J.; Lipp, M. *Monatsh. Chem.* **1960**, 91, 1077-1088.
- [237] Hamburg, A. M. *Monatsh. Chem.* **1898**, 19, 593-608.
- [238] Bogert, M. T.; Plaut, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1915**, 37, 2723-2733.
- [239] Williams, K. I. H.; Cremer, S. E.; Kent, F. W.; Sehm, E. S.; Tarbell, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3982-3988.
- [240] Pollak, J.; Feldscharek, H. *Monatsh. Chem.* **1908**, 29, 139-155.
- [241] Bernauer, K.; Schmidt, O. T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1954**, 591, 153-155.
- [242] Mayer, W.; Fikentscher, R. *Chem. Ber.* **1956**, 89, 511-518.
- [243] Hall, D. M.; Turner, E. E. *J. Chem. Soc.* **1945**, 694-699.
- [244] Mauss, H. *Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industrizweige* **1930**, 17, 1176-1178.
- [245] Kimura, M.; Okabayashi, I.; Kato, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 697-701.
- [246] Robidoux, S.; Guo, Y.; Damha, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6651-6654.
- [247] Mulhern, T. A.; Davis, M.; Krikke, J. J.; Thomas, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5537-5540.
- [248] Schroeter, G. *Chem. Ber.* **1911**, 44, 1201-1209.
- [249] Suzuki, H.; Tsuji, J.; Sato, N.; Osuka, A. *Chem. Lett.* **1983**, 5, 449-452.
- [250] Simons, J. H.; Fleming, G. H.; Whitmore, F. C.; Bissinger, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 2267-2269.
- [251] Underwood, G.; Gale, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 2117-2120.
- [252] Wender, P. A.; White, A. W. *Tetrahedron* **1983**, 39, 3767-3776.
- [253] Walborsky, H. M.; Ronman, P. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 731-734.
- [254] Zurmuehlen, F.; Roesch, W.; Regitz, M. *Z. Naturforsch. B Anorg. Chem.* **1985**, 40, 1077-1086.
- [255] Bezombes, J. P.; Hitchcock, P. B.; Lappert, M. F.; Merle, P. G. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 6, 816-821.
- [256] Seganish, M. W.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2004**, 20, 6790-6795.
- [257] Tamme, M.; Haldna, U.; Kuura, H. *Chem. Abstr.* **1972**, 79, 17876.
- [258] Ungnade, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5133-5135.
- [259] Gilday, J. P.; Negri, J. T.; Widdowson, D. A. *Tetrahedron* **1989**, 45, 4605-4618.
- [260] Kyba, E. P.; Liu, S.-T.; Chockalingam, K.; Reddy, B. R. *J. Org. Chem.* **1988**, 39, 3513-3521.



- [261] Societe d'Etudes Scientifiques et Industrielles de I'le-de-France *Chem. Abstr.* **1963**, 58, 12463.
- [262] Fuhrer, W.; Geschwend, H. W. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1133-1136.
- [263] Ramana, D. V.; Vairamani, M.; Kala, S. *Org. Mass Spectrom.* **1975**, 10, 196-199.
- [264] Rocca, P.; Cochenec, C.; Marsais, F.; Thomas-dit-Dumont, L. ; Mallet, M. Godard, A.; Queguiner G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7832-7838.
- [265] Arzel, E.; Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6465-6466.
- [266] Arzel, E.; Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12149-12156.
- [267] Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2003-2004.
- [268] Trecourt, F.; Mallet, M.; Mongin, F.; Queguiner, G. *Tetrahedron* **1995**, 51, 11743-11750.
- [269] Arzel, E.; Rocca, P.; Grellier, P.; Labaeid, M.; Frappier, F.; Gueritte, F.; Gaspard, C.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 949-960.
- [270] Swenton, J. S.; Ikeler, T. J.; Smyser L. G. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1157-1166.
- [271] Akermark, B.; Ebersson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1365-1367.
- [272] Paterson, T. McC.; Smalley, R. K.; Suschitzky, H. *Synthesis* **1975**, 11, 709-710.
- [273] Graebe, C.; Wander, C. A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 276, 245-253.
- [274] Paterson, Thomas McC.; Smalley, R. K.; Suschitzky, H.; Barker, A. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2, 633-638.
- [275] Curtin, D. Y.; Engelmann, J. H. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3439-3443.
- [276] Ames, D. E.; Opalko, A. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1919-1926.
- [277] Lamba, J. J. S.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11723-11736.
- [278] Leardini, R.; Tundo, An.; Zanardi, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 12, 3164-3167.
- [279] Grimshaw, J.; De Silva, A. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1982**, 7, 857-866.
- [280] Banwell, M. G.; Lupton, D. W.; Ma, X.; Renner, J.; Sydnes, M. O. *Org. Lett.* **2004**, 16, 2741-2744.
- [281] Padwa, A.; Brodney, M. A.; Liu, B.; Satake, K.; Wu, T. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3595-3607.
- [282] Stott, K.; Keeler, J.; Van, Q. N.; Shaka, A. J. *J. Magn. Res.* **1999**, 141, 191-194.

- [283] Woodrooffe, C. C.; Zhong, B.; Lu, X.; Silverman, R. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, *1*, 55-60.
- [284] Corsaro, A.; Librando, V.; Chiacchio, U.; Pistara, V.; Rescifina, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9187-9194.
- [285] Chakraborty, D. P.; Roy, S. K.; Jana, U. P.; Karmakar, T. *J. Indian Chem. Soc.* **1984**, *61*, 975-978.
- [286] Yamada, S.; Kamiyama, Y.; Ohashi, M. *Org. Mass. Spectrom.* **1980**, *15*, 1-3.
- [287] Arcus, C. L.; Coombs, M. M.; Evans, J. V. *J. Chem. Soc.* **1956**, 1498-1506.
- [288] Badger, G. M.; Pettit, R. *J. Chem. Soc.* **1951**, 3211-3215.
- [289] Mamalis, P.; Petrow, V. *J. Chem. Soc.* **1950**, 703-711.
- [290] Bose, A. K.; Manhas, M S.; Rao, V. V.; Trehan, I. R.; Sharma, S. D.; Chawla, H. P. S. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 2931-2936.
- [291] Archer, S.; Suter, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4296-4309.
- [292] Mayer, F. *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 584-596.
- [293] Sindelar, K.; Kakac, B.; Svatek, E.; Holubek, J.; Rajsner, M.; Metysova, J.; Protiva, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1974**, *39*, 333-354.
- [294] Patent Kline u. French Lab. *Chem. Abstr.* **1963**, *59*, 12766.
- [295] Bennett, O. F.; Johnson, J.; Galletto, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 1211-1213.
- [296] Wilson, A. A.; Ginovart, N.; Schmidt, M.; Meyer, J. H.; Threlkeld, P. G.; Houle, S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3103-3110.
- [297] McClelland, E. W.; Peters, R. H. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1229-1234.
- [298] Jaques, R.; Rossi, A.; Urech, E.; Bein, H. J.; Hoffmann, K. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1265-1278.
- [299] Patent CIBA Ltd. Patent GB 802901 *Chem. Abstr.* **1958**, *55*, 2824.
- [300] Kamigata, N. Hashimoto, S.; Kobayashi, M.; Nakanishi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3131-3136.
- [301] Nakanishi, M.; Oe, T. (Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.) Patent JP 45016951 *Chem Abstr.* **1970**, *73*, 131055.
- [302] Dr. A. Wander AG Patent NL 6411504 *Chem Abstr.* **1966**, *64*, 43922.
- [303] Schmutz, J.; Kuenzle, F.; Hunziker, F.; Buerki, A. *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 336-347.
- [304] Rees, A. H. *J. Chem. Soc.* **1959**, *314*, 3111-3116.
- [305] Chassy, B. M.; Arsenis, C.; McCormick, D. B. *J. Biol. Chem.* **1965**, *240*, 1338-1340.
- [306] Tsibris, J. C. M.; McCormick, D. B.; Wright, L. D. *Biochemistry* **1965**, *4*, 504-510.



- [307] Kuhn, R.; Wagner-Jauregg, T. *Ber.* **1933**, *66B*, 1577-1582.
- [308] Tishler, M.; Carlson, G. H. (Merck & Co.) Patent US 2350376 *Chem. Abstr.* **1944**, *38*, 33369.
- [309] Brown, P.; Hornbeck, C. L.; Cronin, J. R. *Org. Mass. Spectrom.* **1972**, *6*, 1383-1399.
- [310] v. Euler, H.; Karrer, P.; Malmberg, M.; Schopp, K.; Benz, F.; Becker, B.; Frei, P. *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 522-535.
- [311] Kuhn, R.; Kaltschmitt, H. *Ber.* **1935**, *68B*, 128-131.
- [312] Ehrenberg, A.; Hemmerich, P. *Acta Chem. Scand.* **1964**, *18*, 1320-1321.
- [313] Kauffmann; Vogt *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2855-2861.
- [314] Isobe, M.; Uyakul, D.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1169-1172.
- [315] Keller, P. J.; Van, Q. L.; Bacher, A.; Floss, H. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3471-3482.
- [316] Koenig, B.; Pelka, M.; Zieg, H.; Ritter, T.; Bouas-Laurent, H.; Bonneau, R.; Desvergne, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1681-1687.
- [317] Mueller, F.; Mayhew, S. G.; Massey, V. *Biochemistry* **1973**, *12*, 4654-4662.
- [318] Harders H.; Forster S.; Voelter W.; Bacher A. *Biochemistry* **1974**, *13*, 3360-3364.
- [319] Yamamoto, M.; Inaba, S.; Yamamoto, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 1633-1651.
- [320] Bergman, J.; Brynoff, A.; Elman, B.; Vuorinen, E.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3697-3706.
- [321] Bogatskii, A. V.; Andronati, S. A.; Zhilina, Z. I.; Danilina, N. I. *Zh. Org. Khim.* **1977**, *13*, 1773-1780.
- [322] Lahoti, R. J.; Chattopadhyaya, J. B.; Rao, A. V. *Indian J. Chem.* **1975**, *13*, 458-61.
- [323] Sulkowski, T. S.; Childress, S. J. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4424-4426.
- [324] Kohl, H.; Desai, P. D.; Dohadwalla, A. N.; De Souza, N. J. *J. Pharm. Sci.* **1974**, *63*, 838-841.
- [325] Kamal, A.; Rao, K. M.; Sattur, P. B. *Synth. Comm.* **1980**, *10*, 799-804.
- [326] Schleuder, M.; Richter, P.; Brandner, A.; Morgenstern, O. *Pharmazie* **1989**, *44*, 259-260.
- [327] Pfeifer, S.; Niepel, C.; Franke, P. *Pharmazie* **1989**, *44*, 51-55.
- [328] Zhilina, Z. I.; Bogatskii, A. V.; Andronati, S. A.; Danilina, N. I. *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1979**, *15*, 545-549.
- [329] Rehwald, M.; Gewalt, K.; Lankau, H.-J.; Unverferth, K. *Heterocycles* **1997**, *45*, 483-492.
- [330] Bell, S. C.; Sulkowski, T. S.; Gochman, C.; Childress, S. J. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 562-566.
- [331] Nakanishi, S.; Barth, W. E. (Pfizer) Patent US 3932325 *Chem. Abstr.* **1976**, *85*, 33063.

- [332] Sternbach, L. H.; Fryer, R. I.; Metlesics, W.; Sach, G.; Stempel, A. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3781-3788.
- [333] Meguro, K.; Tawada, H.; Kuwada, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 1619-1621.
- [334] Reeder, E.; Sternbach, L. H. (Hoffmann-La Roche) Patent US 3136815 *Chem. Abstr.* **1964**, *61*, 54909.
- [335] Blazevic, N.; Sunjic, V.; Crvelin, I.; Kolbah, D.; Kajfez, F. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 531-537.
- [336] Levillain, P.; Bertucat, M.; Perrot, B. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1975**, *10*, 433-439.
- [337] Bell, S. C.; McCaully, R. J.; Childress, S. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 647-649.
- [338] Fryer, R. I.; Winter, D. P.; Sternbach, L. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 355-359.
- [339] Boruah, R. C.; Sandhu, J. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 459-462.
- [340] Sternbach, L. H.; Reeder, E. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4936-4941.
- [341] De Silva, J. A.; Puglisi, C. V. *Anal. Chem.* **1970**, *42*, 1725-1736.
- [342] Okamura, T.; Sugiura, W.; Miyazawa, M. *Biol. Pharm. Bull.* **1996**, *19*, 647-648.
- [343] Fryer, R. I.; Archer, G. A.; Brust, B.; Zally, W.; Sternbach, L. H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1308-1310.
- [344] Pribilla, O. *Arzneim. Forsch.* **1964**, *14*, 723-733.
- [345] Yang, S. K.; Tang, R.; Pu, Q.-L. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1996**, *38*, 753-760.
- [346] Kovar, K.-A.; Linden, D.; Breitmaier, E. *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1981**, *314*, 186-190.
- [347] Paul, H.-H.; Sapper, H.; Lohmann, W.; Kalinowski, H.-O. *Org. Magn. Reson.* **1982**, *19*, 49-53.
- [348] Decorte, E.; Toso, R.; Fajdiga, T.; Comisso, G.; Moimas, F.; Sega, A.; Sunjic, V.; Lisini, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1321-1327.
- [349] Laurito, T. L.; Mendes, G. D.; Santagada, V.; Caliendo, G.; Moraes, M. E. A.; Nucci, G. *J. Mass. Spectrom.* **2004**, *39*, 856-872.
- [350] Benz, W.; Vane, F. M.; Rapp, U. *Org. Mass Spectrom.* **1979**, *14*, 154-159.
- [351] Sztaricskai, F.; Pelyvas, I.; Dinya, Z.; Szilagyi, L.; Gyorgydeak, Z.; Hadhazy, Gy.; Vaczi, L.; Bognar, R. *Pharmazie* **1975**, *30*, 571-581.
- [352] Prah, A.; Wierzba, T.; Wszedybyl, M.; Juzwa, W.; Lammek, B. *Pol. J. Chem.* **1997**, *71*, 915-922.
- [353] Sasaki, T.; Eguchi, S.; Toru, T. *Bull. Chem. Soc.* **1968**, *41*, 236-238.
- [354] Lafon, L. (Lab. L. Lafon) Patent DE 2702119 *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 167761.

- [355] Suzuki, K.; Watanabe, K.; Matsumoto, Y.; Kobayashi, M.; Sato, S.; Siswanta, D.; Hisamoto, H. *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 324-334.
- [356] Burckhalter, J. H.; Jones, Eldon M.; Holcomb, W. F.; Sweet, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2012-2015.
- [357] I.G. Farbenind. Patent DE 553072 *Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industrizweige* **1930**, *19*, 1167.
- [358] Bolte, J.; Demuynck, C.; Lhomme, M. F.; Lhome, J.; Barbet, J. Roques, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 760-765.
- [359] Constant, J. F.; Carden, B. M.; Lhomme, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1035-1040.
- [360] Lida, H.; Hayashi, N.; Lown, J. W.; Matsumoto, K. *Heterocycles* **2004**, *62*, 693-712.
- [361] Amundsen, L. H.; Longley, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2811-2812.
- [362] Newkome, G. R.; Pappalardo, S.; Gupta, V. K.; Fronczek, F. R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4848-4851.
- [363] Saari, W.; Raab, A. W.; King, S. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1711-1714.
- [364] Wu, M.; Cheng, G.; He, Y.; Wu, C. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1427-1432.
- [365] Ziegler, C. B.; Bitha, P.; Kuck, N. A.; Fenton, T. J.; Petersen, P. J.; Lin, Y.-I. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 142-1469.

**Protokoll zur Röntgeneinkristallstrukturanalyse von  
1,4-Bis-[3-(2-fluorphenanthridin-6-ylamino)propyl]piperazin BB106**

Summenformel:  $C_{36}H_{36}F_2N_6$   
Molmasse: 590.71  
Messtemperatur: 220 (2) K  
Kristallgröße: 0.50 x 0.50 x 0.20 mm  
Kristallfarbe: farblos

**Zelldaten:**

Kristallsystem / Raumgruppe / Z: monoklin /  $P2_1/n$  / 2

a [Å]: 12.559 (3)       $\alpha$  [°]: 90  
b [Å]: 8.220 (2)       $\beta$  [°]: 93.31 (3)  
c [Å]: 14.186 (4)       $\gamma$  [°]: 90  
V [Å<sup>3</sup>] = 1462.1 (6)

**Messdaten:**

Absorptionkoeff.  $\mu$  [mm<sup>-1</sup>]: 0.090  
F(000): 624  
 $\theta$ -Messbereich: 2.11 – 26.02  
Anzahl der Reflexe (ges.): 10580  
unabhängige / beobachtet: 2829 / 1986  
berechnete Dichte  $\rho$  [g/cm<sup>-3</sup>]: 1.342

**Strukturlösung und Verfeinerung:**

R1 (alle Reflexe), R1 ( $I > 2\sigma(I)$ ): 0.0659, 0.0428  
wR2 (alle Reflexe), wR2 ( $I > 2\sigma(I)$ ): 0.1047, 0.0966  
Daten / Parameter / Restraints: 2829 / 203 / 0  
Restelektronendichte max. / min. (e/Å): 0.158 / -0.181  
Goodness-of-fit on F<sup>2</sup>: 0.966

**Zusätzliche Information:**

CODE / Diffraktometer: IPDS2630 / STOE IPDS  
Absorptionskorrektur: none  
Kristallzüchtung: Methanol, RT

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Familienname: Barthel  
Vorname: Alexander  
Eltern: Elke Barthel geb. Bauer  
Alfred Barthel  
Geburtsdatum: 11.02.1982  
Geburtsort: Naumburg (Saale)  
Familienstand: ledig  
Schulbildung: Sept. 1988 – Aug. 1992 Alexander von Humboldt-Schule  
Naumburg  
Sept. 1992 – Juli 2000 Richard-Lepsius-Gymnasium Naumburg  
Schülerpreis 2000 für hervorragende Leistungen im  
naturwissenschaftlichen-technischen Bereich verliehen von der  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und des Max-Planck-  
Instituts für Dynamik komplexer technischer Systeme Magdeburg  
Schulabschluss: Abitur  
Note: 1,5  
Studium: Okt. 2000 - Juli 2004 Studium der Chemie an der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Abschluss: Diplom  
Prädikat: Mit Auszeichnung (1,0)  
Tätigkeit: seit Aug. 2004 Promotion in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. R. Csuk  
Institut für Organische Chemie der Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg

## ***Selbstständigkeitserklärung***

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den anderen Werken inhaltlich oder wörtlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Halle (Saale), den 26.06.2006