

Design und Synthese neuartiger antiviral- und antiprionen- wirksamer Acridinverbindungen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

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

von Herrn Diplom-Chemiker Christian Raschke
geb. am: 06.02.1976 in: Lutherstadt Eisleben

Gutachter:

1. Prof. Dr. René Csuk
2. Prof. Dr. Dieter Schinzer

Halle (Saale), 2005

Datum der Verteidigung: 24.01.2006

urn:nbn:de:gbv:3-000010252

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000010252>]

Meinem verehrten Doktorvater Herrn Prof. Dr. René Csuk

danke ich sehr herzlich für das interessante und fachübergreifende Thema sowie die exzellenten Arbeitsbedingungen. Außerordentlich möchte ich mich zudem für seine fortwährende Hilfsbereitschaft und die enge Unterstützung bei fachlichen und persönlichen Aufgaben bedanken.

Herrn Prof. Dr. René Csuk

und

Herrn Prof. Dr. Dieter Schinzer

danke ich herzlich für die freundliche Übernahme der Gutachten.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen aus dem Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Csuk sowie den Mitarbeitern des Instituts für Organische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die Zusammenarbeit und die stets gewährte freundliche Unterstützung bedanken.

Vor allem gilt mein Dank Herrn Dipl. Chem. G. Goethe, welcher mir über mehrere Jahre fachliche und persönliche Unterstützung bot und dessen Zusammenarbeit zu Beginn meiner Arbeit wesentlich zum schnellen Vorankommen beigetragen hat.

Dies gilt insbesondere auch für Herrn Dipl. Chem. T. Brezesinki und Herrn Dipl. Chem. A. Barthel, welche mich im Rahmen ihrer Diplomarbeiten sehr unterstützt haben.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Mühlpfordt, Frau Flechsenhaar, Frau Rößler sowie Herrn Dr. D. Ströhl für die Aufnahme sämtlicher NMR-Spektren. Speziell Herrn Dr. Ströhl möchte ich für die hilfreichen Diskussionen zur Interpretation der gemessenen NMR-Spektren danken.

Für die Aufnahme der Massenspektren danke ich Herrn Dr. Kluge und Frau Leißring.

Bei Frau U. Lammel möchte ich mich für die Aufnahme aller IR- und UV-Spektren bedanken.

Für den Anstoß zu diesem Thema sowie die Durchführung wichtiger Teile der Phagentests möchte ich Herrn Dr. H.-J. Neumann und Herrn Dr. H. H. Knoller sowie der Fa. Fresenius Hemocare GmbH danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. L. Trieschmann und der Fa. ACGT-ProGenomics GmbH für die FACS-Analysen an Prionenproteinaggregaten.

*Für die immerwährende Unterstützung gilt nicht zuletzt mein besonderer Dank meiner Familie sowie für die Kraft und Unterstützung, auch und vor allem in den ereignisreichen Zeiten
Frau Apothekerin Dipl. Pharm. M. Hentzschel.*

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Interkalation an Nucleinsäuren	5
1.1.1	Interkalation	5
1.1.2	Bisinterkalation	7
1.1.3	Weitere Bindungsarten	8
1.2	DNA-Schädigung durch den FENTON-Mechanismus	10
1.2.1	FENTON-Reaktion	10
1.2.2	DNA-Schädigung	11
1.2.3	Beeinflussung durch Interkalatoren	13
1.3	TSE-Erkrankungen	15
1.3.1	Prionen	16
1.3.2	Potentielle Strategien gegen TSEs	20
1.3.3	Verbindungen mit Antiprionenwirksamkeit	21
1.3.4	Quinacrin und andere acridinbasierende potentielle Wirkstoffe	23
1.4	Drug Design	29
1.4.1	Antibiotika	29
1.4.2	Anti-TSE Verbindungen	31
1.5	Synthese bekannter basischsubstituierter Acridine	32
1.5.1	Reaktion von 9-Chloracridinen mit primären Aminen	32
1.5.2	Darstellung von 9-Chloracridinen	32
1.5.3	Synthese Methidiumpropyl-EDTA	34
2	SYNTHESEN SUBSTITUIERTER 9-CHLORACRIDINE	35
2.1	Retrosynthese	35
2.2	Synthesen substituierter Anthranilsäuren	36
2.2.1	Ullmann-Jourdan Reaktion	36
2.2.2	BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung	39
2.2.3	Synthesen substituierter Anthranilsäuren	41
2.3	Synthesen substituierter 9-Chloracridine	46

3	SYNTHESEN FENTON-AKTIVER VERBINDUNGEN	48
3.1	Synthesen substituierter N^1-(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride	48
3.1.1	Synthesen der <i>tert</i> -Butyl <i>N</i> -(x-aminoalkyl)carbamate	49
3.1.2	Synthesen substituierter N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride	50
3.1.3	Thermische Abspaltung der <i>Boc</i> -Schutzgruppe	60
3.2	Synthesen der EDTA-Monointerkalatoren (Grundstruktur A)	63
3.2.1	Synthese EDTA-Triethylester	63
3.2.2	Synthesen unsubstituierter EDTA-Monointerkalatoren	64
3.2.3	Synthesen 6-Chlor-2-methoxy-substituierter EDTA-Monointerkalatoren	67
3.3	Synthesen der EDTA-Bisinterkalatoren (Grundstruktur B)	70
3.3.1	Synthesen unsubstituierter EDTA-Bisinterkalatoren	70
3.3.2	Synthesen 2-Methoxy-substituierter EDTA-Bisinterkalatoren	72
3.3.3	Synthesen 2-Trifluormethoxy-substituierter EDTA-Bisinterkalatoren	73
3.3.4	Synthesen 6-Chlor-2-methoxy-substituierter EDTA-Bisinterkalatoren	75
4	SYNTHESEN ANTIPRIONEN-AKTIVER VERBINDUNGEN	77
4.1	Synthesen der Quinacrinanaloga (Grundstruktur C)	77
4.2	Synthesen der Bisacridinverbindungen (Grundstruktur D)	80
4.2.1	Bisacridine mit 1,8-Diaminooctan Spacer	80
4.2.2	Bisacridine mit 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan Spacer	81
4.2.3	Bisacridine mit 1,4-Bis(3-aminopropyl)piperazin Spacer	82
5	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	84
5.1	Unterschiede in den verwendeten Acridinen	84
5.2	Antibiotische Aktivität der FENTON-aktiven Verbindungen	86
5.2.1	Verwendetes Bakteriophagenscreening	86
5.2.2	FENTON-aktive EDTA-Monointerkalatoren (Grundstruktur A)	88
5.2.3	FENTON-aktive EDTA-Bisinterkalatoren (Grundstruktur B)	89
5.3	Wirksamkeit der antiprionen-aktiven Verbindungen	92
5.3.1	FACS-Analyse von selbstaggregierten Prionenprotein der Maus	92
5.3.2	Antiprionen-Aktivität der Verbindungen der Grundstrukturen C und D	93
6	ZUSAMMENFASSUNG	95

7	EXPERIMENTELLER TEIL	100
7.1	Allgemeine Bemerkungen	100
7.2	Abkürzungsverzeichnis	101
7.3	Nummerierung	102
7.4	Synthesen von substituierten 9-Chloracridinen	103
7.4.1	Synthesen der substituierten Anthranilsäuren	103
7.4.2	Synthesen der substituierten 9-Chloracridine	109
7.5	Synthesen von substituierten N^1-(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloriden	114
7.5.1	Synthesen der <i>tert</i> -Butyl <i>N</i> -(<i>x</i> -aminoalkyl)carbamate	114
7.5.2	Synthesen der N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride	119
7.5.3	Synthesen der N^1 -[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride	131
7.5.4	Synthesen der N^1 -[9-(2-Trifluormethoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride	142
7.5.5	Synthesen der N^1 -[9-(6-Chlor-2-methoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride	154
7.6	Synthesen von EDTA-Monointerkalatoren (Grundstruktur A)	169
7.6.1	Synthese des EDTA-Triethylesters	169
7.6.2	Synthesen der unsubstituierten EDTA-Monointerkalatoren	170
7.6.3	Synthesen der 6-chlor-2-methoxy-substituierten EDTA-Monointerkalatoren	185
7.7	Synthesen von EDTA-Bisinterkalatoren (Grundstruktur B)	202
7.7.1	Synthesen der unsubstituierten EDTA-Bisinterkalatoren	202
7.7.2	Synthesen der 2-methoxy-substituierten EDTA-Bisinterkalatoren	209
7.7.3	Synthesen der 2-trifluormethoxy-substituierten EDTA-Bisinterkalatoren	215
7.7.4	Synthesen der 6-chlor-2-methoxy-substituierten EDTA-Bisinterkalatoren	221
7.8	Synthesen von antiprionen-aktiven Verbindungen	230
7.8.1	Synthesen der Quinacrinderivate (Grundstruktur C)	230
7.8.2	Synthesen der Verbindungen der Grundstruktur D (1,8-Diaminooctan-Spacer)	234
7.8.3	Synthesen der Verbindungen der Grundstruktur D (1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan-Spacer)	238
7.8.4	Synthesen der Verbindungen der Grundstruktur D (1,4-Bis(3-aminopropyl) piperazin-Spacer)	241
8	LITERATURVERZEICHNIS	246

Trotz dieser langen Entwicklung werden Acridine in allen oben genannten sowie einigen neuen Therapiefeldern weiter erforscht. Nachdem Acridine über längere Zeit nur noch eine untergeordnete Bedeutung als antibakteriell wirksame Pharmaka hatten, führt die Zunahme bakterieller mdr- (*multi-drug-resistant*) Infektionen zu einer Renaissance dieser Verbindungsklasse. Obwohl eine Vielzahl verschiedener Substituenten getestet wurde, konnte hierbei jedoch noch kein durchschlagender Erfolg bei der Stärke oder der Breite der Wirksamkeit erzielt werden^[9,13,14]. Allerdings konnte gezeigt werden, dass durch das Ausnutzen der Photoempfindlichkeit bestimmter Acridinderivate ein Vervielfachen der Wirksamkeit schwacher Verbindungen durch Belichten erreicht werden kann^[15]. Im Bereich der anti-HIV-Wirkstoffe wurde **7** entwickelt. Es verhindert die RNA – Protein Interaktionen im HI-Virus und führt somit zu einer hohen spezifischen antiviralen Aktivität.

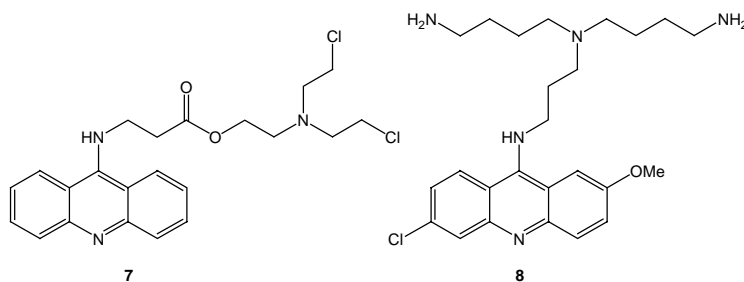


Abbildung 2 Anti-HIV und *blood-cleaning* Verbindungen

Eine sehr wichtige Anwendung ergab sich aus der Notwendigkeit der Inaktivierung viraler und bakterieller Pathogene in Blutpräparaten. Probleme mit der Kontrolle der Spender, die späte Diagnose bestimmter Pathogene (HIV) sowie das Auftreten und die schnelle Verbreitung neuer Viruserkrankungen machen eine aktive Sterilisierung von Plasma und roten Blutzellpräparaten notwendig. Zielverbindungen benötigen hierfür eine hohe Spezifität zu den Nukleinsäuren, geringe Toxizität, schnelle Abbaubarkeit sowie kontrollierbare Reaktionsbedingungen.

Dies führte zur Entwicklung bifunktionaler Moleküle (**8**)^[16], welche einen Teil der benötigten Eigenschaften aufweisen. Die Affinität zur DNA/RNA wird durch den Acridinteil hergestellt und aufgrund der Esterverknüpfung ist eine relativ schnelle Hydrolyse zu erwarten.

Die Ausbildung von Resistenzen sowie die hohe Toxizität vorhandener Antiinfektiva führt auch auf diesem Gebiet zur Weiterentwicklung der Acridinwirkstoffe. Das Hauptaugenmerk liegt hier in der Behandlung von Malaria, Trypanosomenerkrankungen (Schlafkrankheit, Chagaskrankheit) sowie Leishmaniosen, welche schwerwiegende Erkrankungen in

Entwicklungsländern darstellen. So werden allein auf diese Krankheiten ca. 1 Million Todesfälle pro Jahr zurückgeführt, wobei die Giftigkeit des heute am weitesten verbreiteten Arsen-(III)-Präparates zur Behandlung afrikanischer Trypanosomenerkrankungen für den Tod von schätzungsweise 5% aller Empfänger verantwortlich ist. Von Bedeutung ist hierbei die Entwicklung von Bisacridinen^[17] zur Bekämpfung von Chloroquinresistenzen. Interessanterweise konnte bei den getesteten Verbindungen für **262** eine hohe Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* (Erreger der *Malaria tropica*) gefunden werden, während **9** und zwei weitere Verbindungen mit Amido-Seitenkette zu einer vollständigen Inhibierung von *Trypanosoma brucei* (Erreger der Schlafkrankheit) führten.

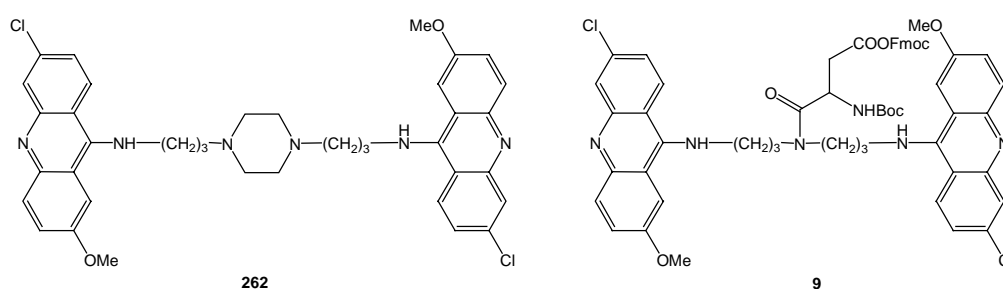


Abbildung 3 Chemotherapie von Protozoenerkrankungen

Die umfangreichste Forschung wurde allerdings auf dem Gebiet der Chemotherapie von Tumoren geleistet^[9,18,19]. Ausgehend von Amsacrine und Nitracrine wurden umfangreiche Struktur-Wirkungsbeziehungsstudien unter anderem mit 9-Anilinoacridinen^[20,21,22] (z.B. Asulacrine **10**), Acridincarboxamiden^[23,24,25] (z.B. DACA **11**), Nitroacridinen^[26,27] (z.B. Pyrazoloacridin **12**) sowie Bisacridinen durchgeführt, was zur Entwicklung aktiverer und breiter anwendbarer Verbindungen führte.

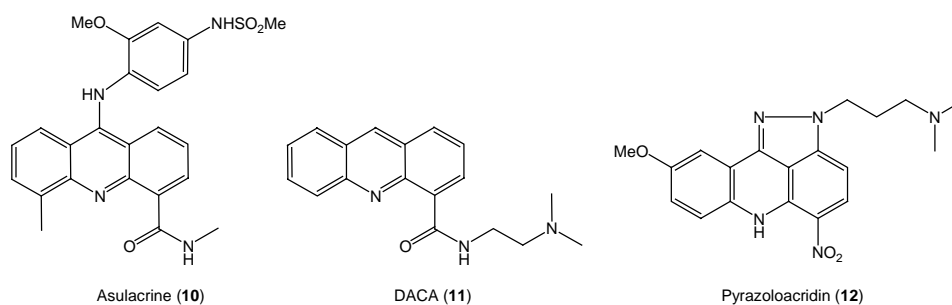


Abbildung 4 Acridinbasierende Cytostatika

Seit 2000 sind die Acridine durch die Arbeit von DOH-URA^[28] sowie KORTH und PRUSINER^[29] in einem weiteren Anwendungsgebiet in den Mittelpunkt der Forschung gerückt. Es wurde die Wirksamkeit von Quinacrin zur Behandlung von Prionenerkrankungen im Zelltest erkannt. Zu den Prionenerkrankungen (auch *transmissible spongiforme enzephalopathie*, TSE) gehören eine Reihe bekannter schwerwiegender neurodegenerativer Störungen beim

Menschen und bei Tieren. Wichtige Vertreter sind unter anderem die verschiedenen Varianten des Creutzfeldt-Jacob Syndroms (CJD) und das Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom (GSS) beim Menschen, *bovine spongiforme enzephalopathie* (BSE) bei Rindern sowie Scrapie bei Schafen. Alle Prionenerkrankungen sind durch die Anreicherung von PrP^{Sc}, einer fehlgefalteten Isoform des normalen zellulären Prionenproteins PrP^C, gekennzeichnet^[30,31,32,33]. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Einwirkung von Quinacrin in mikromolaren Konzentrationen auf ScN2a-Zellen (chronisch scrapie-infizierte Neuroblastomzellen) die Bildung von PrP^{Sc} verhindert werden kann. Obwohl der Mechanismus der Inhibierung unbekannt blieb, führte die große klinische Erfahrung mit Quinacrin in der Malariatherapie sowie ein enormer Druck der Öffentlichkeit, vor allem in England und Frankreich, zu einer schnellen klinischen Anwendung. Erste Ergebnisse dieser Studien zeigen sich widersprüchlich, jedoch deutet die Mehrzahl der Veröffentlichungen auf eine geringe, aber nachweisbare Wirksamkeit in der Therapie von CJD hin^[34,54,35,36]. Basierend auf den ersten Ergebnissen wurde eine Reihe von Untersuchungen hinsichtlich der Interaktion von Quinacrin mit PrP^{Sc}, der Wirkung auf andere dauerhaft infizierte Zellen^[37] sowie Versuche am Tiermodell durchgeführt^[38]. Konnte auf der einen Seite durch die Synthese der beiden Enantiomere des Quinacrin nur ein sehr geringer Einfluss des Stereozentrums gefunden werden^[39], so hat auf der anderen Seite die Verwendung von Bisacridinen zu den bisher aktivsten Anti-Prionen Verbindungen (z.B. **262**) geführt^[40].

1.1 Interkalation an Nucleinsäuren

Die Behandlung von Krankheiten auf der Basis der Beeinflussung der DNA/RNA findet in der Medizin breite Verwendung. Betrachtet man die Wirkungsmechanismen der verschiedenen acridinbasierenden Pharmaka, lassen sich die meisten auf eine Interaktion mit Nucleinsäuren zurückführen. Für derartige Wechselwirkungen lassen sich drei grundsätzliche Wege finden^[11,18,41]: (i) Bindung außerhalb der Helix durch generell unspezifische, meist elektrostatische Wechselwirkungen, (ii) spezifische *groove-binding* Wechselwirkungen sichelförmiger Moleküle und (iii) Interkalation.

1.1.1 Interkalation

Unter Interkalation versteht man das Zwischenschieben planarer polycyclischer Verbindungen in die Lücke zwischen den übereinander geschichteten Basenpaaren der Nucleinsäuren*. Ausschlaggebend dafür sind vor allem aromatische Charge-Transferkräfte zwischen dem Interkalator und den Basen sowie Stapeleffekte, Wasserstoffbrücken, hydrophobe und elektrostatische Wechselwirkungen^[11,43]. Typische Interkalatoren stellen daher z.B. Acridine, Anthrone, Fluorenone, Naphthalimide, Anthracycline, Porphyrine, sowie Ethidiumhalogenide dar.

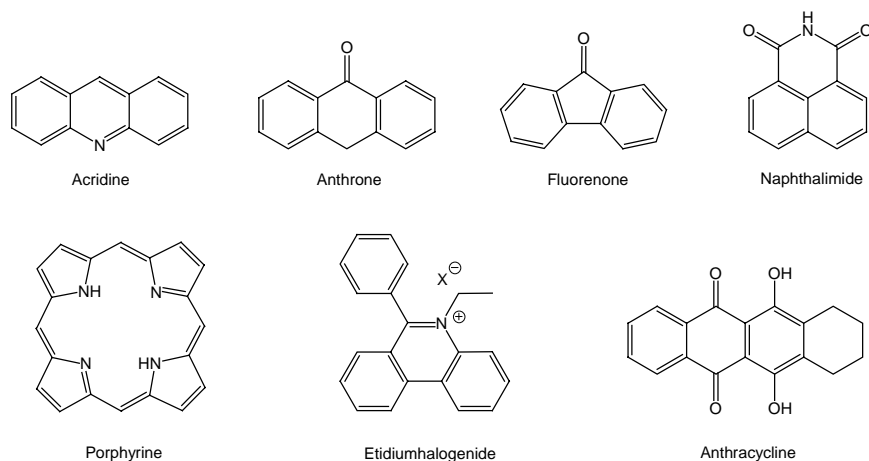


Abbildung 5 Typische Interkalatoren

Interkalation an DNA erfordert immer Änderungen im Zucker-Phosphat Torsionswinkel um den Aromaten aufzunehmen^[18]. Damit können auch andere Effekte wie z.B. Aufwindung oder Krümmung verbunden sein (Abbildung 6, S.6). So führt die Veränderung des Torsionswinkels

* Das Modell der Interkalation kann sowohl auf DNA, als auch auf RNA angewendet werden. Im weiteren Verlauf der Arbeit wird sich im wesentlichen auf die Interaktion mit der DNA bezogen. Die Aussagen gelten jedoch, soweit sinnvoll, ebenso für die RNA^[42].

zu einer Verlängerung der Doppelhelix durch eine Vergrößerung des Abstands zwischen den Basenpaaren sowie zu einer Verringerung der Verdrehung der Helix. Die Verlängerung kann durch hydrodynamische Methoden wie Viskositäts- und Sedimentationsmessungen bestimmt werden. Ausgehend von der normalen Dicke eines Aromaten, sollte theoretisch eine Verlängerung von 3.4 \AA pro Interkalation zu beobachten sein, jedoch wird aufgrund der Verkrümmung der DNA immer ein niedrigerer Wert gefunden. Der Rotationswinkel zwischen zwei Basenpaaren, welcher normalerweise ungefähr 36° beträgt, wird ebenfalls beeinflusst. Der Betrag dieser Aufwindung variiert jedoch und ist sowohl von der Art des Interkalators, als auch von der Basensequenz abhängig. Man bestimmt diesen Effekt normalerweise mit ringförmig aufgewickelter (*circular supercoiled*) DNA und ermittelt den Aufwindungswinkel über die Gesamtanzahl möglicher Interkalationsstellen.

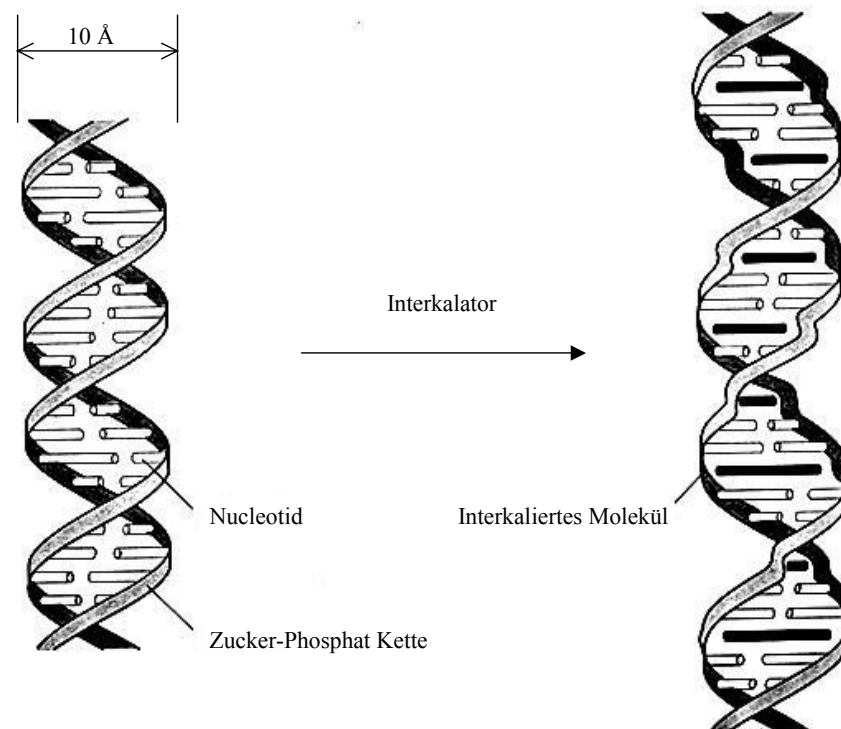


Abbildung 6 Schematische Darstellung der Interkalation zwischen die Basenpaare der Nucleinsäuren

Am Interkalator lassen sich durch die Charge-Transfer-Wechselwirkungen mit den Basen Verschiebungen im UV / Vis-Spektrum zur Charakterisierung der Interkalation heranziehen^[44].

Durch eine Vielzahl von Experimenten konnte gezeigt werden, dass von den verschiedenen, sich aus der Sequenz der Basen ergebenden Möglichkeiten ein CpG-Schritt ($5'-3'$) als Bindungsstelle von einfachen Interkalatoren bevorzugt wird^[45,46]. Es wird angenommen, dass hierbei ein geringerer Energieaufwand zur Aufweitung der Sequenz benötigt wird. Dagegen

ist die Interkalation in homologe A/T oder G/C Bereiche durch die erhöhte Stabilität dieser Abschnitte behindert. In Modellreaktionen mit ausreichend hoher Interkalatorkonzentration konnte zudem gezeigt werden, dass eine Sättigung bei einem Maximum von einem Interkalator pro zwei Basenpaaren erreicht wird. Eine Sequenzselektivität wie sie z.B. zum Blockieren definierter viraler Gene notwendig wäre, lässt sich jedoch mit einfachen Interkalatoren nicht erreichen.

Neben der Notwendigkeit eines weitgehend planaren aromatischen Systems, gibt der Abstand zwischen den beiden hydrophilen Zucker-Phosphat Ketten der DNA mit 10 Å ein weiteres Strukturmerkmal für Interkalatoren vor. Aus diesem Grund werden tricyclische Verbindungen mit einem Durchmesser von ca. 7 Å gegenüber bicyclischen (5 Å) sowie größeren Molekülen bevorzugt. Aufgrund dieses feststehenden Grundgerüsts kommt den Substituenten eine wichtige Rolle bei der Erhöhung der Sequenzselektivität zu^[47]. Abhängig von der Natur der Seitenketten kann es neben der Interkalation auch zu *groove-* sowie *backbone-*Wechselwirkungen mit der DNA kommen.

1.1.2 Bisinterkalation

Die Weiterführung dieses Konzepts führt zur Verknüpfung zweier Acridinchromophore durch eine mehr oder weniger flexible Kette^[48,49]. Diese Spacer reichen von Alkylketten und Poly(aminoalkyl)- sowie Poly(oxaalkyl)-Ketten, über Peptideinheiten bis hin zu Heterocyclen mit Seitenketten (vgl. **262** und **9**). Unter der Voraussetzung einer ausreichenden Kettenlänge zeigen diese Moleküle Bisinterkalation. Diese äußert sich zunächst in außerordentlich erhöhten Bindungskonstanten und geringeren Dissoziationsraten der gebildeten Komplexe. Diese sind stabil genug, um in Abwesenheit freien Farbstoffs durch Gelelektrophorese getrennt werden zu können^[50]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass diese Bisinterkalatoren Wechselwirkungen mit *single-stranded* (einsträngiger) DNA eingehen^[51]. Das eröffnet die Möglichkeit einer breiten Anwendung in analytischen Methoden mit DNA-Fragmenten.

Ein bedeutender Effekt, welcher mit der Bisinterkalation verbunden sein kann, ist die Erhöhung der Sequenzselektivität. So konnte z.B. für Verbindungen, die sich von Thiazol-Orange (TOTO **13**) ableiten, eine Abhängigkeit von der Basenabfolge in DNA-Oligonucleotiden gefunden werden^[52] (*Abbildung 7*, S.8).

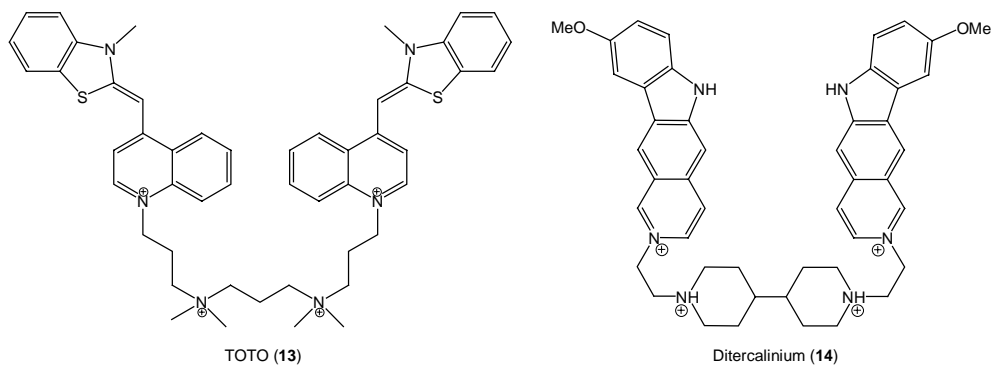


Abbildung 7 Wichtige Bisinterkalatoren

Der Mechanismus dieser Selektivität bleibt dabei allerdings unklar. Zwar konnte für verschiedene potentielle Spacer wie z.B. die (1, ω)-Diaminoalkane eine elektrostatische Wechselwirkung mit der DNA^[53], jedoch keine Selektivität hinsichtlich der Basenfolge festgestellt werden. Des Weiteren sind Monointerkalatoren, wie bereits erwähnt, grundsätzlich unspezifisch und für die meisten Bisinterkalatoren konnten ebenfalls keine Abhängigkeiten festgestellt werden. Daher erscheint eine Kombination der Eigenschaften des Interkalators und des Spacers, wie z.B. die Vorbildung bestimmter räumlicher Strukturen zwischen den Chromophoren durch sterische Wechselwirkungen mit der Kette, für die Bevorzugung bestimmter Basenfolgen verantwortlich zu sein. Am Beispiel von Ditercalinium (14) konnte außerdem gezeigt werden, dass bestimmte, besonders starre Spacer in der Lage sind, negative Eigenschaften von Bisinterkalatoren, wie z.B. die Bildung von schwerlöslichen und damit unwirksamen Molekülstapeln zu verhindern^[54].

Ein Nebeneffekt, welcher mit der Bisinterkalation verbunden ist, ist die Interaktion mit verschiedenen Teilen eines DNA-Stranges sowie zwischen verschiedenen DNA-Molekülen. Zusammen mit der Streckung, Krümmung und Aufwindung durch das Zwischenschieben der Chromophore führt sie zu strukturellen Deformationen der Nucleinsäuren.

1.1.3 Weitere Bindungsarten

Neben der Interkalation können kleine Moleküle durch *groove-binding* Wechselwirkungen sowie unspezifische elektrostatische Kräfte an Nucleinsäuren gebunden sein^[11,18]. Bei den *groove-binding* Wechselwirkungen profitieren die Wirkstoffe von den hydrophilen Eigenschaften der Zucker-Phosphat-Kette sowie möglichen Wasserstoffbrückenbindungen mit den Basen. Insbesondere Transkriptionsfaktoren zeigen bei ihrer Interaktion mit spezifischen Teilen der DNA alle genannten Möglichkeiten der Bindung. Sie interkalieren mit aromatischen Teilen und binden mit α -Helices in die große sowie mit Polypeptidketten oder β -Faltblattstrukturen (β -*sheets*) in die kleine Grube. Vergleicht man die beiden Gruben der

DNA, so zeigen Biomoleküle mit der kleinen Grube nur verhältnismäßig schwache und unspezifische Wechselwirkungen. Die große Grube ist jedoch Angriffspunkt spezifischer Eiweiße zum „Auslesen“ des genetischen Codes. Erscheint damit zunächst die große Grube als Hauptangriffspunkt kleiner Moleküle, zeigen sich die Möglichkeiten eines Eingriffs an dieser Stelle durch die starken, hochspezifischen Proteinwechselwirkungen, welche den Zugang zur großen Grube blockieren, eingeschränkt. Obwohl auch einige *major groove binders* bekannt sind^[55], stellen daher die meisten nicht interkalierenden Verbindungen *minor groove binders* dar. Diese sind sichelförmig, enthalten oft Pyrrol- und Imidazoleinheiten (z.B. Distamycin **15** und Netropsin **16**; *Abbildung 8*) und binden an überwiegend A/T-reiche Regionen der DNA. Diese Struktur gewährleistet eine gute Anpassung an die sterischen Verhältnisse und bietet die Möglichkeit zu Wasserstoffbrückenbindungen mit den Nucleotidbasen.

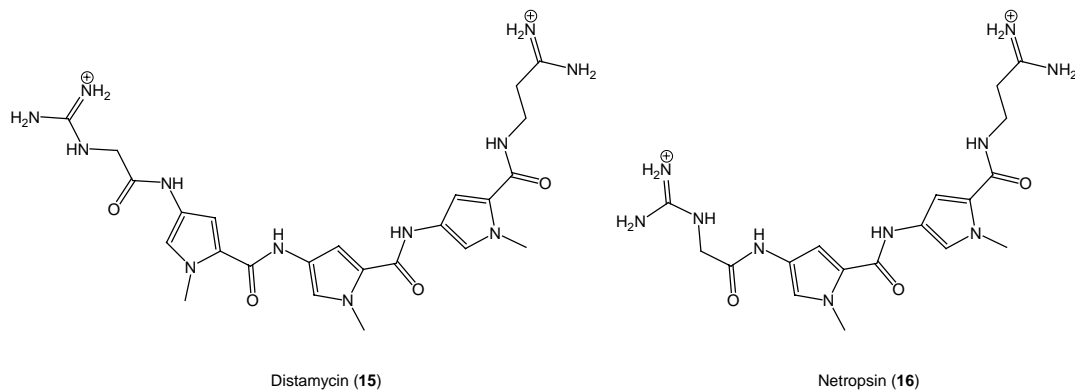
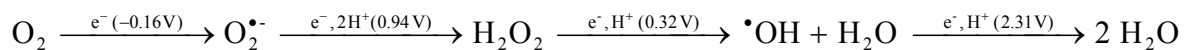


Abbildung 8 DNA *minor groove binders*

Abschließend kann auf Verbindungen verwiesen werden, welche z.B. durch Alkylierung zu einer irreversiblen, kovalenten Bindung mit der DNA führen^[56].

1.2 DNA-Schädigung durch den FENTON-Mechanismus

Sauerstoff ist für höhere Organismen eine wichtige Quelle für die Energieerzeugung. Obwohl Sauerstoff ein starkes Oxidationsmittel ist, stellt der Triplet-Grundzustand von O₂-Molekülen eine kinetische Barriere für die Oxidation biologischer Moleküle, welche normalerweise Singulett-Spin besitzen, dar. Allerdings können die ungepaarten Elektronen in O₂ leicht stufenweise einzelne Elektronen aufnehmen und O₂^{•-}, H₂O₂, das sehr reaktive •OH sowie H₂O bilden^[57] (*Reaktion 1*).

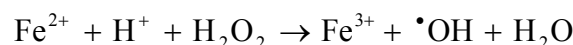


Reaktion 1 Reduktion von Sauerstoff zu Wasser bei pH=7

Die entstehenden Singulett-Spezies behalten ihr oxidatives Potential, und aerobes Leben basiert auf der Energiegewinnung durch katalytische Spinpaarung in der Elektronentransportkette. Durch gelegentlich auftretende Fehler kann es hierbei zu einem Anstieg der O₂^{•-}-Konzentration in der Zelle kommen. Wie aus *Reaktion 1* zu erkennen ist, disproportioniert O₂^{•-} leicht. Es kann daher effektiv von allein, oder katalytisch durch Superoxid-Dismutase zu H₂O₂ und O₂ abgebaut werden. Weitere zelluläre Quellen für Wasserstoffperoxid stellen u.a. Oxidasen, Nucleosidreduktion oder Phagocytose dar (*Abbildung 9*, S.11).

1.2.1 FENTON-Reaktion

Die katalytische Zersetzung von Wasserstoffperoxid durch Übergangsmetallionen ist erstmals von FENTON 1894 systematisch untersucht worden^[58]. In den darauf folgenden Jahrzehnten konnte gezeigt werden, dass z.B. für Eisen *Reaktion 2* die maßgebliche Stöchiometrie darstellt.



Reaktion 2 FENTON - Reaktion mit Eisen

Für die schon von FENTON beobachtete hohe Reaktivität und das starke Oxidationspotential konnte das Hydroxylradikal verantwortlich gemacht werden. In biologischen Systemen sind die Reaktionen von H₂O₂ mit Kupfer^[59] und insbesondere mit Eisen von Bedeutung. Wie aus *Reaktion 2* hervorgeht, sind dabei Fe(II)- und Fe(III)-Spezies beteiligt, welche aufgrund ihrer unbesetzten d-Orbitale in der Zelle in Form unterschiedlichster Komplexe z.B. mit Eiweißen, Blutfarbstoffen oder der DNA vorliegen. Allerdings werden auch Fe(IV)-Spezies in bestimmten Übergangszuständen angenommen^[57].

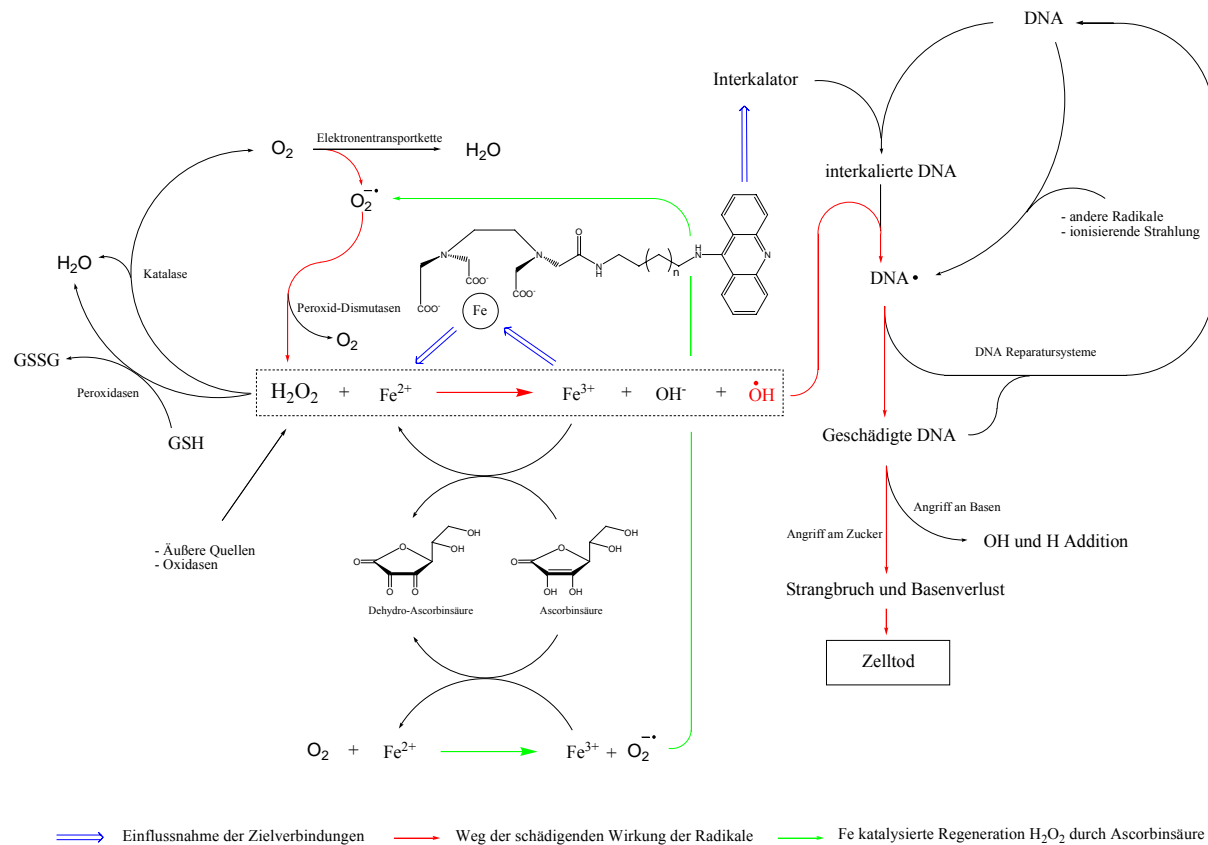


Abbildung 9 Schematische Darstellung zur Erzeugung von H_2O_2 , der Fenton-Reaktion und der DNA-Schädigung in der Zelle (verändert nach [57])

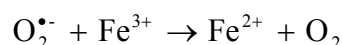
1.2.2 DNA-Schädigung

Die cytotoxischen Eigenschaften von Wasserstoffperoxid sind auf die Erzeugung hochreaktiver Oxidationsmittel während seiner übergangsmetallkatalysierten Zersetzung zurückzuführen. Wegen ihrer hohen Oxidationskraft und ihrer radikalischen Natur handelt es sich dabei nicht um diffuse, frei bewegliche Hydroxylradikale, sondern ihr Auftreten ist an gebundenen Fe^{2+} -Atome gekoppelt. Daher nimmt man an, dass eine Schädigung der DNA nur durch Zersetzung von H_2O_2 an direkt mit der DNA komplexiertem Eisen erfolgen kann. Dies geht auch aus Untersuchungen zu verschiedenen Bindungsmöglichkeiten von Fe^{2+} und den daraus resultierenden Abbauprodukten hervor^[60].

Die Schädigung der DNA kann sowohl an den Basen als auch an den Zuckern stattfinden. Der Angriff am Zucker beginnt mit der Addition eines Protons an einem der Desoxyribose-Kohlenstoffatome und führt in der Hälfte der Fälle über verschiedene Zwischenstufen zu Strangbrüchen unter der Freisetzung der Nucleotidbase^[61]. Aus anderen Veränderungen am Zucker resultieren unter anderem Phosphomonoester mit Basenlücken sowie γ -Lactone. Von biologischer Bedeutung ist außerdem die Umwandlung der β -Zucker in α -Ribose, welche die höhere Struktur der DNA zerstört.

Erfolgt der Angriff der Hydroxylradikale an die Nucleotidbasen, führt dies meist zu einer OH-Addition an eine elektronenreiche Doppelbindung^[62,63]. Sowohl diese als auch andere beobachtete Reaktionen haben normalerweise keinen Einfluss auf die Zucker-Phosphat-Kette und führen daher nicht zu Strangbrüchen. Insgesamt kann man die Schädigung der DNA durch radikalische Oxidationsmittel aus der Wasserstoffperoxidzerersetzung mit dem Einfluss ionisierender Strahlung auf Zellen vergleichen.

Aufgrund der lebensnotwendigen Natur der DNA gibt es verschiedene Mechanismen in den Zellen, welche einer derartigen Schädigung entgegenwirken. Zunächst laufen die zellulären Redoxreaktionen mit einer hohen Genauigkeit ab und Eisen wird meist gebunden in Form von Ferritin und Transferin an die Zellen abgegeben. Dies reduziert einerseits das Vorkommen der reaktiven Sauerstoffspezies und erschwert zusammen mit der schlechten Komplexierung von Eisen an histongebundene DNA^[64] radikalische Angriffe. Andererseits wird $O_2^{\bullet -}$ durch Superoxid-Dismutasen (SODs) und Wasserstoffperoxid durch Katalasen und Peroxidasen umgewandelt (*Abbildung 9*, S.11). Letztere reduzieren H_2O_2 durch organische Reduktionsmittel wie z.B. Glutathion, Ascorbat oder Cytochrom C. Dabei sind Enzyme wie Selen-Glutathion-Peroxidase in der Lage, nicht nur H_2O_2 sondern auch andere Peroxide umzuwandeln. Von weitaus größerer Bedeutung sind allerdings die SODs. So gibt es in Säugetierzellen unter anderem mitochondriale Mn-SOD, sowie cytoplasmische und extrazelluläre Cu, Zn-SOD. In Bakterien und Chloroplasten konnte außerdem Fe-SOD gefunden werden. Da durch die Disproportionierung H_2O_2 erzeugt wird, muss die Schutzwirkung in der Verhinderung der Bildung von freiem Fe^{2+} nach *Reaktion 3* zu sehen sein.

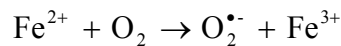


Reaktion 3 Reduktion von Fe^{3+} durch $O_2^{\bullet -}$

Nach einer erfolgten Schädigung der DNA kann eine Reparatur nur durch Enzyme gewährleistet werden. Dazu muss der Schaden erkannt und rückgängig gemacht werden. Dies bedeutet, dass geschädigte Nucleotide durch reguläre ausgetauscht und die Strangbrüche wieder geschlossen werden müssen. Wichtige Mechanismen sind dabei die Basenreparatur durch Erkennung und Austausch mittels spezifischer DNA-Glycosylasen und die Nucleotidreparatur mit Hilfe größerer Enzymkomplexe, welche 13 Nucleotide in Prokaryonten und 28 Nucleotide in Eukaryonten austauschen. Des Weiteren kann geschädigte DNA durch Rekombination mit ungeschädigter DNA als Template wieder hergestellt werden.

1.2.3 Beeinflussung durch Interkalatoren

Die schädigende Wirkung der oxidativen Spezies kann bei verschiedenen Anwendungen, wie z.B. für Desinfektionen^[59], in der Krebstherapie^[65] oder für Strukturaufklärungen (DNA-*footprinting*) genutzt werden. Betrachtet man den Mechanismus der Schädigung der DNA durch den FENTON-Mechanismus, so ergeben sich verschiedene Möglichkeiten der Beeinflussung (*Abbildung 9*, S. 11). Zunächst kann man die Konzentration von H₂O₂ verändern. Dies kann durch eine direkte Zugabe oder durch die Erhöhung des O₂^{•-}-Gehaltes geschehen. Die Bildung von O₂^{•-} kann nun wiederum durch die Übertragung von einzelnen Elektronen von Übergangsmetallionen auf O₂ angeregt werden. So ist z.B. Eisen nach *Reaktion 4* in der Lage O₂^{•-} zu bilden, welches anschließend spontan disproportioniert oder mit Hilfe zellulärer SOD in H₂O₂ umgewandelt wird.



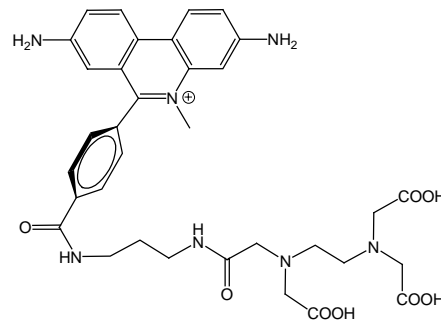
Reaktion 4 Bildung von O₂^{•-} durch Fe²⁺

Dies setzt allerdings eine genügend hohe Konzentration an verfügbarem Fe²⁺, sowie O₂ voraus. Daher wird bei Zellversuchen durchlüftet und Fe²⁺ zugegeben. Es konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit des Eisens von seiner Komplexierung abhängig ist. So ist Fe(II)-ADP nicht in der Lage histongebundene DNA zu schädigen, während unter gleichen Bedingungen Fe(II)-EDTA zu multiplen Strangbrüchen führt^[64]. Verstärkt werden kann dieser Effekt durch die Zugabe von Reduktionsmitteln zur Regeneration des Fe²⁺. Hier finden Ascorbat, Dithiothritol (DTT) oder NADH Verwendung^[66].

Aufgrund der stufenweisen Übertragung der Elektronen (*Reaktion 1*, S.10) wird die Zersetzung des H₂O₂ ebenfalls durch Zugabe von Fe²⁺ beschleunigt (*Reaktion 2*, S.10). Auch hier wird ein Reduktionsmittel benötigt, und die Bildung des schädigenden Hydroxylradikals kann somit auf eine übergangsmetall-katalysierte Oxidation von z.B. Ascorbat durch Sauerstoff zurückgeführt werden. Obwohl Ascorbinsäure sowohl durch direkte Reaktion mit Radikalen, als auch durch seine Rolle beim enzymatischen Abbau von H₂O₂ durch Peroxidasen eine wichtige Rolle als Radikalfänger und Antioxidans hat, stellt es hierbei ein Prooxidans dar.

Die hohe Reaktivität des Hydroxylradikals macht seine Erzeugung in der unmittelbaren Nähe des Wirkungsorts erforderlich. Um einen gezielten Angriff auf die DNA zu ermöglichen, bietet das Prinzip der Interkalation einen guten Ansatzpunkt^[67]. Ausgehend von Naturstoffen wie Bleomycin, wurden daher bifunktionelle Moleküle entwickelt, welche in der Lage sind

effektiv in die DNA zu interkalieren und das für den FENTON-Mechanismus benötigte komplexierte Eisen zu transportieren.



Methidiumpropyl-EDTA (17)

Abbildung 10 Methidiumpropyl-EDTA (MPE, 17)

Insbesondere HERTZBERG und DERVAN führten zwischen 1982 und 1984 umfangreiche Untersuchungen mit *Methidiumpropyl-EDTA* (MPE, 17) durch^[68,66]. Aufgrund der Verknüpfung des Chelators EDTA mit dem DNA-Interkalator Methidium durch einen kurzen Kohlenwasserstoff-Spacer, konnte eine Verbindung erzeugt werden, welche effektiv Übergangsmetallionen binden und zur DNA transportieren kann. Es wurde festgestellt, dass MPE (17) bei einer Konzentration von 10^{-6} M und bei Anwesenheit eines Reduktionsmittels sogar bei nur 10^{-8} M Plasmid-DNA spaltet. Weiterhin wurden unter anderem Untersuchungen hinsichtlich des Einflusses der Reaktionszeit, des pH-Wertes, des Reduktionsmittels, des Vorhandenseins anderer Chelatoren und Metallatome, der Störung durch NaCl sowie der Abbauprodukte gemacht. Als optimale Bedingungen wurden MPE-Fe(II) bei einer Konzentration von $0.01 \mu\text{M}$, in Anwesenheit von Sauerstoff und 5 mM Natriumascorbat in einem Tris-HCl Puffer (pH 7.4) bei 22°C über 3 h erkannt. Wie erwartet, konnten die Strangbrüche durch Zugabe von Enzymen wie SOD und Katalase sowie starker Chelatoren wie z.B. freies EDTA oder Desferrioximin verhindert werden. Da es sich um einen Monointerkalator handelt, wurde auch keine nennenswerte Sequenzselektivität gefunden.

1.3 TSE-Erkrankungen

Transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE oder Prionenerkrankungen) bilden eine biologisch einzigartige Gruppe übertragbarer neurodegenerativer Erkrankungen, welche durch die Anreicherung einer fehlgefalteten Form (PrP^{Sc}) des zellulären Prionenproteins (PrP^{C}) gekennzeichnet sind^[30,31,32,69,70] (Tabelle 1).

	Erkrankung	Spezies	Beschreibung	Verbreitung	Ursache
Erkrankungen bei Tieren	Scrapie	Schafe und Ziegen	18. Jahrhundert	Weltweit außer Australien	infektiös, sporadisch
	Übertragbare Nerz Enzephalopathie	In Gefangenschaft gehaltene Nerze	1947	Nordamerika und Teile Europas	Scrapie-infiziertes Futter
	Chronisch zehrende Hirschkrankheit ^[71]	In Gefangenschaft gehaltene Elche	1967	Nordamerika	Unbekannt
	BSE	Rinder	1985	Großbritannien und Teile Europas	Scrapie oder Mutation
	TSE wilder Wiederkäuer	In Gefangenschaft gehaltene Bovidae*	1986	Großbritannien	Scrapie-infiziertes Futter
	Feline spongiforme Enzephalopathie	Hauskatzen	1990	Großbritannien	Scrapie-infiziertes Futter
Erkrankungen beim Menschen	Sporadische sCJD	Menschen	1920, 1921	Weltweit	Mutation oder spontane Umwandlung von PrP^{C} in PrP^{Sc}
	GSS	Menschen	1936	Weltweit	Keimbahnmutation im PrP -Gen
	Kuru	Menschen	1957	Papua Neuguinea	Kannibalismus
	Iatrogene iCJD	Menschen	1974	Europa und Nordamerika	Kontaminierte Instrumente und Hormonpräparate u.ä.
	Familiäre fCJD	Menschen	1989	Weltweit	Keimbahnmutation im PrP -Gen
	Fatal familia insomnia (FFI)	Menschen	1992	Weltweit	Keimbahnmutation im PrP -Gen
	New variant vCJD	Menschen	1996	Großbritannien, Irland, Frankreich	BSE-Übertragung auf den Menschen
Sporadic fatal insomnia	Menschen	1998	Weltweit	Sporadisch	

Tabelle 1 Transmissible spongiforme Enzephalopathien nach [72] und [31]

* Säugetierfamilie; zugehörig sind u.a. Gazellen, Antilopen und Büffel

Die erste Beschreibung einer TSE, *Scrapie*, wurde in der Mitte des 18. Jahrhunderts veröffentlicht. Die erste Prionenerkrankung des Menschen ist von CREUTZFELDT 1920 an älteren Menschen beobachtet worden, und im Verlauf des 20. Jahrhunderts konnten weitere Erkrankungen den TSEs zugeordnet werden. Alle TSEs sind mit geistigen Veränderungen, Koordinationsstörungen und fortschreitender Demenz verbunden. Es handelt sich meist um sehr selten auftretende, genetisch bedingte Störungen. Allerdings gewannen TSEs durch den massiven Ausbruch von BSE in Großbritannien an Bedeutung. Seit den späten 80iger Jahren konnten darauf über 200 000 Todesfälle bei Rindern zurückgeführt werden. Wurden die meisten Prionenerkrankungen beim Menschen auf genetische Ursachen zurückgeführt, so kann man im Gegensatz dazu bei Tieren eine Übertragung über die Artengrenzen hinweg beobachten. So ist das Auftreten neuer Erkrankungen bei Zoowiederkäuern und Katzen sowohl zeitlich, als auch geographisch an die BSE-Epidemie gebunden. Man nimmt an, dass diese Tiere Futter mit kontaminiertem Eiweiß ausgesetzt waren und dass alle Fleischfresser mit Teilen von notgeschlachteten BSE-erkrankten Rindern gefüttert wurden. Parallel dazu wurden 1995 die ersten Fälle von vCJD beschrieben^[73]. Im Gegensatz zu sCJD waren von dieser neuen Variante vorwiegend junge Erwachsene betroffen. Es wurde vermutet, dass die Krankheit durch den Verzehr BSE-kontaminierter Rinderprodukte verursacht wurde, und der Erreger Ähnlichkeiten mit bovinen Prionen aufweist. Des Weiteren zeigen die Übertragungen von vCJD und BSE auf transgene Mäuse ähnliche Inkubationszeiten^[74] und das neuropathologische Verhalten unterscheidet sich deutlich von der klassischen Form von CJD^[75]. Insbesondere das Auftreten zahlreicher amyloider Plaques kann nur in den Fällen der neuen Variante gefunden werden. Die steigende Sorge um das endgültige Ausmaß des vCJD-Ausbruchs macht die Suche nach effektiven präventiven und therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten zunehmend bedeutsam.

1.3.1 Prionen

Im Zusammenhang mit TSEs wurde zunächst in der Mitte des 20. Jahrhundert das Konzept der „langsamen Viren“ entwickelt. Bezog es sich in den Arbeiten von SIGURDSSON zunächst auf den Erreger von Scrapie^[76], konnten HADLOW 1959 das Prinzip auf Kuru^[77] und KLATZO^[78] auf CJD anwenden. In den darauffolgenden Jahren wurde die Übertragbarkeit von Kuru und CJD auf Schimpansen nachgewiesen.

Im auffallenden Widerspruch zu der Vorstellung eines Virus stand die enorme Widerstandskraft des Scrapieerregers gegen die Inaktivierung durch UV und ionisierende Strahlung^[79,80]. Auf der Grundlage dieser Daten wurden verschiedene Konzepte zur

biochemischen Natur infektiösen Spezies entwickelt. Sie umfassten kleine DNA-Viren, Membranfragmente, Polysaccharide sowie Proteine. Nachdem die Schwierigkeiten mit der Reproduzierbarkeit von Daten zur Infektiosität in Frage kommender Zellbestandteile durch die Entwicklung eines Inkubationszeitassays mit Syrischen Hamstern deutlich verringert werden konnte, begann man den Erreger näher zu charakterisieren. So konnte gezeigt werden, dass der Erreger nicht durch DNA-schädigende Verfahren inhibiert werden kann, jedoch empfindlich gegen Methoden zur Hydrolyse und Veränderung von Proteinen ist. Weiterhin war die Übertragung der Infektion an das Vorhandensein von Eiweißen gebunden. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse wurde das infektiöse Scrapie-Pathogen von PRUSINER als proteinhaltiges infektiöses Teilchen, welches der Inaktivierung durch DNA-verändernde Methoden widerstehen kann, definiert und als "*proteinaceous infectious*" – Prion – bezeichnet^[81,31].

1	PrP ^{Sc} und Scrapie-Infektiosität sind bei der Aufarbeitung mit biochemischen und immunologischen Methoden miteinander verbunden.
2	Die ungewöhnlichen Eigenschaften von PrP ^{Sc} ähneln denen von Prionen. Viele verschiedene Methoden, welche PrP ^{Sc} verändern oder hydrolysieren inaktivieren Prionen.
3	Die Menge an PrP ^{Sc} ist direkt proportional zu den Prionentiter. Nichtdenaturiertes PrP ^{Sc} konnte nicht von der Scrapie-Infektiosität getrennt werden.
4	Es gibt keine Hinweise auf viren-ähnliche Teilchen oder ein Nucleinsäuregenom.
5	Die Anreicherung von PrP ^{Sc} ist grundsätzlich mit der Pathologie der Prionenerkrankungen verbunden.
6	PrP-Genmutationen sind mit vererbaren Prionenerkrankungen verbunden und verursachen die Bildung von PrP ^{Sc} .
7	Überexprimierung von PrP ^C erhöht die Bildungsgeschwindigkeit von PrP ^{Sc} und verkürzt die Inkubationszeit. Das Ausschalten des PrP-Gens verhindert die PrP ^{Sc} -Bildung und schützt vor Prionenerkrankungen und Prionenreplikation.
8	Artabhängige Variationen in der PrP-Sequenz sind zumindest in Teilen für die Artenbarriere bei der Übertragung von Prionen verantwortlich.
9	PrP ^{Sc} bindet bevorzugt an homologes PrP ^C , wodurch neues PrP ^{Sc} und Prionen-Infektiosität gebildet werden.
10	Chimäre und teilweise gelöschte PrP-Gene ändern die Empfänglichkeit für Prionen in verschiedenen Arten und erzeugen künstliche Prionen mit neuen Eigenschaften.
11	Prionenunterschiede sind durch die Konformation von PrP ^{Sc} verschlüsselt; Prionenstränge können durch die Passage durch Wirte mit verschiedenen PrP-Genen erzeugt werden.
12	Menschliche Prionen von fCJD und FFI Patienten geben verschiedene Eigenschaften an chimäres Mhu2M-PrP in transgenen Mäusen weiter; darin kann man einen möglichen Mechanismus zur Strangverbreitung sehen.

Tabelle 2 Argumente dafür, dass Prionen weitgehend, wenn nicht sogar ausschließlich, aus PrP^{Sc}-Molekülen bestehen und keine Nukleinsäuren enthalten (nach [31]).

Nach heutigem Wissensstand werden Prionen als proteinhaltige infektiöse Teilchen *ohne* Nukleinsäuren definiert. Obwohl eine Vielzahl von Daten daraufhin deutet, dass Prionen ausschließlich aus Eiweißen mit einer anormalen Konformation bestehen (*Tabelle 2*, S.17), und man sie daher als infektiöse Proteine bezeichnen könnte, ist es nicht auszuschließen, dass kleine, an PrP^{Sc} gebundene Moleküle unerlässlich für die schädigende Wirkung der Prionen sind. Insbesondere ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass man den Mechanismus der Übertragung weiterhin nicht vollständig aufklären konnte und dass es erst Mitte 2004 gelungen ist, Prionen-Infektiosität *de novo* aus synthetischen Proteinen zu erzeugen^[82].

Das für die Ausbildung von TSEs verantwortliche Eiweiß ist das zelluläre Prionenprotein PrP^C. Es kommt in den verschiedenen Tierarten mit unterschiedlich starken Veränderungen in der Primärsequenz vor und sein Vorhandensein ist für die Entstehung und Übertragung von Prionenerkrankungen essentiell. Die Funktion des natürlichen PrP^C ist noch nicht vollständig aufgeklärt, aber es konnte ein Zusammenhang mit dem Kupfermetabolismus^[83,84] und den Calciumkanälen der Zellen^[33] sowie der Synapsenfunktion^[85] hergestellt werden. Unter anderem wurden verschiedene Bindungsstellen für Cu²⁺-Ionen identifiziert und der Einfluss von Kupfer bei der Wiederherstellung der Proteinase K-Resistenz bei partiell denaturierten PrP^{Sc} gezeigt^[86].

Für die pathogene Wirkung des Prionenproteins wird die Anreicherung einer anormal gefalteten Isoform des PrP^C verantwortlich gemacht. Diese mit PrP^{Sc} (bei auf den Scrapie-Erreger zurückgehenden Formen) oder PrP^{Res} (im allgemeinen Fall) bezeichnete Variante ist durch die gleiche Aminosäuresequenz wie PrP^C gekennzeichnet, unterscheidet sich jedoch maßgeblich in seinen Eigenschaften. Es ist unlöslich, bildet aggregierte Systeme und ist in einem sehr hohen Maß resistent gegen den Abbau durch Proteinase K. Physikalische Messungen ergaben dramatische Unterschiede in der Konformation der beiden Formen (*Abbildung 11*, S.19). So zeigt PrP^C einen Anteil von 40% α -Helices und nur einen sehr geringen Teil β -sheets (β -Faltblattstrukturen), wohingegen PrP^{Sc} 50% β -sheets und nur 20% α -Helices enthält^[30,87,88].

Für die Umwandlung der Isoformen werden verschiedene Modelle postuliert^[70]: (i) Im „Heterodimer Polymerisationsmodell“ wird die Umwandlung durch den Kontakt von PrP^C mit PrP^{Sc} induziert. Es kommt zur Bildung eines mit PrP^{*} bezeichneten Heterodimers, welches anschließend unter Konformationsänderung in zwei Moleküle PrP^{Sc} zerfällt. Ob dabei *in vivo* ein bisher nur hypothetisches Molekül X involviert ist (*Abbildung 12*, S.19), ist

umstritten, da *in vitro* die selektive Bindung von PrP^C an PrP^{Sc} und dessen anschließende Umwandlung in PrP^{Sc} (allerdings mit einer geringen Effizienz) gezeigt werden konnte. Die Quelle des PrP^{Sc} kann dabei außer- oder innerhalb des Organismus liegen. Damit lassen sich sowohl die Übertragbarkeit, als auch die genetische Abhängigkeit von Prionenerkrankungen erklären.

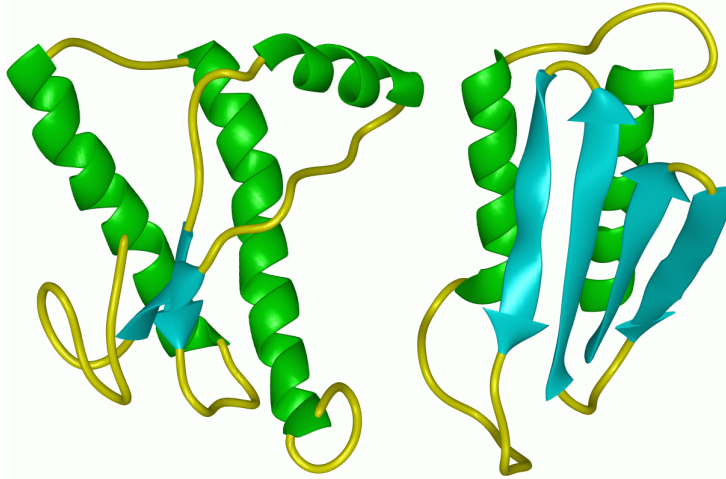


Abbildung 11 PrP^C (links) und PrP^{Sc} (rechts). grün – α -Helices ; blau – β -sheets (reproduziert nach [89])

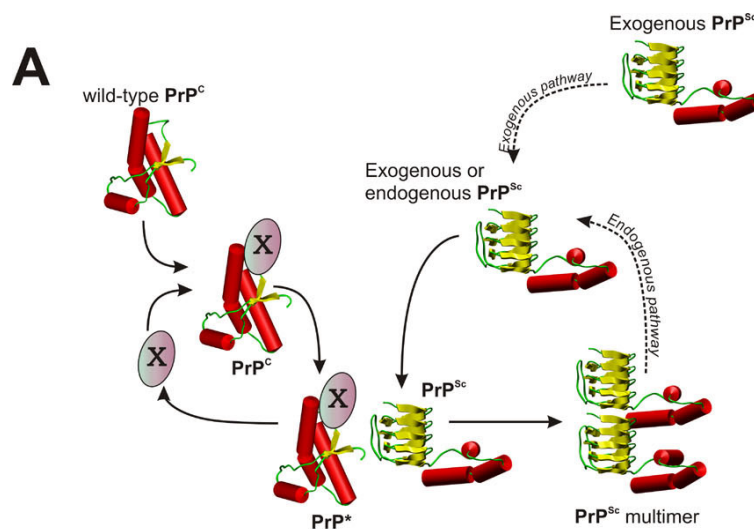


Abbildung 12 Vermutlicher Mechanismus der Bildung von PrP^{Sc} aus PrP^C (reproduziert nach [89])

- (ii) Ist für die Konformationsänderung ein Ankondensieren an schon gebildetes polymeres PrP^{Sc} notwendig, spricht man von einer keimbedingten autokatalytischen Polymerisation.
- (iii) Im Modell der „keimbedingten nicht katalytischen Polymerisation“ geht man davon aus,

dass eine schnelle, nicht katalysierte Umwandlung der beiden Konformeren im Gleichgewicht vorliegt, und dass dieses erst durch das Vorhandensein polymerer PrP^{Sc}-Keime gestört wird. Durch das Ankondensieren der anormalen Form wachsen diese Keime, und das Gleichgewicht wird zu Gunsten des PrP^{Sc} verschoben.

Aufgrund des hohen β -sheet-Anteils in PrP^{Sc}, kommt es zur Ausbildung sehr stabiler, Proteinase K resistenter, amyloider Aggregationen, welche unter anderem in Neuronen in Form sogenannter *Plaques* eingelagert werden und diese schädigen.

1.3.2 Potentielle Strategien gegen TSEs

Aus dem Wissen über mögliche Wege der Konformationsänderung können verschiedene Strategien gegen TSEs entwickelt werden^[90].

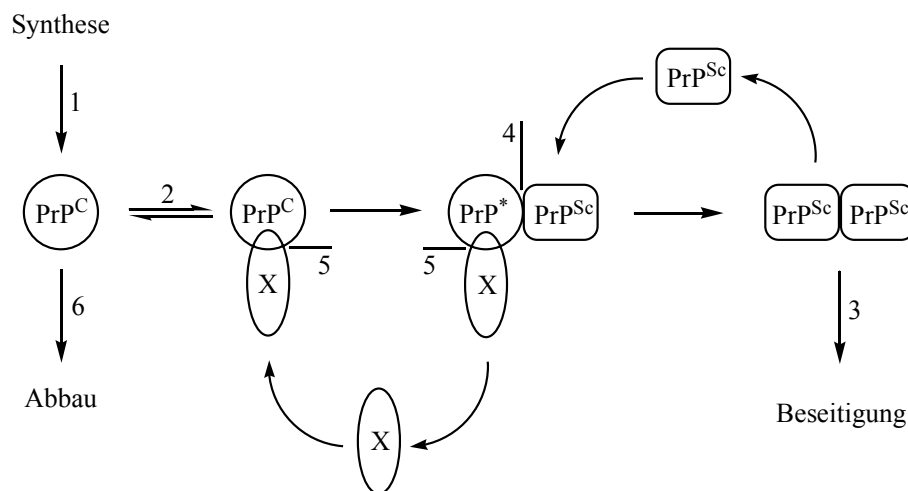


Abbildung 13 Potentielle Strategien gegen TSEs (nach [90])

Wie aus *Abbildung 13* zu erkennen ist, gibt es zur Zeit 5 verschiedene Angriffspunkte:

- 1) Einschränkung der PrP^C-Synthese. Unterstützt durch die Immunität von PrP^C-*knockout* Mäusen, könnte durch das gezielte Ausschalten der PrP-mRNA die Synthese von PrP^C verhindert und somit die TSEs präventiv bekämpft werden^[91].
- 2) Stabilisierung von PrP^C. Durch gezielte Stabilisierung des regulär gefalteten PrP^C könnte die Umwandlung in PrP^{Sc} energetisch benachteiligt und somit verhindert werden^[92].
- 3) Destabilisierung von PrP^{Sc}-Komplexen. Durch Veränderungen am PrP^{Sc} könnte die Proteaseempfindlichkeit erhöht oder die Fähigkeit zur Bildung amyloider Plaques verringert werden. Die Entwicklung spezifischer PrP^{Sc}-Antikörper zählt ebenfalls zu den Möglichkeiten PrP^{Sc} aus den Zellen zu entfernen^[72,29,40,70].

- 4) Störung der Konformationsänderung. Durch die Bindung des Wirkstoffs an PrP^{Sc} würde die Ausbildung eines für die Konformationsänderung notwendigen dimeren PrP^C/PrP^{Sc}-Komplexes verhindert^[93].
- 5) Verhinderung der Anlagerung des Proteins X. NMR-Untersuchungen haben gezeigt, dass für die Bindung von PrP^{Sc} an PrP^C ein breites, unspezifisches Gebiet des PrP^C-Moleküls verantwortlich ist^[94]. Die Störung dieses Bereichs durch ein kleines Wirkstoffmolekül erscheint schwierig. Im Gegensatz dazu ist der Abschnitt in dem das – im Augenblick immer noch hypothetische – Molekül X angreift auf wenige Aminosäuren beschränkt und könnte somit ein geeigneteres Ziel potentieller Wirkstoffe darstellen^[95].

Aufgrund der generell sehr späten Diagnose und der bisher nicht vollständig aufgeklärten biologischen Funktion des PrP^C, kommt insbesondere der Destabilisierung des PrP^{Sc} sowie dessen amyloider Plaques eine hohe Bedeutung zu.

Ungünstigerweise basieren zellfreie Konvertierungsanalysen meist auf der Bildungsreaktion (*Abbildung 13/2*, S.20), wodurch sich die wirkmechanistische Aufklärung gefundener *in vitro* Aktivitäten als schwierig erweist. Welche Bedeutung ein besseres Verständnis über die Natur der Prionenerkrankungen für mögliche therapeutische Fortschritte hat, kann man unter anderem auch an der Tatsache erkennen, dass die Proteaseresistenz und die Unlöslichkeit des PrP^{Sc} nicht zwingend mit der Infektiosität verbunden sein müssen^[96].

1.3.3 Verbindungen mit Antiprionenwirksamkeit

Nachdem wesentliche Schritte in der Entstehung der Prionenerkrankungen aufgeklärt waren, konnten seit Beginn der 90iger Jahre systematisch unterschiedlichste Substanzklassen auf ihre Wirksamkeit gegen TSEs untersucht werden^[72,70,97,98]. Erste Erfolge in der möglichen Therapie von TSEs konnten 1992 durch CAUGHEY und PRUSINER mit Congorot (CR, **18**, *Abbildung 14*, S.22) gemacht werden. Dieser Azofarbstoff, welcher normalerweise zum Anfärben amyloider Proteinfibrillen genutzt wird, ist in der Lage, die Replikation des infektiösen Teilchens zu verlangsamen und den Ausbruch der Krankheit hinauszuzögern^[99,100]. Leider muss eine Behandlung unmittelbar nach der Infektion mit dem Erreger durch Injektionen ins Hirn oder den Rückenmarkskanal erfolgen. Daher wurde durch strukturelle Veränderungen versucht, eine höhere Durchlässigkeit durch die Blut-Hirn-Schranke sowie eine Verringerung der Nebenwirkungen wie Cancerogenität und Teratogenität zu erreichen^[101].

Schon 1986 wurde von FARQUHAR und DICKINSON die Wirkung des polyanionischen Dextran Sulfat 500 (DS 500) erkannt^[102]. Dieses zeigt jedoch im Tiermodell eine hohe Toxizität, wohingegen das strukturell verwandte Pentosan Natrium Polysulfat (PS syn SP54) kaum giftig ist. PS ist außerdem effektiver in der Lage die Inkubationszeit bei scrapie-infizierten Mäusen zu verlängern sowie deren Empfänglichkeit für die Erreger zu verringern^[103]. Auch hier ist der Mechanismus der Wirkung nicht bekannt. Die Verbindungen können die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren und sind nicht effektiv bei der Behandlung akuter TSEs. Aufgrund ihrer verzögernden Wirkung, wird jedoch eine prophylaktische Anwendung diskutiert. Dagegen spricht, dass auch PS intraperitoneal eingesetzt wurde und die Polysulfate aufgrund ihrer strukturellen Verwandtschaft mit Heparin blutverdünnende Eigenschaften aufweisen.

Neben kleinen Molekülen wie DMSO^[104] zeigen verschiedenartige Antibiotika wie Polyene, Tetracycline und Anthracycline neben ihren antifugalen, antibakteriellen und cytotischen Eigenschaften auch einen Einfluss auf TSEs. Im Mittelpunkt stehen hierbei Tetracyclin^[105,106] (**19**), das Polyen Amphotericin B (AmB, **20**) und das Anthracyclin 4'-Iodo-4'-desoxo-doxorubicin (IDX, **21**)^[107].

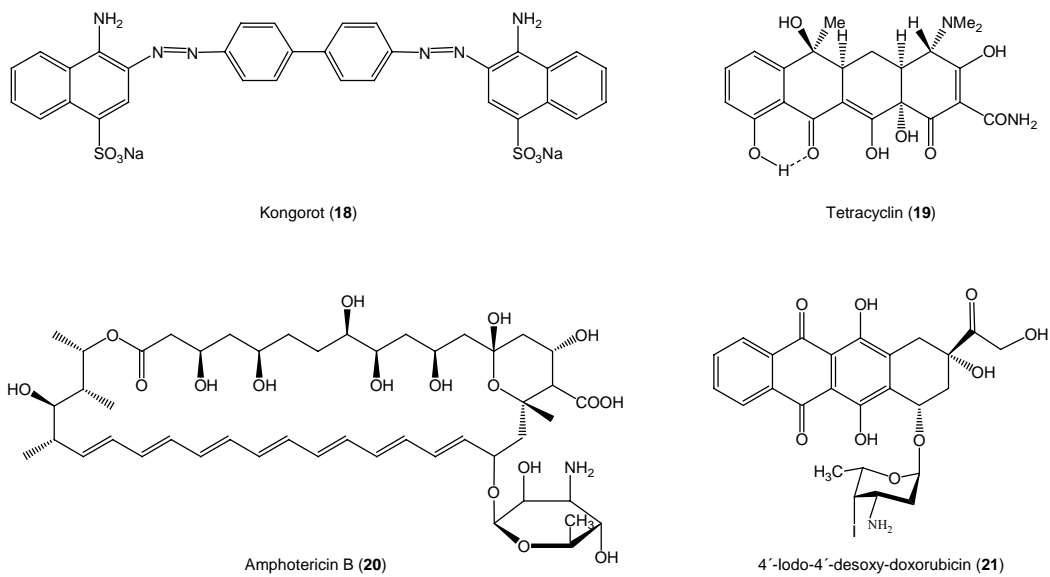


Abbildung 14 Potentielle Therapeutika bei Prionenerkrankungen

Interessanterweise war die mögliche Wirkung von Tetracyclin (**19**) zunächst theoretisch mit Hilfe der Strukturen von CR (**18**) und IDX (**21**) abgeleitet worden^[106]. Dabei wurde davon ausgegangen, dass bei der Umwandlung von PrP^C in PrP^{Sc} ein Anstieg der Hydrophobie zu verzeichnen ist. Diese ist für die Bildung der unlöslichen Aggregate und amyloiden Fibrillen verantwortlich. Aus diesem Grund wurde vermutet, dass die Antiprionen-Aktivität der

Verbindungen mit ihrem hydrophoben Charakter zusammenhängt, welcher es ihnen erlaubt, feste Bindungen mit PrP^{Sc} und seinen Fragmenten einzugehen. Tetracycline sind ebenfalls relativ stark hydrophob und weisen eine strukturelle Ähnlichkeit mit CR (18) und IDX (21) auf. Sie haben weiterhin den Vorteil, dass eine breite Anzahl verschiedener Analoga bekannt ist, welche hinsichtlich ihrer Pharmakologie und Pharmakokinetik gut untersucht sind. Außerdem haben sie eine geringe Toxizität und einige Derivate sind in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. TAGLIAVINI et al. konnten daraufhin in ihren Untersuchungen zeigen, dass Tetracyclin (19) an amyloide PrP^{Sc}-Fibrillen bindet und die Neubildung der Fibrillen verhindern kann. Außerdem konnte die Proteinaseresistenz sowohl der Peptidaggregate, als auch des freien PrP^{Sc} verringert werden. Nachdem man zunächst *in vitro* das Absterben von Neuronzellen unter dem toxischen Einfluss des PrP-Fragments 106-126 verringern konnte, wurde später gezeigt, dass Tetracyclin (19) auch die Infektiosität von vCJD- und BSE-Prionen *in vivo* herabsetzen kann^[106,105].

Neben diesen Verbindungen wurden unter anderem auch für verschiedene Polyamine^[109,110], Porphyrine und Phthalocyanide^[111,112] Aktivitäten in Zellmodellen gefunden.

1.3.4 Quinacrin und andere acridinbasierende potentielle Wirkstoffe

Die bisher aufgeführten Verbindungen zeigen ihre Wirkung alle im Zusammenhang mit der Ausbildung und Anreicherung von PrP^{Sc}. Für eine effektive Behandlung von akuten TSEs wäre jedoch eine Wiederauflösung der daraus gebildeten Fibrillen notwendig. Das ist mit diesen Verbindungen bisher jedoch nicht gelungen.

Ein vielversprechender Ansatz ging in diesem Punkt aus den Arbeiten von DOH-URA und CAUGHEY sowie KORTH und PRUSINER hervor. Da Untersuchungen an chronisch scrapie-infizierten Neuroblastomzellen (ScN2a) gezeigt hatten, dass die Umwandlung von PrP^C in PrP^{Sc} möglicherweise während des endocytischen Weges zu den Lysosomen geschieht, wurde von DOH-URA et al. gezielt der Einfluss lysosomotropischer Substanzen* auf die Anreicherung von PrP^{Sc} in ScN2a Zellen untersucht^[28]. Von den getesteten Verbindungen hatte das Acridinderivat Quinacrin (246) ($EC_{50} = 0.4 \mu M^{\dagger}$) die größte Wirkung. Es zeigt wie CR (18) und IDX (21) hydrophobe Eigenschaften über ein kondensiertes aromatisches System und enthält polare Gruppen im Molekül. Des weiteren ist von Quinacrin (246) und

* schwache organische Basen, welche die Zellmembranen passieren und sich in Zellbestandteilen mit niedrigen pH-Werten (Lysosomen, Vakuolen) anreichern können.

† EC_{50} oder IC_{50} – effektive Konzentration bei halb-maximaler Verhinderung der Bildung von PrP^{Sc}

Phenothiazinderivaten wie Chlorpromazin (**22**) bekannt, dass sie die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Da diese Eigenschaft für eine nicht intraperitoneale Behandlung zwingend erforderlich ist, untersuchten KORTH et al. auf der Grundlage dieser Arbeitshypothese ebenfalls die therapeutischen Möglichkeiten von Acridin- und Phenothiazinverbindungen^[29]. Auch hier wurde Quinacrin (**246**) mit $EC_{50} \sim 0.3 \mu\text{M}$ als aktivste Substanz erkannt. Im Gegensatz zu den zuvor in der Literatur gegen Prionen beschriebenen Verbindungen, wurde eine nach abgeschlossener Einwirkung langanhaltende „Heilung“ festgestellt. So zeigten ScN2a Zellen, welche 6 Tage mit $0.2 - 0.8 \mu\text{M}$ Quinacrin behandelt wurden, auch nach 3 Wochen keine deutliche PrP^{Sc} Konzentration. Dies stellte einen entscheidenden Fortschritt dar.

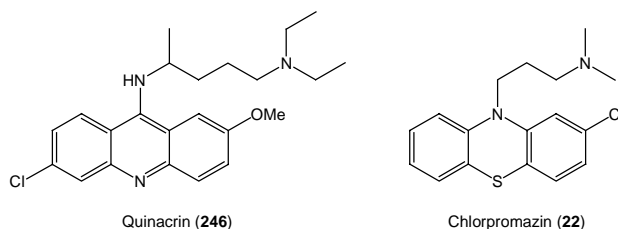


Abbildung 15 Tricyclische Verbindungen mit *in vitro* Wirkung gegen PrP^{Sc} Anreicherung

Nach dieser Publikation geriet Quinacrin (**246**) in das Zentrum einer weltweit geführten Diskussion. Ermutigt durch den Selbstversuch von RACHEL FORBER, einer jungen Engländerin, welche nach San Francisco flog um sich mit dem Wirkstoff behandeln zu lassen, und die jahrzehntelange Erfahrung im Einsatz von Quinacrin (**246**) als Antimalariamittel, wurde von der Öffentlichkeit insbesondere in England, Frankreich und Japan die allgemeine Zulassung zur Therapie von vCJD gefordert. Aufgrund der ersten Ergebnisse klinischer Test, welche daraufhin durchgeführt wurden, bleibt der breite Einsatz jedoch umstritten^[35]. So hat sich gezeigt, dass Quinacrin (**246**) in der Lage ist, kurzfristig einige Symptome wie zum Beispiel das unkontrollierte Rollen der Augen oder Apathie zu verbessern^[36]. Es konnte jedoch keine langanhaltende Besserung oder gar eine Heilung beobachtet werden^[113]. Negativ wirkt sich zudem die hohe Lebertoxizität aus, welche bei der therapeutischen Dosis zu schwerer Hepatitis führt^[34]. Neben diesen klinischen Tests wurden auch umfangreiche Untersuchungen an Tiermodellen und *in vitro* durchgeführt. Quinacrin liegt normalerweise als Racemat vor. Um schädigende Nebenwirkungen zu verringern wäre der Einsatz eines Enantiomers sinnvoll, falls dieses deutlich aktiver ist. PRUSINER et al. konnten zeigen, dass (*S*)-Quinacrin PrP^{Sc} geringfügig effektiver aus ScN2a Zellen entfernt, als das (*R*)-Enantiomer^[39,114]. Nach den Ergebnissen aus *in vitro* Zelltests, wurden auch *in vivo* Untersuchungen an Mäusen durchgeführt. Überraschenderweise zeigte Quinacrin (**246**) in der

Studie von COLLINS et al. keinerlei Einfluss auf die Überlebenszeit der infizierten Tiere^[38]. Die Ergebnisse der bisher umfangreichsten Untersuchung zur Wirkung von Quinacrin (**246**) bei der Behandlung von Prionenerkrankungen sind in *Tabelle 3* dargestellt.

1	Quinacrin bindet an PrP Peptide. Durch Fluoreszenzmikroskopie mit Tetracyclin und Thioflavin T als Referenz, konnte gezeigt werden, dass Quinacrin an das PrP 106–126 Peptid und das PrP 82–146 Peptid bindet.
2	Quinacrin verändert nicht die Proteinase K Beständigkeit von PrP Peptiden. Im Gegensatz zu Kontrollversuchen mit Tetracyclin, war Quinacrin bei verschiedenen Konzentrationen nicht in der Lage, die Proteinase K Beständigkeit von Fibrillen der Peptide PrP 106–126 und PrP 82–146 zu beeinflussen.
3	Quinacrin kann die Proteinase K Beständigkeit von PrP ^{Sc} nicht rückgängig machen. Durch Inkubation von PrP ^{Sc} , welches durch partielle Extraktion aus Hirngewebe von sCJD und vCJD Patienten sowie infizierten Hamstern und Mäusen gewonnen wurde, konnte keine Veränderung der Proteinase K Beständigkeit gefunden werden.
4	Quinacrin reduziert die zyklische Verstärkung von PrP ^{Sc} . PrP ^{Sc} kann aus PrP ^C verstärkt erzeugt werden, wenn man in Anwesenheit eines Überschusses an PrP ^C abwechselnd inkubiert und mit Ultraschall behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass die Neubildung von PrP ^{Sc} durch Quinacrin reduziert und durch Tetracyclin ganz verhindert wird.
5	Quinacrin reduziert das durch Microglia-Zellen vermittelte Absterben von ScN2a Zellen ^[115] . Werden ScN2a Zellen zusammen mit Microglia-Zellen gezogen, sterben durch deren Einfluss ScN2a Zellen ab. Auf nicht infizierte N2a Zellen gibt es keine Reaktion. Unter dem Einfluss von Quinacrin überleben deutlich mehr ScN2a Zellen.
6	Quinacrin verhindert die Anreicherung von PrP ^{Sc} in N2a58/22L und ScN2a Zellen. Bei einmaliger Behandlung pro Tag mit 0.4 µM Quinacrin über drei Tage kann das Anreichern von PrP ^{Sc} in den Zellen verhindert werden.
7	Quinacrin ist wenig effizient bei der Verhinderung der Anreicherung von PrP ^{Sc} in ScGT1 Zellen. Bei der Behandlung ScGT1 Zellen treten bei einmaliger Behandlung bis zum Erreichen der Toxizitätsgrenze keine deutlichen Veränderungen im PrP ^{Sc} Gehalt auf. Bei dreimaliger Behandlung innerhalb von 6 Tagen lässt sich eine konzentrationsabhängige Wirkung zeigen.
8	Quinacrin verhindert nicht die Anreicherung von PrP ^{Sc} <i>in vivo</i> . Durch Bestimmung des Milztiters scrapie infizierter Mäuse konnte keine positiver Veränderung gezeigt werden. Es wurde sogar ein leichter Anstieg beobachtet. Untersuchungen zur Überlebensrate und zur Inkubationszeit waren ebenfalls negativ.

Tabelle 3 Evaluierung der Quinacrin-Behandlung bei Prionenerkrankungen (nach [37])

Auch hier wird deutlich, dass ein Zusammenhang zwischen der Quinacrin-Behandlung und der Anreicherung von PrP^{Sc} in Zellmodellen besteht, jedoch zeigen insbesondere die *in vivo* Ergebnisse und die Untersuchungen an aggregierten PrP^{Sc}, dass eine Heilung akuter TSEs von Quinacrin (**246**) sehr wahrscheinlich nicht zu erwarten ist.

In verschiedenen Arbeiten wurde untersucht, mit welchem Mechanismus Quinacrin (**246**) die Anreicherung von PrP^{Sc} verhindert. So wurde von VOGTHERR und ZAHN mit Hilfe der NMR-Spektroskopie die Bindungsstelle am zellulären Prionenprotein erkannt^[116]. TURNBULL et al. konnten zeigen, dass bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen oxidativer Stress über Hydroxylradikale für die Pathogenese von Bedeutung ist. In diesem Zusammenhang wurde gezeigt, dass Quinacrin (**246**) die auf diesem Mechanismus zurückzuführende Toxizität verringern kann, also als Antioxidans wirkt^[117]. FARILLY et al. hingegen führen die Wirkung

auf eine spannungs- und konzentrationsabhängige Veränderung der Kinetik der vom Prionenprotein gebildeten K^+ -Kanäle zurück^[118].

Auf der Suche nach weiteren Grundstrukturen zur Therapie von TSEs entwickelten KOCISKO et al. einen Hochdurchsatz-Screeningassay auf Mikrotiterplatten^[119]. Auf diese Weise konnten sie 2000 pharmazeutische Wirkstoffe und Naturprodukte auf ihre Aktivität testen^[120]. Es wurde gezeigt, dass zu den 17 potentiell hochwirksamsten Verbindungen gegen die RML- und 22L-Prionenstränge neben Polyphenolverbindungen wie Gerbsäure, Katacin und Chrysanthellin A, insbesondere Antimalariamittel auf Acridin- oder Chinolinbasis sowie Phenothiazinverbindungen gehören. So besitzt unter anderem, erneut Quinacrin eine der höchsten Aktivitäten im Test.

Da für die Umwandlung von PrP^C in PrP^{Sc} die Bildung eines dimeren Komplexes als notwendig angesehen wird, wurde vermutet, dass Bisacridinverbindungen eine verbesserte Wirksamkeit gegenüber den analogen Monoacridinen haben sollten. Außerdem wird durch das

mehrfache Vorhandensein der mutmaßlich aktiven Spezies eine höhere Lokalkonzentration erhalten. Daher wurden von MAY, COHEN und PRUSINER die Bisacridinverbindungen, welche von GIRAULT et al. als Antiinfektiva entwickelt wurden^[17], an ScNa2 Zellen getestet^[40]. Auf

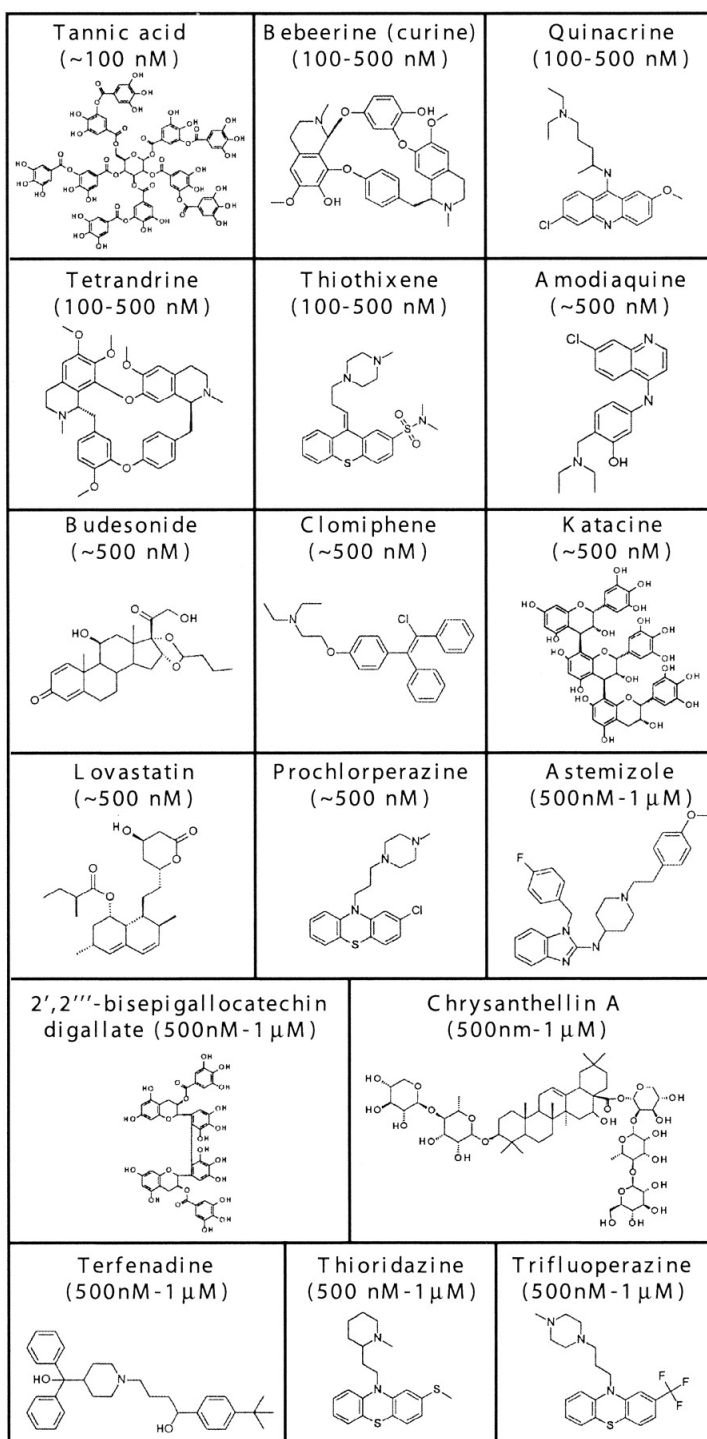


Abbildung 16 Verbindungen mit $EC_{50} < 1 \mu M$ gegen RML und 22L Scrapiestränge [120].

diese Weise wurden Bisacridinverbindungen mit einer, im Vergleich zu Quinacrin, 10fach erhöhten Aktivität ($EC_{50} = 25 - 40 \text{ nM}$) gefunden. Als *Spacer* wurden dabei Alkyl-, Polyamin- und Alkyletherketten sowie Heterocyclen verwendet.

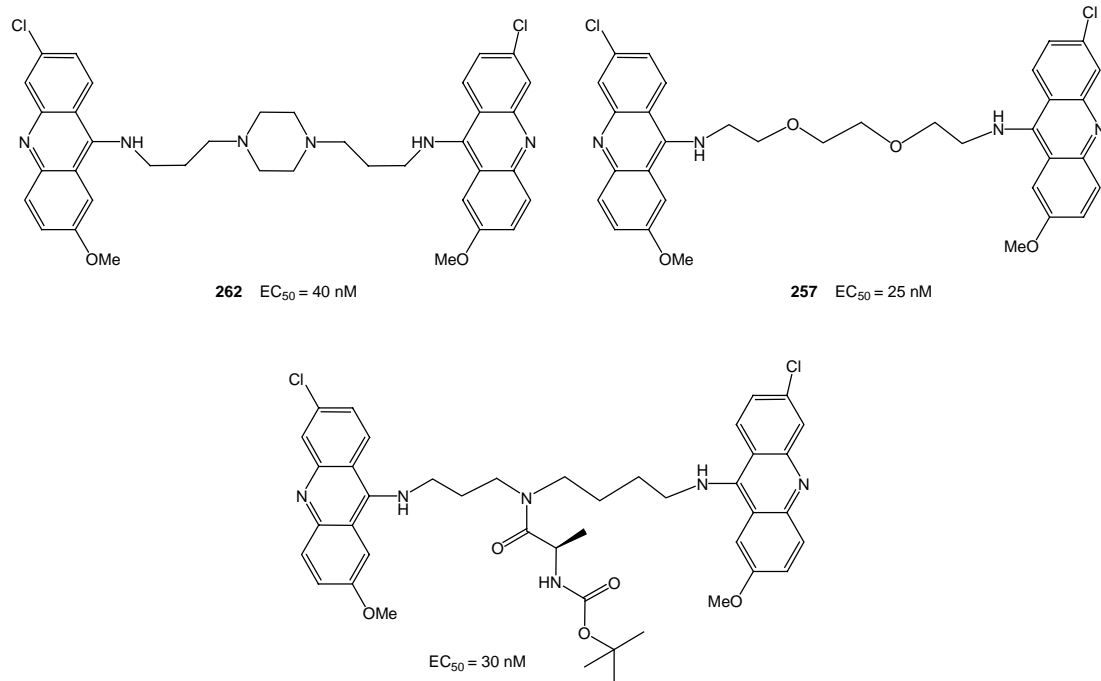


Abbildung 17 Bisacridininhibitoren gegen PrP^{Sc} Anreicherung bei geringer Cytotoxizität

Da Bisacridinverbindungen aufgrund der Bisinterkalation für ihre Cytotoxizität bekannt sind, wurde diese, neben der Wirksamkeit gegen die Anreicherung von PrP^{Sc} , bestimmt. Ähnlich zu den Ergebnissen von GIRAULT et al., zeigen die in *Abbildung 17* aufgeführten Verbindungen den höchsten therapeutischen Index, das heißt hohe Aktivität bei gleichzeitig geringer Zellgiftigkeit. Um den Einfluss der Bisacridine näher zu bestimmen, wurde neben diesen beiden Faktoren unter anderem auch untersucht, ob sich das Niveau des PrP^C ändert. Wie aus *Abbildung 18*^[40] (S. 28) hervorgeht, stört Verbindung **262** die Produktion von Proteinase K empfindlichem zellulärem Prionenprotein nicht (*B*), hemmt jedoch die Bildung von Proteinase K resistentem PrP^{Sc} (*A*). Da Alkylketten verschiedener Länge verwendet wurden, konnte als optimaler Abstand zwischen den beiden außerhalb des Ringsystems gelegenen Stickstoffatomen ca. 10 \AA bestimmt werden. Es wird vermutet, dass das Molekül bei dieser Entfernung zwei potentielle Bindungsstellen besetzen kann. Bei einem zu geringen Abstand kann die zweite Position nicht erreicht werden und bei einem zu langem Abstand wird eine weitere Bindung entropisch ungünstig. Ähnlich zu den Ergebnissen mit Quinacrin, wurde mit ScGT1 Zellen eine Wirkung erst bei deutlich höheren Konzentrationen möglich. Im Gegensatz zu Quinacrin (**246**), wurde mit **262** eine für mehrere Wochen anhaltende

Verringerung des PrP^{Sc} sowohl in ScNa2-, als auch in ScGT1-Zellen gefunden, was für eine mögliche Therapie entscheidend ist.

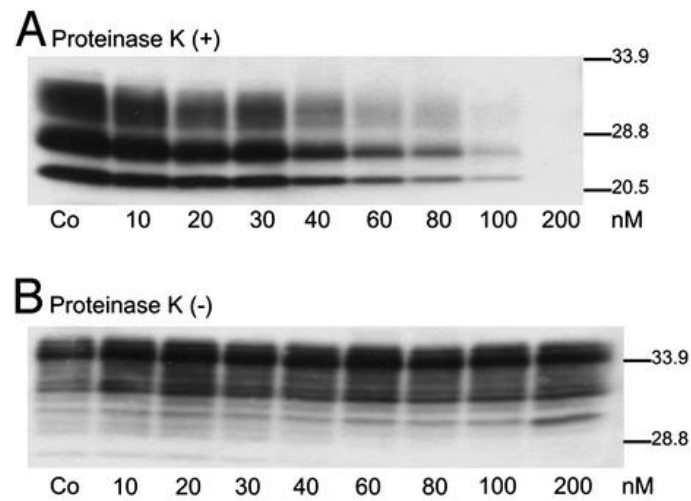


Abbildung 18 Wirkung des piperazinbasierenden Bisacridins **262**. A) Konzentrationsabhängige Verringerung des PrP^{Sc}-Levels; B) PrP^C Niveau bleibt unbeeinflusst. (nach [40])

Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse sind umfangreiche weitere Synthesen und Zelltests^[113] sowie Untersuchungen an Tiermodellen geplant^[97]. Ein erster Schritt in diese Richtung wurde unter anderem von ŠEBESTÍK et al. mit der Festphasensynthese peptidverknüpfter Bisacridine unternommen^[121].

1.4 Drug Design

Betrachtet man die aktuelle Entwicklung im Bereich der acridinbasierenden Wirkstoffe, so stehen neben der Weiterentwicklung der Chemotherapie von Tumoren, insbesondere Antibiotika sowie aktive Verbindungen zur Inhibierung der Anreicherung von Proteinase K resistenten Prionenprotein in Zellen, im Mittelpunkt des Interesses. Eine Weiterentwicklung der Therapeutika mit Schwerpunkt auf den beiden Letztgenannten erscheint daher sinnvoll.

1.4.1 Antibiotika

Die bekannten acridinbasierenden Antibiotika zeigen ein breites Anwendungsspektrum und haben unterschiedliche Wirkmechanismen. Der antibakterielle Einsatz geht auf die Möglichkeit der Interkalation des Acridinchromophors in die bakterielle DNA und deren anschließender Schädigung zurück. Untersuchungen zu Struktur und Wirkung derartiger Verbindungen wurden vorwiegend in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts durchgeführt. Mit der Entwicklung moderner Penicillinantibiotika wurden sie über eine längere Periode hinweg kaum noch klinisch eingesetzt. Die Herausbildung neuer Resistenzen gegen diese Antiinfektiva sowie ein meist auf Bakterien eingeschränktes Wirkungsspektrum, machen die Entwicklung neuer, auf Interkalatoren basierender Verbindungen interessant.

Neben dem systemischen Einsatz, steht dabei die Behandlung von Blutpräparaten sowie die Desinfektion in Krankenhäusern im Vordergrund. Beide Anwendungen sind dadurch gekennzeichnet, dass eine breite und weitgehend unspezifische Wirkung erwünscht ist, und die Toxizität der Verbindungen nur eine untergeordnete Rolle spielt. Betrachtet man die Mechanismen der Interkalation und der Schädigung der DNA durch mit dem FENTON-Mechanismus verbundene, oxidative Spezies, so erscheint eine Kombination beider in einem potentiellen Wirkstoff sinnvoll (vgl. 1.2.3, S. 13; *Abbildung 9*, S. 11). Den schematischen Aufbau derartiger Verbindungen zeigt *Abbildung 19*.

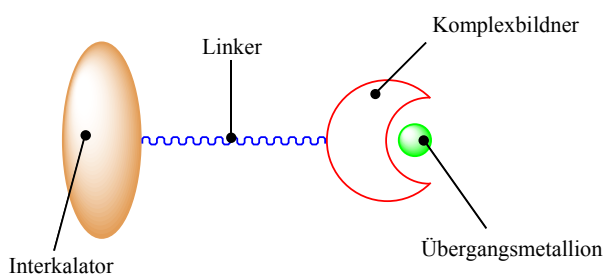


Abbildung 19 Schematischer Aufbau bisfunktionalisierter Interkalatoren.

Das von DERVAN et al. synthetisierte Methidiumpropyl-EDTA^[68,66] (**17**) sowie das von RASTOGI et al. dargestellte AMHA-EDTA^[65] entsprechen dieser Verbindungsklasse. Da die Wirkung derartiger bifunktionaler Verbindungen auf die DNA gut untersucht ist, es aber keine weiteren Untersuchungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen oder antibiotischen Anwendungen gibt, sollen diese im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden.

Obwohl eine Vielzahl von Komplexbildnern für Übergangsmetallionen bekannt sind, soll das gut untersuchte System EDTA / Fe²⁺ als Basis für weitere Verbindungen dienen. Da aufgrund der sauren Eigenschaften der Nucleinsäuren für eine effektive Interkalation basische Substituenten notwendig sind, bieten sich 1,ω-Diaminoalkane als *Spacer* zwischen den beiden aktiven Zentren an. Sie bieten den Vorteil einer breiten und preiswerten Basis zur Veränderung des Abstands zwischen der DNA und den aktiven Eisenionen. Als Interkalatoren erscheinen Acridine aufgrund der Erfahrungen im Einsatz als Antibiotika sinnvoll. Durch Veränderungen am Substitutionsmuster sollte sowohl über elektronische, als auch sterische Effekte Einfluss auf die Wirksamkeit der Verbindungen genommen werden können. Daher sollen acridinbasierende Monointerkalatoren mit unterschiedlichem Substitutionsmuster am Aromaten und unterschiedlicher Kettenlänge des 1,ω-Diaminoalkan *Spacers* dargestellt und auf ihre Aktivität gegen biologische Erreger getestet werden (Grundstruktur A*, *Abbildung 20*).

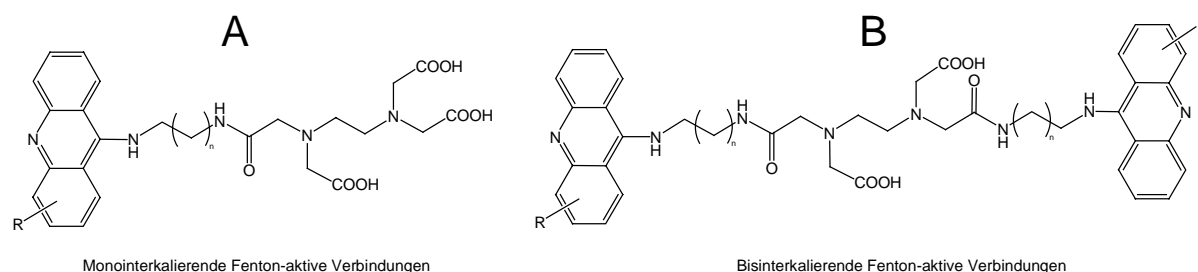


Abbildung 20 Grundstrukturen A und B. Interkalierende Fenton-aktive Verbindungen.

Da für die Wirksamkeit der oxidativen Spezies die Nähe zur Nucleinsäure entscheidend ist, und diese durch die Stärke der Bindung der Zielverbindungen beeinflusst wird, muss die Affinität zur DNA zu erhöht werden. Verknüpft man zwei Interkalatoren mit EDTA, sollte man zwar dessen Fähigkeit Fe²⁺-Ionen zu komplexieren erniedrigen, gleichzeitig jedoch die Bindung des Moleküls durch Bisinterkalation deutlich stärken. Mit dieser Überlegung gelangt man zu acridinbasierenden Bisinterkalatoren der Grundstruktur B (*Abbildung 20*).

* Die Beladung mit Fe²⁺ zur Bildung des wirksamen Komplexes geschieht erst unmittelbar vor den biologischen Tests.

1.4.2 Anti-TSE Verbindungen

Dem Auftreten spontaner, genetisch bedingter oder erworbener, schwerer neurodegenerativer Erkrankungen im Zusammenhang mit der Anreicherung fehlgefalteten Prionenproteins, stehen zur Zeit keine nutzbaren therapeutischen Möglichkeiten entgegen^[122]. Die in jüngster Zeit veröffentlichten Testergebnisse zu anti-TSE wirksamen Verbindungen, zeigen eine hohe Aktivität tricyclischer heteroaromatischer Verbindungen. Dabei spielen vor allem Acridine und Phenothiazine eine wichtige Rolle. Neben dem gut untersuchten Quinacrin, welches schon in verschiedenen klinischen Studien getestet wurde, sind insbesondere Bisacridinverbindungen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Da über den Mechanismus der Wirkung wenig bekannt ist und die bisherigen Ergebnisse, speziell bei *in vivo* Experimenten, widersprüchlich sind, sollen im Rahmen dieser Arbeit weitere acridinbasierende Verbindungen mit potentieller anti-TSE Wirksamkeit synthetisiert und auf ihre Aktivität getestet werden.

Betrachtet man die bereits untersuchten Wirkstoffe, so ergeben sich zwei Grundstrukturen: (i) monomere, polycyclische Verbindungen mit Seitenketten, wie zum Beispiel Quinacrin, Tetracyclin und IDX und (ii) Verbindungen mit zwei kondensierten aromatischen Systemen, wie CR und die von PRUSINER et al. getesteten Bisacridinverbindungen. Da bisher keine systematischen Veränderungen am Acridingerüst untersucht wurden, ergeben sich aufbauend auf den bisher aktivsten Verbindungen, die Quinacrin-analoge Grundstruktur C und die Bisacridin-Grundstruktur D (Abbildung 21). Dabei sollen das Substitutionsmuster sowie die *Spacer* bei den dimeren Verbindungen variiert werden.

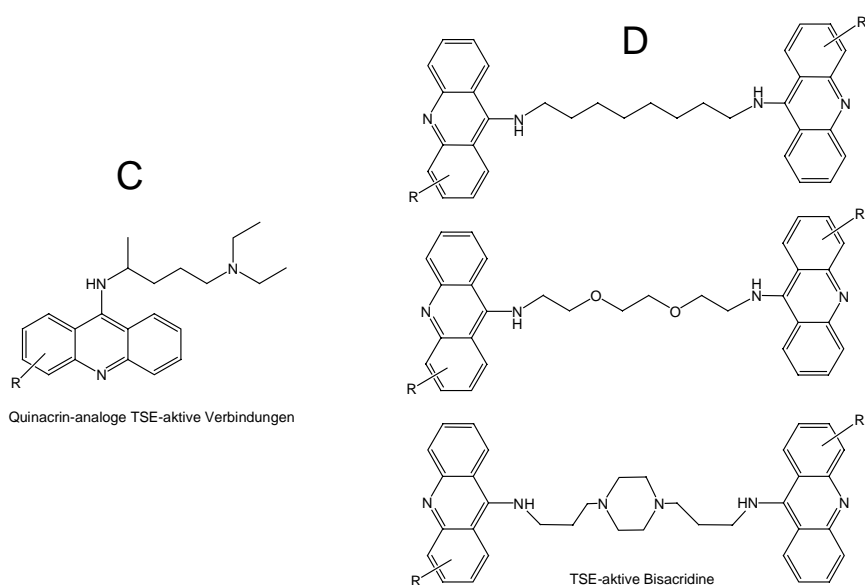
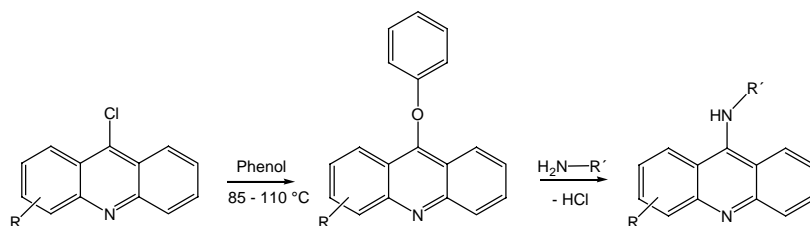


Abbildung 21 Grundstrukturen C und D für potentiell anti-prionen aktive Verbindungen.

1.5 Synthese bekannter basischsubstituierter Acridine

1.5.1 Reaktion von 9-Chloracridinen mit primären Aminen

Das gemeinsame Merkmal der Grundstrukturen A – D ist die basische Substitution an der Position 9 des Acridins. Schon in den frühen Arbeiten von MIETZSCH und MAUS wurden 9-Stickstoff substituierte Acridine nach dem heute noch am weitesten verbreiteten Verfahren aus 9-Chloracridinen dargestellt^[3,4]. Dazu wird das Chloracridin in Phenol bei ca. 85-110 °C geschmolzen. Es bildet sich zunächst eine 9-Phenoxyacridin Zwischenverbindung, welche isoliert werden kann, jedoch normalerweise nur *in situ* dargestellt wird. Nach der Zugabe des Amins erfolgt anschließend eine schnelle Umsetzung zum gewünschten Produkt (*Reaktion 5*).



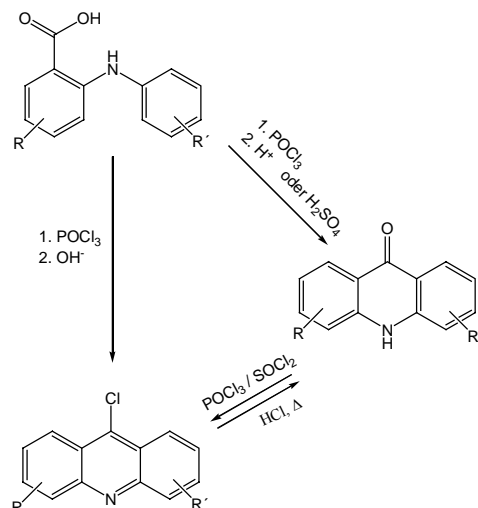
Reaktion 5 Umsetzung von 9-Chloracridinen mit primären Aminen

Die Aufreinigung der Substanzen erfolgte zunächst durch Ausfällen des Rohproduktes in schwach polaren Lösungsmitteln und anschließendes Umkristallisieren der Hydrochloride. Durch Säulenchromatographie mit basischen Laufmitteln können die Produkte heute jedoch effektiver erhalten werden. Die in der Literatur beschriebenen Modellsubstanzen für die Grundstrukturen C und D wurden auf diese Weise dargestellt^[17,40].

Eine analoge Umsetzung mit Alkoholen kann in geschmolzenem Phenol nicht erfolgen, da sich ein Gleichgewicht zwischen dem Phenoxy- und dem Alkoxyderivat bildet, und dieses aufgrund des Überschusses des eingesetzten und als Lösungsmittel fungierenden Phenols, auf der Seite des Zwischenproduktes liegt. Derartige Reaktionen werden in THF als Lösungsmittel unter Druck durchgeführt. Eine neuere Darstellung geht von Benzophenonimin aus^[123].

1.5.2 Darstellung von 9-Chloracridinen

Die Darstellung substituierter 9-Chloracridine erfolgt nahezu ausschließlich durch die Umsetzung der entsprechenden *N*-Phenylantranilsäuren^[124 - 129]. Dies geschieht durch Reaktion mit Phosphorylchlorid. In Abhängigkeit von den Aufarbeitungsbedingungen erhält man entweder direkt das Chloracridin oder zunächst das zugehörige Acridon, welches anschließend mit Säurechloriden zum 9-Chlorderivat umgesetzt wird (*Reaktion 6*).



Reaktion 6 Umsetzung von *N*-Phenylanthranilsäuren zu 9-Chloracridinen

Die literaturbekannten *N*-Phenylanthranilsäuren werden überwiegend durch ULLMANN-JOURDAN Reaktionen von Halogenbenzoesäuren mit Anilinen dargestellt^[125 - 129] (Abbildung 22A). Trotz der im Laufe der Zeit gemachten Fortschritte bei diesen kupferkatalysierten Reaktionen^[130 - 135], treten die bekannten Schwierigkeiten, wie zum Beispiel generell hohe Reaktionstemperaturen und der Einsatz eines großen Überschusses an Kupfer sowie Kupfersalzen, nach wie vor bei der Synthese der *N*-Phenylanthranilsäuren auf^[136,129]. Um akzeptable Ausbeuten zu erhalten, ist man zudem auf die Verwendung von Aromaten mit stark elektronenziehenden Substituenten angewiesen^[137].

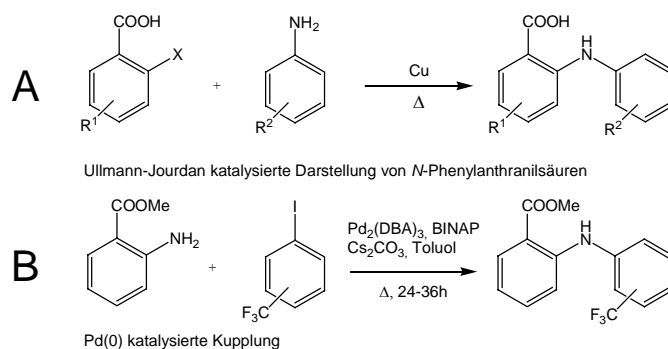


Abbildung 22 Synthesen von *N*-Phenylanthranilsäuren. A) Ullmann-Kupplung; B) Pd⁰-Katalyse.

Da *N*-Phenylanthranilsäuren und Analoga, wie zum Beispiel Flufenaminsäure (**23**), Diflunisal (**24**) oder Diclofenac (**25**) (Abbildung 23, S. 34) wirksame Inhibitoren der Transthyretin-Amyloidbildung darstellen, wurden von KELLY et al. in den vergangenen Jahren außerdem Pd(0)-katalysierte Synthesen entwickelt^[138,139,140] (Abbildung 22B). Grundlage dafür stellten die Arbeiten von BUCHWALD und HARTWIG zur Aminierung von Arylhalogeniden dar^[141,142,143].

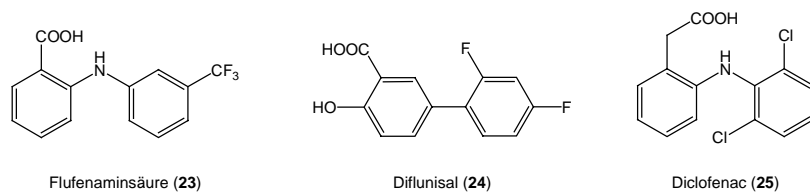


Abbildung 23 Transthyrestin-amyloid Bildungshemmer.

1.5.3 Synthese Methidiumpropyl-EDTA

MPE (17) als Modellsubstanz für die Verbindungen der Grundstruktur A, wurde von HERTZBERG und DERVAN auf zwei verschiedenen Wegen erhalten^[68,66]: (i) die Umsetzung des freien Amins mit einem Überschuss an EDTA und (ii) die Reaktion des Amins mit EDTA-Triethylester (166) und anschließende Verseifung (Abbildung 24). Die letztere Variante wurde zudem von RASTOGI et al. für die Synthese von AMHA-EDTA Konjugaten verwendet^[65].

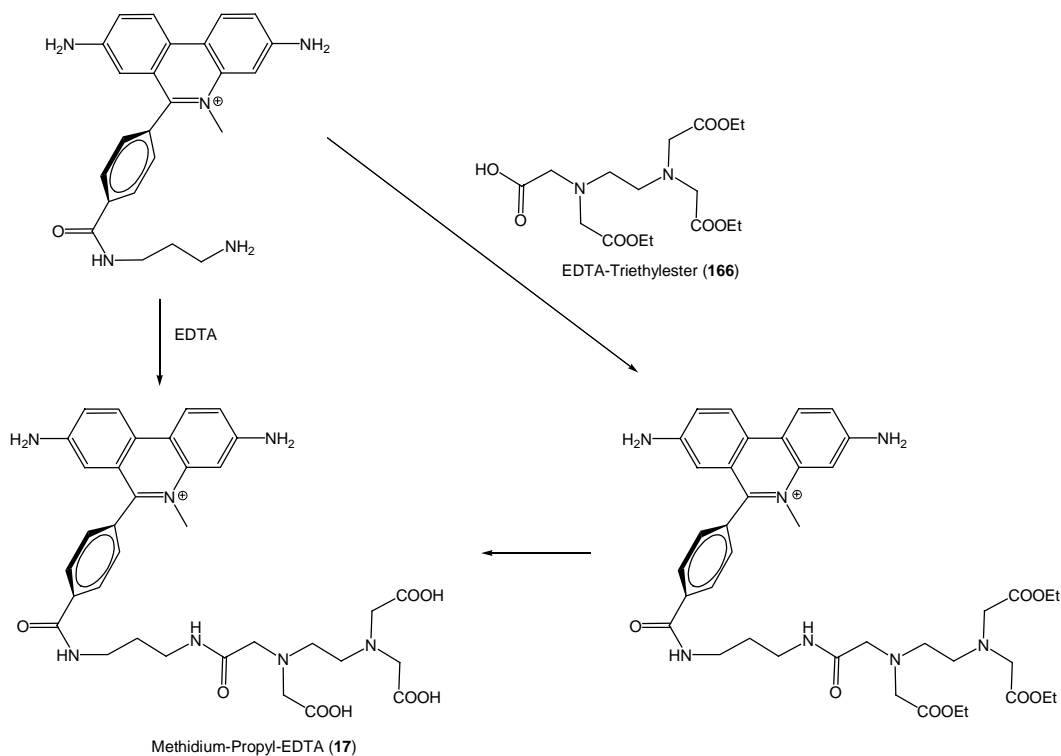


Abbildung 24 Synthesen für Methidium-Propyl-EDTA (MPE)^[66].

Den für diesen Weg benötigten EDTA-Triethylester (166), kann man aus dem Tetraethylester (165) entweder nach HAY und NOLAN mit Hilfe von Kupferkomplexen^[144], oder durch partielle enzymatische Verseifung mit Schweineleberesterase (PLE) erhalten.

2 Synthesen substituierter 9-Chloracridine

2.1 Retrosynthese

Die Zielverbindungen der Grundstrukturen A – D lassen sich in einfacher Weise retrosynthetisch auf substituierte 9-Chloracridine zurückführen. Die Grundstrukturen C und D leiten sich hierbei direkt vom entsprechendem 9-Chloracridin ab, wohingegen die Grundstrukturen A und B zunächst über N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamine führen (Abbildung 25).

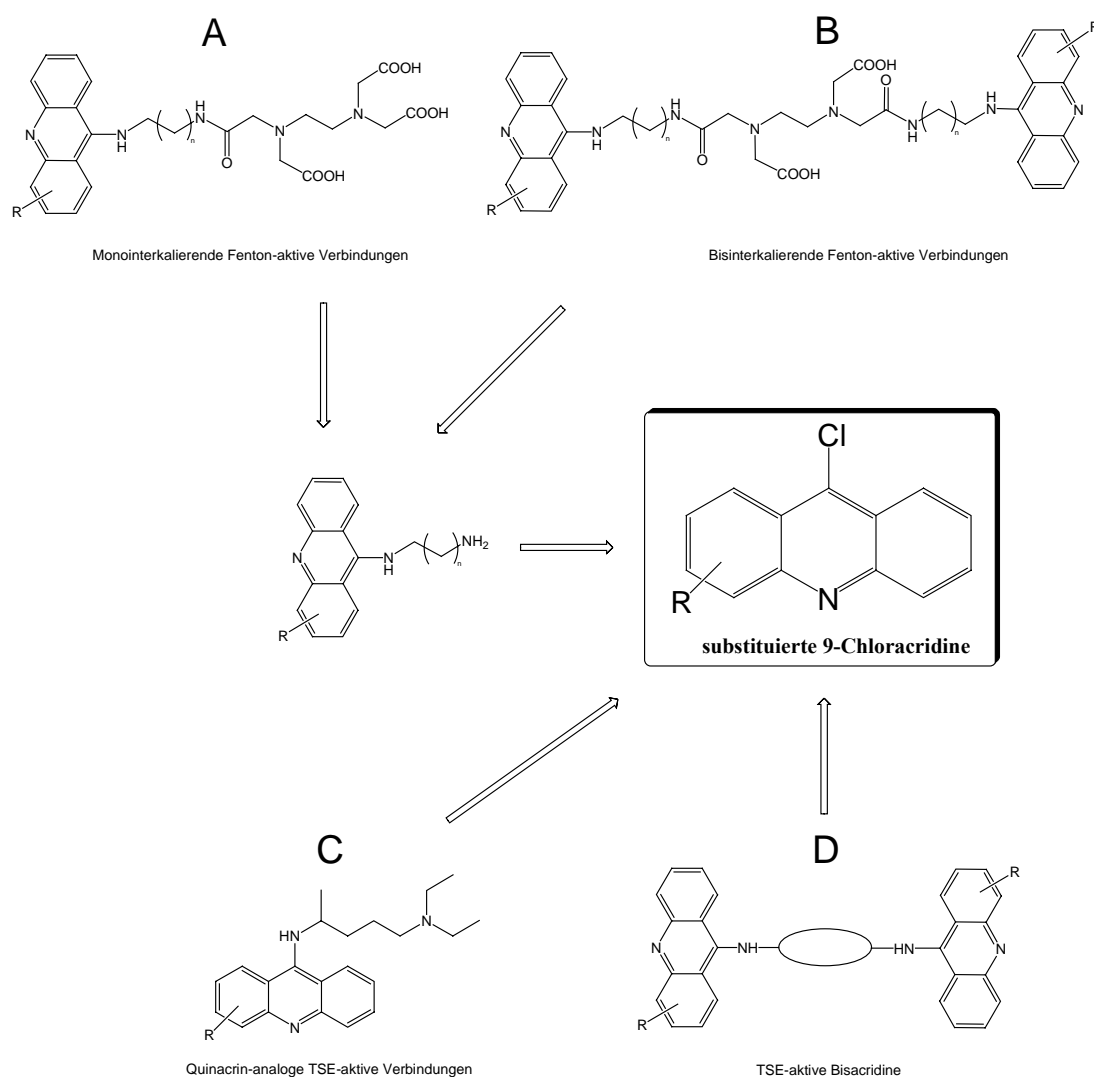


Abbildung 25 9-Chloracridine als wichtiges Element der Retrosynthese der Grundstrukturen A – D.

Aufgrund dieser Schlüsselrolle kommt der effizienten und gezielten Synthese substituierter 9-Chloracridine eine hohe Bedeutung bei der Variation der Zielverbindungen zu. Ein Schwerpunkt sollte dabei auf der Darstellung von nitro-substituierten Acridinen liegen, da die Nitrogruppe durch den elektronenziehenden Effekt die Darstellung der benötigten Anthranilsäuren erleichtert und zudem einen leichten Zugang zu weiteren Derivaten bietet.

2.2 Synthesen substituierter Anthranilsäuren

9-Chloracridine werden durch saure Zyklisierung aus *N*-Phenylanthranilsäuren erhalten. Diese Substanzklasse kann man formal als Diarylamin einordnen. Für die Synthese derartiger Verbindungen ist normalerweise die Knüpfung mindestens einer C-N-Bindung notwendig. Hierfür wurden im Laufe der Jahre verschiedene Übergangsmetall-katalysierte Systeme entwickelt^[145,146]. Spielten dabei zunächst kupferkatalysierte Reaktionen (ULLMANN-Kupplungen) eine wichtige Rolle, kommt heutzutage eine Vielzahl palladiumkatalysierter Umsetzungen zum Tragen (HECK-, SUZUKI-Kupplungen). Obwohl letztere deutliche Vorteile in der Reaktionsführung sowie in der Wahl der Substituenten bieten, wurden bei der Synthese von *N*-Phenylanthranilsäuren bisher nahezu ausschließlich ULLMANN-JOURDAN-Reaktionen verwandt^[125 - 129] (vgl. 1.5.2, S. 32). Die einzigen Ausnahmen bilden die Arbeiten von KELLY et al., in denen Anthranilsäuremethylester mit trifluormethyl-substituierten Iodbenzolen umgesetzt wurden^[138,139,140]. Das Katalysatorsystem folgt den von BUCHWALD und HARTWIG entwickelten Bedingungen und entspricht einer modifizierten HECK-Kupplung.

Für die Synthese gezielt substituierter 9-Chloracridine wurden beide Katalysatorsysteme unter verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet und für die Darstellung der Anthranilsäuren verwendet.

2.2.1 ULLMANN-JOURDAN Reaktion

Seit der ersten Beschreibung einer kupferkatalysierten Kupplung zweier Arylhalogenide durch ULLMANN 1906, sind eine Vielzahl ähnlicher Reaktionen beschrieben worden^[147,148]. Typisch sind dabei die Verwendung von elementarem Kupfer, hohe Reaktionstemperaturen (häufig > 150 °C) sowie durch elektronenziehende Gruppen aktivierte Aromaten. Als sehr variabel zeigen sich hingegen andere Reaktionsbedingungen. So unterscheiden sich für die Kupplung von Arylhalogeniden mit Anilinen (ULLMANN-JOURDAN-Reaktion) insbesondere die Kupferquellen (metallisches Kupfer, Kupfer(I)- und Kupfer(II)-Salze), die Lösungsmittel und die Cokatalysatoren. Ihr Einfluss sowie eine Reihe von Nebenprodukten, lassen sich mit dem Reaktionsmechanismus erklären.

2.2.1.1 Reaktionsmechanismus über lösliche Kupfer(I)-Komplexe

Obwohl viele Einzelheiten noch immer nicht bekannt sind, kann man insbesondere aufgrund der Arbeiten von PAINE^[147] und SAPHIER^[149], von dem in *Abbildung 26* gezeigten katalytischen System ausgehen. Es handelt sich demnach um eine homogene Katalyse, deren wirksame Spezies ein löslicher Kupfer(I)-Komplex darstellt.

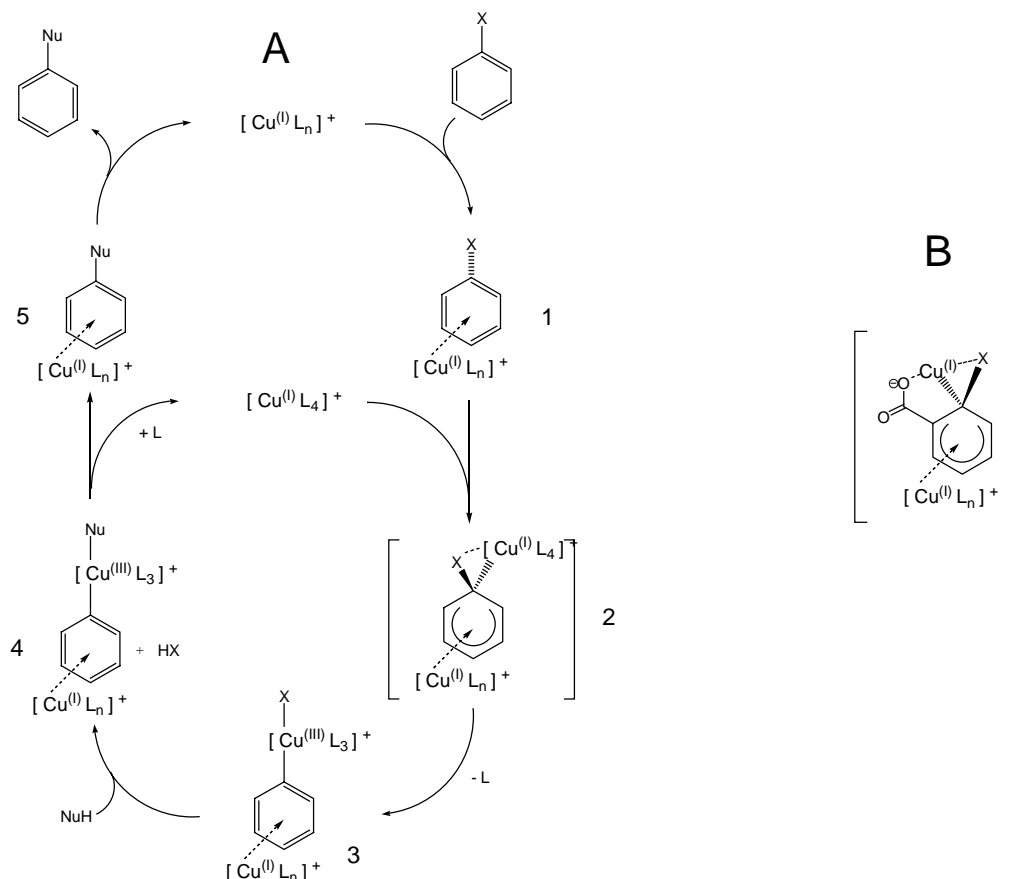


Abbildung 26 Möglicher Mechanismus der Cu^(I)-katalysierten Ullmannkupplungen (verändert, nach [149])

Wesentliche Probleme bei Ullmann-Reaktionen lassen sich auf die Erzeugung und die Stabilisierung der Kupfer(I)-Verbindungen zurückführen. Kupfer(I) neigt aufgrund der hohen Solvatisierungsenergie der $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ -Ionen und der hohen Gitterenergie im metallischen Kupfer bei Anwesenheit von Wasser zur Disproportionierung und zur Oxidation. Die Kupfer(I)-Halogenide bilden zum Vervollständigen ihrer d-Schale kovalentartige Polymerstrukturen und sind aus diesem Grund in wässrigen Systemen schwer löslich (z.B. 10^{-3} M CuCl / 1 H₂O). Eine nennenswerte Erhöhung der Cu^(I)-Konzentration ist somit nur durch Liganden möglich, welche mit Cu⁺ deutlich stabilere Komplexe bilden als mit Cu²⁺. Da Cu⁺ unter den Kupferionen die weichste LEWIS-Säure darstellt, ist dies durch weiche LEWIS-Basen wie NH₃⁺ und CN⁻ möglich. Weitere stabile Komplexe werden z.B. von Pyridin, PR₃, R₃PO oder Ph₂NH gebildet. Der Bau hängt dabei von der Stöchiometrie und der Größe der Liganden ab und reicht von einfach tetraedrischen $[\text{CuL}_4]^+\text{X}^-$ bis zu würfelartigen $[\text{CuLX}]_4$ ^[150,148].

Erreicht man eine genügend hohe Komplexstabilität, kommt es bei der Verwendung von metallischem Kupfer und Kupfer(II)-Salzen zu einer teilweisen Komproportionierung.

Verwendet man nur Kupferpulver, so benötigt man genügend starke Basen, um das auf der Oberfläche vorhandene Cu_2O ^[216] zu lösen. Dies ist in der Regel nur bei der Verwendung von KOH gegeben. Das in der Literatur häufig verwendete K_2CO_3 stellt laut PAINE^[147] in diesem Punkt einen Grenzfall dar. Mit schwächeren Basen ist das Auflösen zur katalytisch aktiven Spezies der limitierende Faktor. Die in der Literatur verwendeten Cu , Cu^+ und Cu^{2+} Verbindungen, sind somit verschiedene Quellen für die gleiche katalytisch wirksame Kupfer(I)-Spezies.

Beim Vorhandensein dieser löslichen Komplexe findet die katalysierte Aminierung möglicherweise nach dem in *Abbildung 26A* dargestellten Mechanismus statt. Dieser leitet sich aus der Arbeit von SAPHIER^[149] ab und ist insbesondere in Bezug auf die exakte Konstitution (Komplexierung) der verschiedenen Kupferspezies nicht bewiesen. Zunächst kommt es zu einer Aktivierung des Arylhalogenids durch die Ausbildung eines $d-\pi^*$ -komplexierten Organokuprates (**1**). Im nächsten Schritt kommt es durch ein zweites Molekül des Kupferkomplexes zur Ausbildung der reaktiven Zwischenverbindung **3**. Dies geschieht nach der Annäherung des Kupferkomplexes, durch das formale „Zwischenschieben“ in die C-X-Bindung und entspricht einer oxidativen Addition. Im Übergangszustand (**2**) wird dabei die Ausbildung eines tetraedrischen Kohlenstoffatoms unter Störung des aromatischen Systems angenommen. Auch hierfür leistet die Koordination des Kupfer(I)-Komplexes Hilfe. Das Auflösen der C-X Bindung stellt dabei den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der gesamten Reaktion dar und erklärt den ausgeprägten Elementeneffekt auf die Reaktionsgeschwindigkeit ($\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} \gg \text{F}$). Im nächsten Schritt greift das Nucleophil unter Abspaltung von HX am Kupferzentrum an. Der gebildete Komplex **4** reagiert dann in der Folge unter reduktiver Eliminierung und Auflösung des π -Komplexes zum Produkt. Die Möglichkeit, dass ein π -Komplex in den Mechanismus involviert ist, wurde schon von PAIN et al. erkannt^[147], jedoch zeigten erst die kinetischen Untersuchungen von SAPHIER et al., dass zwei Kupfer(I)-Ionen an dem katalytischen Prozess beteiligt sein müssen. Der bekannte ausgeprägte *o*-Carboxylat-Effekt kann mit dem vorliegendem Mechanismus ebenfalls erklärt werden. Wie in *Abbildung 26B* zu erkennen ist, können *o*-Halogenbenzoesäuren als Teil des zweiten Kupferkomplexes auftreten und die räumliche Nähe die Ausbildung der reaktiven Spezies entropisch begünstigen. Diese Beschleunigung ist nur für die *Ortho*-Position zu erwarten und stimmt somit mit den experimentellen Daten sehr gut überein. Es konnte bisher gezeigt werden, dass eine homogene Katalyse unter anderem mit Aminosäuren^[151,133,132], 1,2-Diolen^[135,216], 1,2-Diaminen^[152], 1,10-Phenanthrolin^[134] sowie vorgebildeten $\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Br}$ ^[130] möglich ist. Die genaue Komplexierung der Kupfer(I)-Ionen wurde noch

nicht aufgeklärt. Man kann jedoch aus der Tatsache, dass bei der Verwendung von *N*-Methylglycin als Ligand die besten Ergebnisse bei 2 Äquivalenten (in Bezug auf Cu^+) resultieren, $[\text{L}_4\text{Cu}]^+$ als mögliche Struktur ableiten. Dieser entspricht der 18-Elektronenregel und muss für die Ausbildung von **3** einen Liganden abgeben.

2.2.1.2 Nebenreaktionen

Aus dem von SAPHIER et al. entwickelten Reaktionsmechanismus^[149] lassen sich eine Reihe häufig auftretender Nebenprodukte bei der Anwendung der Ullmann-Jourdan-Reaktion auf die Darstellung substituierter *N*-Phenylanthranilsäuren ableiten.

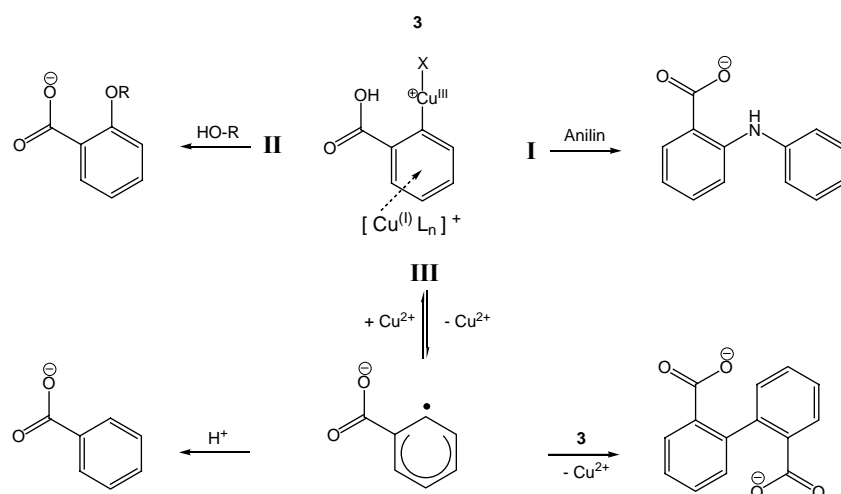


Abbildung 27 Mögliche Nebenreaktionen bei ULLMAN-JOURDAN-Reaktionen

Ausgehend von der reaktiven Kupfer(III)-Spezies (**3**) des Katalysezyklus (Abbildung 26A, S. 37) zeigt Abbildung 27 drei verschiedene Reaktionswege: (i) Auf Reaktionsweg **I** reagiert die Zwischenverbindung mit dem substituierten Anilin zum erwünschten Produkt ab. (ii) Durch die Reaktion mit einem protischen Lösungsmittel kann es nach Reaktionsweg **II** zur Bildung von Arylethern^[216] bzw. im Fall von Wasser zu Salizylaten kommen. (iii) Erfolgt eine homolytische Bindungsspaltung nach Reaktionsweg **III**, entsteht unter Bildung von Kupfer(II) ein radikalisches Intermediat, welches mit Protonen zu Benzoesäuren und mit weiterhin vorhandenem **3** zu Biphenyldicarbonsäuren reagieren kann. Auf diese Weise wird Kupfer(I) der Reaktion entzogen. Da die Bildung des Radikals eine Gleichgewichtsreaktion darstellt, können durch die Zugabe von Kupfer(II)-salzen diese Nebenreaktionen unterdrückt und die Ausbeuten erhöht werden.

2.2.2 BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung

Neben den klassischen Umsetzungen zur Überführung von Arylhalogeniden in Arylamine, konnten BUCHWALD und HARTWIG mit ihren Arbeitsgruppen ab 1995 eine effektive

palladiumkatalysierte Kupplung entwickeln^[153,154,155]. Ausgehend von den Arbeiten von MIGITA, welcher die Reaktion von Brombenzol mit (*N,N*-Diethylamino)-tributylzinn in Gegenwart eines Pd-Katalysators beschrieb, konnten beide Arbeitsgruppen unabhängig voneinander feststellen, dass eine C-N-Bindungsknüpfung auch ohne Zinnreagenz abläuft, falls dem Reaktionsgemisch aus Pd-Katalysator, Amin, und Arylhalogenid die Base NaO^tBu zugesetzt wird^[141]. Trotz dieses Durchbruchs unterlagen Pd-katalysierte C-N-Verknüpfungen noch erheblichen Beschränkungen. So konnten unter anderem Aryliodide nur intramolekular umgesetzt werden, Aryltriflate ließen sich gar nicht umsetzen und primäre Amine lieferten nur in Ausnahmefällen gute Ausbeuten. Viele dieser Probleme konnten durch die Verwendung von Chelatliganden wie 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP)^[142] und 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen (DPPF) gelöst werden. Neben der Möglichkeit primäre Amine zu kuppeln, eignen sich Pd-Katalysatoren mit Chelatliganden auch um Aryliodide als Edukte intermolekularer Reaktionen einsetzen zu können. Dass durch die verbesserten Reaktionsbedingungen auch schwächere Basen, wie z.B. Cs₂CO₃ verwendet werden können, erlaubt die Anwendung der BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung auf basenempfindliche Substrate wie Ester und Triflate.

Für Pd-katalysierte Kupplungen mit Chelatliganden wird der in *Abbildung 28* (S.41) dargestellte Mechanismus vermutet^[153]. Die katalytisch aktive Spezies ist demnach **1**, eine mit einem Chelatliganden komplexierte Pd⁰-Verbindung mit 14 Valenzelektronen. Sie reagiert unter oxidativer Addition mit dem Arylhalogenid zu **2** (Pd^{II}, 16e). Durch nachfolgenden Ligandenaustausch (**3**, **4**) und reduktive Eliminierung wird das Produkt gebildet und **1** zurückerhalten. Bei der Verwendung von NaO^tBu als Base gibt es verschiedene Möglichkeiten des Ligandenaustauschs. HARTWIG^[153] konnte zeigen, dass **2** in Abwesenheit der Base nicht zu **3a** weiterreagiert, jedoch **2** mit NaO^tBu auch in Anwesenheit von Aminen **3** bildet. Da der katalytische Zyklus jedoch auch ohne NaO^tBu (z.B. mit Cs₂CO₃) stattfindet, gibt BUCHWALD^[156,154] im allgemeinen den Weg über **3a** an. Eine mögliche Erklärung könnte in einer Gleichgewichtsreaktion bei der Bildung von **3a** aus **2** liegen. Deren Gleichgewicht befindet sich in den verwendeten unpolaren Lösungsmitteln auf der Seite von **2**. Nur in Anwesenheit hinreichend gut löslicher, starker Basen wird **3a** aus dem Gleichgewicht entfernt und **4** gebildet.

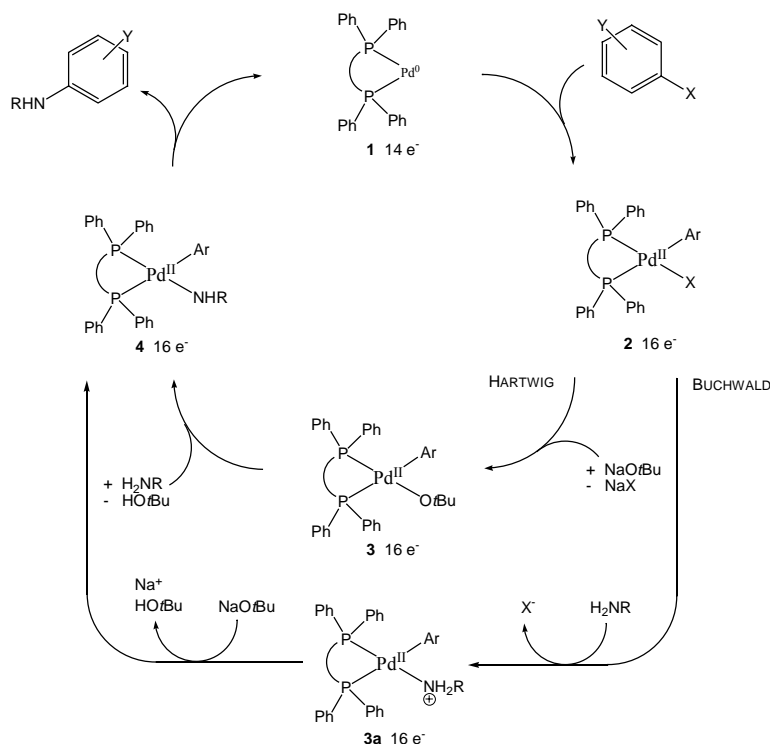


Abbildung 28 Möglicher Mechanismus der BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung mit Chelatliganden (nach [153] und [156]).

Für die Synthese von Anthranilsäuren sind insbesondere die Kupplungen mit primären Anilinen interessant. Diese wurden neben dem Standardkatalysatorsystem $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{BINAP} / \text{NaOtBu}$ ^[142] auch mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{DPEphos}^* / \text{Cs}_2\text{CO}_3$ durchgeführt^[158,159]. Letzteres hat den Vorteil, dass sowohl $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als auch DPEphos preiswert und in größeren Mengen darstellbar sind, und dass Cs_2CO_3 kompatibel mit der benötigten Esterfunktion am Arylhalogenid ist.

2.2.3 Synthesen substituierter Anthranilsäuren

2.2.3.1 Synthetisierte Anthranilsäuren nach ULLMANN

Die Synthese verschiedenener *N*-Phenylantranilsäuren wurde zunächst in Anlehnung an die Literatur aus den entsprechend substituierten 2-Chlorbenzoesäuren und Anilinen mit Hilfe von elementarem Kupfer als Katalysator durchgeführt. Da es sich von Beginn an als schwierig erwies, konstante und reproduzierbare Kupplungen mit akzeptablen Ausbeuten zu erhalten, wurde eine Vielzahl verschiedener, gut dokumentierter Reaktionsbedingungen getestet. So wurden die Lösungsmittel variiert (Wasser^[160,161], Ethanol, Na_2CO_3 -Lösung,

* DPEphos – Bis[2-(diphenylphosphino)phenyl]ether; darstellbar durch doppelte Lithiierung von Diphenylether und anschließende Reaktion mit Chlordiphenylphosphin^[157].

DMF^[128], Amylalkohol^[162,163], Butan-2,3-diol^[164]), mit verschiedenen Mengen und verschiedenen Korngrößen an Kupferbronze gearbeitet sowie unterschiedliche Cokatalysatoren, (Kupfer(I)- und Kupfer(II)-salze, Diole, Kaliumiodid, Pyridin) verwendet.

In Anlehnung an PELLON et al.^[161,160,162] gelang die Synthese eines breiten Spektrums an *N*-Phenylanthranilsäuren durch die Verwendung von 3% Kupferbronze, Amylalkohol als Lösungsmittel und 15% Pyridin (bezogen auf die Masse der eingesetzten Benzoesäure) als Cokatalysator (Tabelle 4, Abbildung 29). Die erhaltenen Ausbeuten waren in den meisten Fällen jedoch stark variierend und eine Reihe von Edukten erwies sich als unreaktiv, obwohl nur geringe strukturelle Veränderung zu reaktiven Verbindungen vorhanden waren. Es konnte somit kein grundsätzlicher Durchbruch zur planbaren Synthese, z.B. elektronenreicher Säuren, erzielt werden.

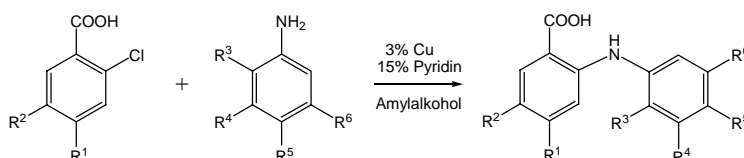


Abbildung 29 Anthranilsäuresynthese nach ULLMANN-JOURDAN

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Produkt*	Ausbeute
NO ₂	H	H	H	OMe	H	26	54%
NO ₂	H	OMe	H	H	H	27	65%
NO ₂	H	OMe	H	OMe	H	28	57%
NO ₂	H	OMe	H	H	OMe	29	40%
H	NO ₂	OMe	H	H	H	30^{a)}	49%
H	NO ₂	H	OMe	H	H	31	40%
H	NO ₂	OMe	H	OMe	H	32	58%
H	H	H	H	OMe	H	33^{a)}	52%
Cl	H	H	H	OMe	H	34^{a)}	58%

Tabelle 4 ULLMANN-JOURDAN katalysierte Aminierung von *o*-Chlorbenzoesäuren gemäß Abbildung 29^[165]. a) Daten im experimentellen Teil.

* Die Synthesen der Anthranilsäuren und 9-Chloracridine entstanden im Rahmen der Diplomarbeit von A. Barthel. In den experimentellen Teil wurden nur die Charakterisierungen der im weiteren Verlauf der Arbeit verwendeten Acridinchromophore eingearbeitet. Die vollständigen Angaben finden sich in [165].

Die erwähnten Nebenprodukte stören bei den literaturbekannten Aufarbeitungen. Es wird nach einer basischen Extraktion des meist im Überschuss eingesetzten Anilins, eine wässrige Lösung mit pH = 3 - 5 eingestellt. Hierbei fallen die Anthranilsäuren aus. Unvorteilhafterweise lassen sich durch schrittweises Ansäuern mit HCl die verschiedenen Nebenprodukte nicht immer abtrennen. Durch mehrmaliges Umkristallisieren ist eine Reinigung oft möglich, aber es müssen entsprechende Einbußen bei den Ausbeuten hingenommen werden. Da es sich um amphotere Moleküle handelt, ist eine Reinigung über Normalphasen-Kieselgelchromatographie leider in den meisten Fällen nicht möglich.

Abschließend kann man feststellen, dass die Synthese nach ULLMANN-JOURDAN neben den ungünstigen Reaktionsbedingungen, vor allem durch die Verwendung elektronenreicher Arylhalogenide und eine Vielzahl mechanistisch bedingter Nebenprodukte gekennzeichnet ist. Dies führt zu Einschränkungen in der Syntheseplanung und schlechten Ausbeuten.

2.2.3.2 Synthetisierte Anthranilsäuren nach BUCHWALD-HARTWIG

Die mit der ULLMANN-JOURDAN-Kupplung verbundenen Schwierigkeiten führten zu einer eingehenden Untersuchung Palladium(0)-katalysierter Aminierungen. Aus den Arbeiten insbesondere von BUCHWALD und HARTWIG wurde das in *Abbildung 30* dargestellte Reaktionsschema abgeleitet.

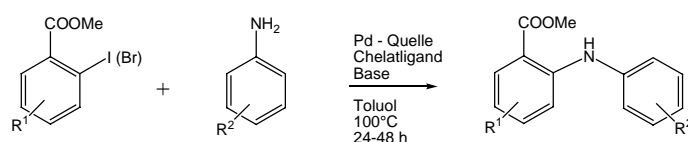


Abbildung 30 Pd(0) katalysierte Synthese substituierter *N*-Phenylanthranilsäuren

Die Umsetzung erfolgte mit *o*-Halogenbenzoesäureestern, Anilinen, einer Base und dem Katalysatorsystem in Toluol bei ca. 100 °C. Die benötigten substituierten *o*-Halogenbenzoesäuren wurden zunächst durch SANDMEYER-Reaktion aus den korrespondierenden 2-Aminobenzoensäuren dargestellt^[166]. Bei dieser Reaktion können sowohl Brom- als auch Iodverbindungen dargestellt werden. Letztere sollten jedoch mit Chelatliganden schnellere Kupplungen ermöglichen. Daher wurden *o*-Iodbenzoesäuren verwendet. Durch einfache Veresterung mit SOCl₂ / Methanol wurden die entsprechenden *o*-Iodbenzoesäuremethylester erhalten.

Mit dem Ziel die Reaktionsbedingungen zu optimieren, wurden zunächst verschiedene Modellreaktionen durchgeführt. Dabei kamen unterschiedliche Phosphinliganden und Basen (KO^{*t*}Bu, K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃) zum Einsatz. Es konnte gezeigt werden, dass die

Verwendung von $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{DPEphos} / \text{Cs}_2\text{CO}_3$ die vollständige Umsetzung der Arylhalogenide ohne nennenswerte Nebenprodukte ermöglicht.

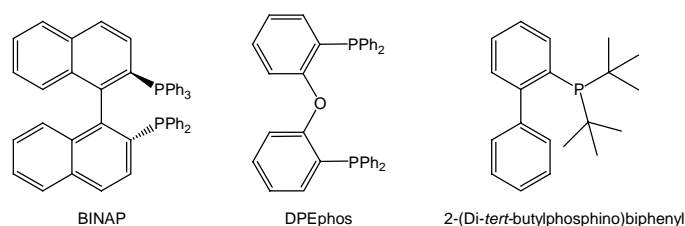


Abbildung 31 Verwendete Phosphine für BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung

Entscheidend für eine erfolgreiche Aminierung ist hierbei die Aktivierung des Katalysators durch das Vormischen von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ mit dem Liganden DPEphos vor der Zugabe der Base. Dazu werden beide ca. 5 min in Anwesenheit des Anilins in Toluol bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ bis zum Erreichen einer klaren, tief dunkelroten Lösung gerührt. Warum dieses Vormischen, welches auch von anderen Katalysatorenensystemen bekannt ist^[156,158,159], notwendig ist, konnte noch nicht vollständig aufgeklärt werden. BUCHWALD et al. gehen davon aus, dass die Reduktion von Pd^{II} zu Pd^0 durch die Base gestört wird^[156]. Für diese Reduktion gibt es zwei unterschiedliche Erklärungen (Abbildung 32). (i) Unter streng wasserfreien Bedingungen wird zunächst durch die Reaktion von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ mit dem Phosphin (z.B. BINAP) ein Pd^{II} -Komplex gebildet. Dieser reagiert im nächsten Schritt mit dem Amin. Durch anschließende β -Hydrideliminierung wird schließlich die Pd^0 -Spezies gebildet. (ii) Bei Anwesenheit von Wasserspuren und insbesondere bei der Verwendung von Aminen, welche keine β -Hydrideliminierung erlauben (z.B. Aniline), erfolgt die Reduktion, durch die Oxidation eines Teils des eingesetzten Phosphins, unter Bildung des Phosphinoxids^[167].

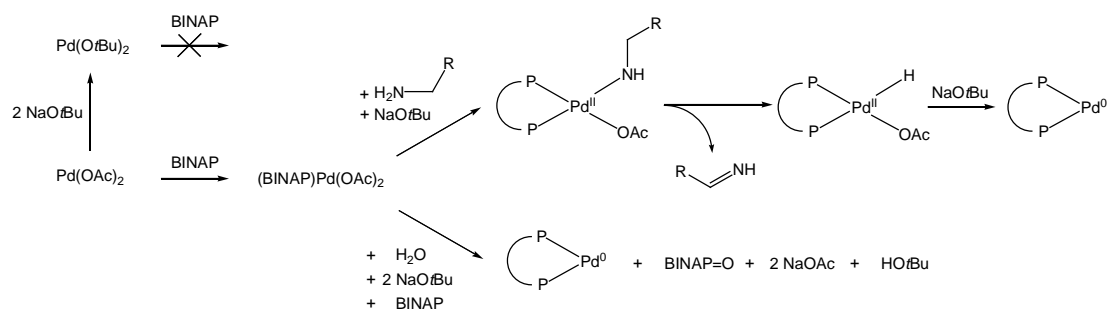


Abbildung 32 Reduktion von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zum katalytisch wirksamen Pd^0 -Komplex.

Für beide Wege ist zunächst die Bildung von $(\text{BINAP})\text{Pd}(\text{OAc})_2$ notwendig. Reagiert das eingesetzte $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ jedoch zuerst mit der Base, erfolgt keine weitere Reaktion mit dem Phosphin. Daher kann die aktive Pd^0 -Spezies nur effektiv gebildet werden, wenn die Zugabe der Base nach der Zugabe des Phosphins erfolgt.

Nach der Etablierung dieser Methode konnte eine Reihe von Verbindungen mit einem vielfältigen Substituentenmuster dargestellt werden (*Tabelle 5, Abbildung 33*). Die Ausbeuten lagen dabei in den meisten Fällen zwischen 85% und 98%. Die erhaltenen *N*-Phenylanthranilsäureester wurden anschließend mit wässriger Natronlauge zu den, für die Chloracridinsynthese benötigten, freien Säuren verseift.

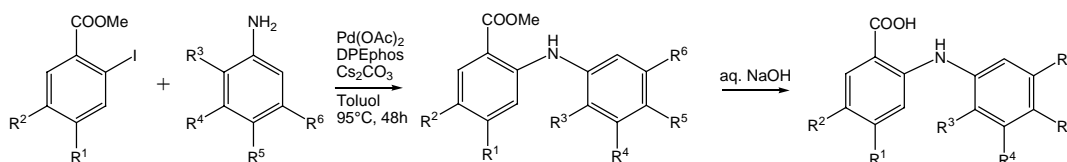


Abbildung 33 Anthranilsäuresynthese nach BUCHWALD-HARTWIG

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ester ^{a)}	Ausbeute	Säure ^{a)}	Ausbeute
Säure		Anilin					Ester		Säure
H	H	H	H	OCF ₃	H	35^{b)}	93%	49^{b)}	95%
H	H	NO ₂	H	Me	Me	36	89%	50	91%
H	H	CO ₂ Me	H	H	H	37	51%	51^{c)}	80%
H	H	H	F	H	H	38	94%	52	96%
H	H	F	H	F	H	39^{b)}	98%	53^{b)}	90%
H	H	F	F	F	H	40	94%	54	91%
H	H	OMe	H	OMe	H	41^{b)}	97%	55^{b)}	97%
H	H	OMe	H	H	OMe	42	73%	56	90%
Cl	H	H	H	OCF ₃	H	43	90%	57	90%
Cl	H	F	H	F	H	44	86%	58	96%
Cl	H	F	F	F	H	45	54%	59	95%
H	NO ₂	H	H	OCF ₃	H	46	87%	60	95%
H	NO ₂	F	H	F	H	47	85%	61	94%
H	NO ₂	F	F	F	H	48	60%	62	93%

Tabelle 5 Modifizierte Buchwald-Hartwig Aminierung für die Synthese substituierter *N*-Phenylanthranilsäuren gemäß Abbildung 33^[165]. a) vgl. Anmerkung Tabelle 4, S. 42; b) Daten im experimentellen Teil; c) R³ = COOH

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass durch die Etablierung der Pd⁰-katalysierten Aminierung nach BUCHWALD und HARTWIG die gezielte Synthese unterschiedlich substituierter Anthranilsäuren ermöglicht wird. Obwohl der Reaktionsweg durch die notwendige Verwendung der Ester länger ist als unter entsprechenden Ullmann-Bedingungen, ist er durch die konstant hohen Ausbeuten sowie die besseren Aufarbeitungsbedingungen von Vorteil.

2.3 Synthesen substituierter 9-Chloracridine

Die für die weiteren Umsetzungen benötigten 9-Chloracridine wurden analog der Literatur^[129] durch intramolekulare FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung dargestellt. Dazu erfolgte die Umsetzung der substituierten *N*-Phenylanthranilsäuren mit einem Überschuss Phosphorylchlorid unter anschließender wässrig-basischer Aufarbeitung. Wie bereits unter 1.5.2 beschrieben, kommt es während der Aufarbeitung bei sauren Bedingungen zur Bildung von Acridon, welches sich nur durch eine aufwendige Reinigung, z.B. durch Säulenchromatographie, abtrennen lässt. Wird der pH-Wert jedoch kontrolliert, werden die 9-Chloracridine in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten und können ohne weitere Aufarbeitung direkt weiterverwendet werden (Tabelle 6, Abbildung 35, S. 47).

Einen problematischen Punkt dieses Syntheseweges erkennt man aus dem Eintrag zu **52**. Hier wurde zur Synthese der *N*-Phenylanthranilsäure *m*-Fluoranisidin verwendet. Bei der Zyklisierung von 3'-substituierten Verbindungen kann es jedoch zur Bildung zweier 9-Chloracridinisomere kommen (**72a** [53%] und **72b** [26%]). In Abhängigkeit von der gewünschten Zielverbindung, bieten sich verschiedene Wege an, dieses Problem zu umgehen. (i) Substitution an der Halogenbenzoesäure. Führt man den Substituenten über die Position 4 bzw. 6 der Halogenbenzoesäure ein, führt dies automatisch zur Synthese reinen 3 bzw. 1 substituierten 9-Chloracridins. (ii) Für 3-substituierte Acridine kann durch die Verwendung von räumlich anspruchsvollen Säureamiden bei der Zyklisierung die Bildung des 1-substituierten Derivates nahezu vollständig verhindert werden^[168] (Abbildung 34). (iii) Es besteht die Möglichkeit durch die Einführung eines weiteren Substituenten in Position 2 oder 6 des korrespondierenden Anilins die Bildung des 1 oder 3 substituierten Acridins zu erzwingen (z.B. Reaktion von **56** zu **76**).

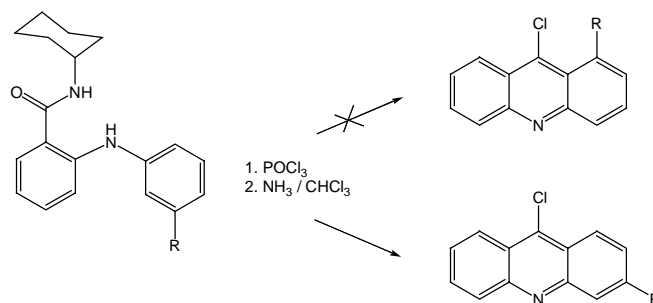


Abbildung 34 Gezielte Synthese von 3-substituierten Acridinen

Mit der Synthese der *N*-Phenylanthranilsäuren durch ULLMANN-JOURDAN Kupplung und BUCHWALD-HARTWIG Aminierung sowie die anschließende Zyklisierung mit POCl₃, konnte

ein effektiver synthetischer Zugang zu den als Schlüsselverbindung benötigten substituierten 9-Chloracridinen entwickelt werden.

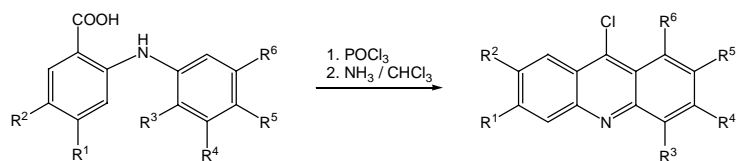


Abbildung 35 Synthese substituierter 9-Chloracridine

Eingesetzte Anthranilsäure	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Produkt ^{a)}	Ausbeute
– ^{c)}	H	H	H	H	H	H	63^{b)}	94%
26	NO ₂	H	H	H	OMe	H	64	80%
27	NO ₂	H	OMe	H	H	H	65	75%
28	NO ₂	H	OMe	H	OMe	H	66	70%
30	H	NO ₂	OMe	H	H	H	67^{b)}	79%
32	H	NO ₂	OMe	H	OMe	H	68	85%
33	H	H	H	H	OMe	H	69^{b)}	91%
34	Cl	H	H	H	OMe	H	70^{b)}	77%
49	H	H	H	H	OCF ₃	H	71^{b)}	90%
52	H	H	H	F	H	H		
	H	H	H	F	H	H	72a	53%
	H	H	H	H	H	F	72b	26%
53	H	H	F	H	F	H	73^{b)}	96%
54	H	H	F	F	F	H	74	85%
55	H	H	OMe	H	OMe	H	75^{b)}	95%
56	H	H	OMe	H	H	OMe	76	83%
57	Cl	H	H	H	OCF ₃	H	77	82%
58	Cl	H	F	H	F	H	78	87%
59	Cl	H	F	F	F	H	79	65%
60	H	NO ₂	H	H	OCF ₃	H	80	84%
62	H	NO ₂	F	F	F	H	81	92%

Tabelle 6 Synthese substituierter 9-Chloracridine gemäß Abbildung 35^[165]. a) vgl. Anmerkung Tabelle 4, S.42; b) Daten im experimentellen Teil vorhanden; c) Fluka

3 Synthesen FENTON-aktiver Verbindungen

3.1 Synthesen substituierter N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride

Für die Synthesen der FENTON-aktiven mono- und bisinterkalierenden Verbindungen der Grundstrukturen A und B werden substituierte N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride benötigt (vgl. 2.1, *Abbildung 25*, S. 35). Diese leiten sich formal von den entsprechenden 9-Chloracridinen und den 1, ω -Diaminoalkanen ab. Da jedoch bei einer direkten Umsetzung ein erheblicher Teil Bisacridin entsteht, ist es notwendig, zunächst eine Aminofunktion zu schützen. Von den hierfür in Frage kommenden *N*-Schutzgruppen ist unter anderem *tert*-Butyloxycarbonyl (*Boc*) geeignet, da dessen Abspaltung unter sauren Bedingungen vom erwarteten Produkt toleriert werden sollte. Ausgehend von diesen Überlegungen ergibt sich für die Zielverbindungen der Grundstrukturen A und B das in *Abbildung 36* dargestellte Syntheschema.

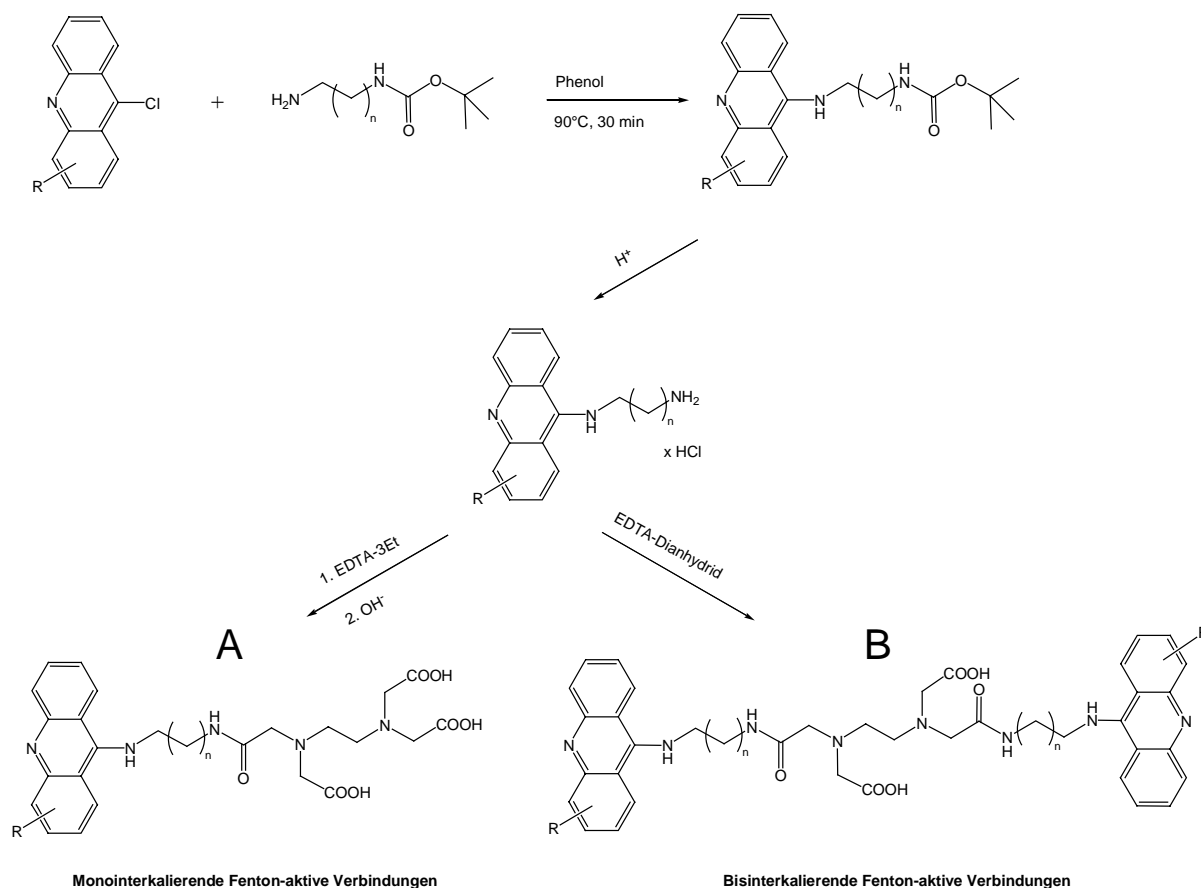
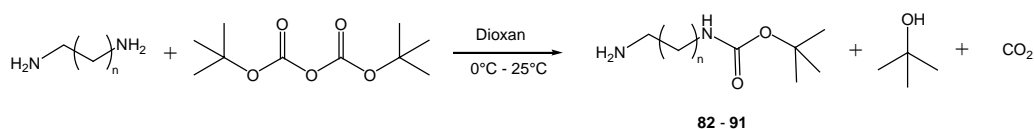


Abbildung 36 Synthese der Zielverbindungen A und B über N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride

3.1.1 Synthesen der *tert*-Butyl *N*-(x-aminoalkyl)carbamate

Einen wichtigen Zwischenschritt in der Synthese der substituierten N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride, stellt die Monofunktionalisierung der 1, ω -Diaminoalkane dar. Aufgrund der einfachen Darstellung und Abspaltung sowie der Verträglichkeit der damit verbundenen Bedingungen mit den gewünschten Zielverbindungen, wurde hierfür die *Boc*-Schutzgruppe verwendet^[169,170].



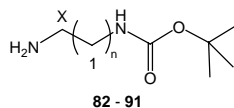
Reaktion 7 Synthese der *tert*-Butyl *N*-(x-aminoalkyl)carbamate **82 – 91**.

Bei diesen Reaktionen sind als bedeutende Nebenprodukte insbesondere die zweifach geschützten Verbindungen zu erwarten. Diese können aufgrund der gleichen Reaktivität der beiden Aminogruppen nur durch einen Überschuss an freiem Amin zurückgedrängt werden. So liegt die Ausbeute bei der Synthese von **82** bei einem Verhältnis zwischen Amin und $(\text{Boc})_2\text{O}$ von 2:1 nur bei 47 %, bei 5:1 aber bei 88 %. Es treten jedoch zwei Probleme in den Vordergrund: (i) Nicht alle 1, ω -Diaminoalkane sind preiswert erhältlich und können in großem Überschuss verwendet werden und (ii) müssen die freien Amine von den chemisch ähnlichen mono-*boc*-geschützten Verbindungen abgetrennt werden. Als Kompromiss hat sich bei mittel- bis langkettigen Diaminen die Verwendung von 2 Äquivalenten 1, ω -Diaminoalkan bei langsamer Zugabe von $(\text{Boc})_2\text{O}$ bei 0 °C und anschließende Reaktion unter Erwärmung auf Raumtemperatur über 12 h erwiesen (*Tabelle 7*, S. 50). Die Aufarbeitung erfolgte durch schnelle Extraktion im schwach sauren Bereich (Abtrennung der nicht protonierbaren di-*boc*-geschützten Verbindungen) und anschließende Extraktion aus gesättigter Na_2CO_3 -Lösung. Für die Verbindungen mit Kettenlängen < 6 führt diese Methode zu sauberen Produkten, jedoch treten bei längerkettigen Diaminen Probleme mit der Wasserlöslichkeit der Diamine sowie eine sehr schlechte Phasentrennung auf. Daher wurde versucht die *tert*-Butyl *N*-(x-aminoalkyl)carbamate mit Hilfe von Säulenchromatographie zu reinigen. Für die Verbindungen mit der Kettenlänge 5 - 8 konnten auf diese Weise gute Ergebnisse erzielt werden. Für die Verbindungen mit der Kettenlänge 9 – 12 musste mit ungereinigten Verbindungen weitergearbeitet werden, wobei insbesondere die ^1H -NMR-Spektren zeigten, dass eine nicht unerhebliche Menge Nebenprodukt vorhanden war (10 – 20%).

Kettenlänge	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
Verbindung	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91
Ausbeute	88%	52%	39%	40%	40%	63%	41%	38%	57%	52%
[MH] ⁺	161	175	189	203	217	231	245	259	273	301

Tabelle 7 Ausbeuten und ESI-MS Daten der *tert*-Butyl *N*-(*x*-aminoalkyl)carbamate.

In den IR-Spektren der *tert*-Butyl *N*-(*x*-aminoalkyl)carbamate finden sich neben der N-H-Valenzschwingung (3300 – 3400 cm⁻¹), die C=O Bande bei 1690 cm⁻¹ als stärkstes Signal, sowie die für *tert*-Butylgruppen charakteristische Doppelbande bei 1390 cm⁻¹ und 1365 cm⁻¹. Eine Übersicht über typische Signallagen in den NMR-Spektren der Verbindungen zeigt Tabelle 8. Neben diesen in allen Verbindungen vorhanden Signalen, wurden für **83** – **91** noch entsprechende Methylengruppensignale der Alkylkette gefunden.



Gruppe	δ - ¹ H-NMR	δ - ¹³ C-NMR
C=O	–	156
Quart. ^t Bu	–	79
CH ₂ (X)	2.7	42.1
CH ₂ (1)	3.1	40.5
CH ₃ ^t Bu	1.40	28.4

Tabelle 8 Typische chemische Verschiebungen in den NMR-Spektren der *tert*-Butyl *N*-(*x*-aminoalkyl)carbamate **82** - **91**.

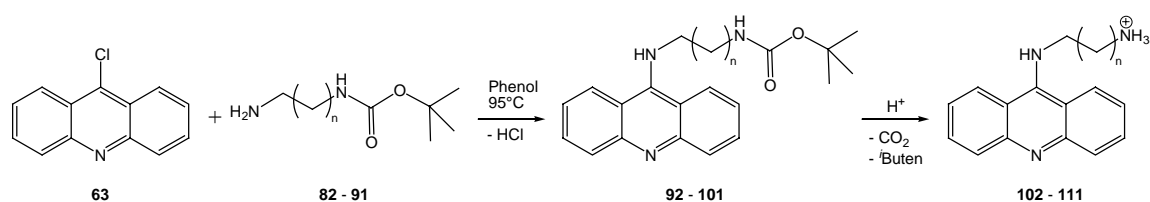
Von Bedeutung sind insbesondere die Integrale der Gruppen CH₂(1) und CH₂(X). Da die Verunreinigungen (freies Amin, di-*boc*-geschütztes Amin) bei den gleichen chemischen Verschiebungen Signale zeigen, kann man nur aus dem Verhältnis der Integrale eine Aussage über die Reinheit der Verbindungen treffen. Dieses sollte im Idealfall 1:1 betragen, weicht aber bei Verunreinigung mit freiem Amin zugunsten CH₂(X) und bei Verunreinigung mit di-*boc*-geschütztem Amin zugunsten CH₂(1) ab.

3.1.2 Synthesen substituierter N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride

3.1.2.1 Synthesen der N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride

Die für die Synthese der Zielverbindungen mit den Grundstrukturen A und B benötigten N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride werden in zwei Stufen aus

9-Chloracridin (**63**) und den entsprechenden *tert*-Butyl *N*-(x-aminoalkyl)carbamaten (**82 – 91**) dargestellt.



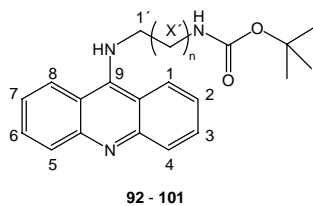
Reaktion 8 Synthese der N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride.

Der erste Schritt ist hierbei die Umsetzung der Edukte in geschmolzenen Phenol. Letzteres hat dabei zwei Funktionen. Es dient als Lösungsmittel und als Reaktand (vgl. *Reaktion 5*, S. 32). Obwohl die Phenoxy-Zwischenverbindung isolierbar ist, wurde sie normalerweise *in situ* dargestellt und nicht näher charakterisiert. Die Aufarbeitung erfolgte in einfacher Weise durch Säulenchromatographie des gesamten Reaktionsgemischs. Es wurde dabei zunächst mit 100% Ethylacetat das Phenol entfernt und anschließend mit einem Gemisch aus EE / MeOH / NH₃ (10% – 25% MeOH, 0.5 % NH₃) die Produkte erhalten. Insbesondere bei der Verwendung der nicht vollständig zu reinigenden, längerkettigen *tert*-Butyl *N*-(x-aminoalkyl)carbamate (**89 – 91**) kam es dabei zu Problemen mit der Löslichkeit der als Nebenprodukte anfallenden Bisacridine. Durch die Verwendung eines höheren Anteils MeOH und anschließende erneute Chromatographie mit dem Standardgemisch wurden jedoch zufriedenstellende Ergebnisse erzielt. Eine Übersicht über die Ausbeuten und die ESI-MS Signale [MH]⁺ der erhaltenen *tert*-Butyl *N*-[x-(9-acridinylamino)alkyl]carbamate zeigt *Tabelle 9*. Es konnten gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden. Ausnahmen bilden dabei in erwarteter Weise die Verbindungen mit den Kettenlängen 10 und 12.

Kettenlänge	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
Verbindung	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101
Ausbeute	87%	96%	84%	80%	91%	83%	82%	92%	62%	65%
[MH] ⁺	338	352	366	380	394	408	422	436	450	478

Tabelle 9 Ausbeuten und ESI-MS Daten der *tert*-Butyl *N*-[x-(9-acridinylamino)alkyl]carbamate **92 - 101**.

Die UV-Spektren der Verbindungen **92 – 101** in Methanol zeigen die maximale Absorption bei $\lambda = 283 \text{ nm}$ ($\log \varepsilon = 4.8$). In den IR-Spektren findet man als charakteristische Banden neben der C=O-Bande bei 1685 cm^{-1} , C=C-Valenzschwingungen des Aromaten bei 1590 cm^{-1} und 1560 cm^{-1} , sowie die Signale für die *tert*-Butylgruppe bei 1390 cm^{-1} und 1365 cm^{-1} .



Gruppe	δ - $^1\text{H-NMR}$	δ - $^{13}\text{C-NMR}$
C=O	–	156
Quart. ^tBu	–	79
$\text{CH}_2(1')$	4.1 – 3.9	49
$\text{CH}_2(\text{X}')$	3.6 – 3.1	40.5
CH_3 ^tBu	1.4	28.4

Tabelle 10 Typische chemische Verschiebungen in den NMR-Spektren der *tert*-Butyl *N*-[*x*-(9-acridinylamino)alkyl]carbamate **92** – **101**.

Wie aus *Tabelle 10* zu erkennen ist, verändern sich die chemischen Verschiebungen der Atome der Seitenkette nicht wesentlich im Vergleich zu **82** – **91**. Ausgenommen werden muss dabei natürlich $\text{CH}_2(1')$, da am benachbarten Stickstoffatom substituiert und somit aus einem primären Amin ein sekundäres Arylamin wurde. Dabei ist auffällig, dass, obwohl die meisten Signale innerhalb der homologen Reihe unverändert bleiben, $\text{CH}_2(\text{X}')$ von der Kettenlänge beeinflusst wird. So verändert sich die chemische Verschiebung der Protonen im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum kontinuierlich von 3.60 ppm (**92**) zu 3.05 ppm (**96**). Dieser Effekt ist mit der Entfernung zum zweiten Stickstoffatom der Kette zu erklären, welches $\text{CH}_2(\text{X}')$ bis zur Kettenlänge 5 beeinflusst.

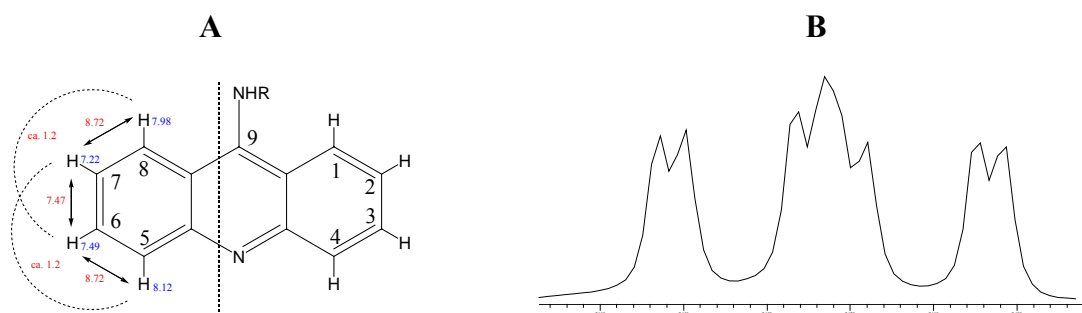


Abbildung 37 $^1\text{H-NMR}$ unsubstituierter Acridine. A) Chemische Verschiebung (blau) und Kopplungskonstanten (rot); B) Aufspaltung des Signals für H-C(3,6)

Abbildung 37 erläutert das typische $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der unsubstituierten 9-Aminoacridinylverbindungen am Beispiel **99**. Aufgrund der Spiegelsymmetrie des

Acridinchromophors findet man 4 verschiedene Signale mit der Intensität 2H (*Abbildung 37A*, S. 52). Diese zeigen zwei verschiedene Aufspaltungsmuster: (i) Die Signale der Protonen H-C(1,8) und H-C(4,5) bilden Dubletts ($^3J_{H,H} = 8.72$ Hz) und (ii) die Signale der Protonen H-C(2,7) und H-C(3,6) zeigen eine komplexe Aufspaltung (*Abbildung 37B*, S. 52). Diese ist durch ein Kopplungsmuster nach *ddd* zu erklären, nach welchem zwei *ortho* $^3J_{H,H}$ -Kopplungen (8.72 Hz, 7.47 Hz) und eine schwache *meta* $^4J_{H,H}$ -Kopplung vorliegen. Obwohl letztere in *Abbildung 37B* gut zuerkennen ist, ist sie in der Mehrzahl der Spektren schlecht ablesbar, und die entsprechende Kopplung der Protonen H-C(1,8) und H-C(4,5) wird unter den verwendeten Messbedingungen grundsätzlich nicht gefunden. Daher wurde in der Regel auf die Angabe verzichtet und das Signal als *dd* eingestuft. Derartige Aufspaltungen wurden auch bei substituierten Acridinderivaten gefunden und analog behandelt.

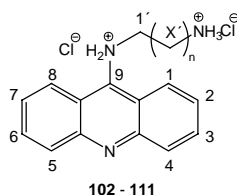
Als zweiter Schritt wurde die *Boc*-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen abgespalten. Dies erfolgte in der Regel durch Aufnahme in MeOH und anschließender Zugabe 10%iger wässriger HCl. Unter Umständen konnte es dabei zum Ausfällen der Hydrochloride der Edukte oder zu einer sehr langsamen Umsetzung (20% / 24 h) kommen. In diesen Fällen wurde das Entschützen durch die Zugabe von Trifluoressigsäure und leichtes Erwärmen (35 °C) erreicht. Als problematisch kann sich bei diesen Bedingungen die Bildung von Acridon erweisen, welche zum Teil zu empfindlichen Ausbeuteverlusten führen kann. Da dieses Nebenprodukt im Sauren schlecht wasserlöslich ist, wurde nach dem Entfernen des MeOH in Wasser aufgenommen und filtriert. Mit Hilfe geeigneter Bedingungen konnten die N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride in sehr guten bis ausgezeichneten Ausbeuten erhalten werden (*Tabelle 11*).

Kettenlänge	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
Verbindung	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111
Ausbeute	97%	96%	95%	96%	97%	97%	93%	97%	98%	97%
[MH] ⁺	238	252	266	280	294	308	322	336	350	378

Tabelle 11 Ausbeuten und ESI-MS Daten der N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride **102 - 111**.

Im IR ist erwarteter Weise das Verschwinden der charakteristischen Schwingungen sowohl der *tert*-Butylgruppe, als auch der Carbonylbande zu verzeichnen. Dafür findet man bei 1590 cm⁻¹ die (N-H)-Deformationsschwingung für primäre Ammoniumsalze. Unverändert

bleibt das UV-Spektrum, in welchem bei $\lambda = 283 \text{ nm}$ ($\log \varepsilon = 4.8$) die höchste Absorption zu finden ist.



Gruppe	$\delta - {}^1\text{H-NMR}$	$\delta - {}^{13}\text{C-NMR}$
$\text{CH}_2(1')$	3.7 – 3.4	49
$\text{CH}_2(X')$	3.4 – 2.9	40

Tabelle 12 Typische chemische Verschiebungen in den NMR-Spektren der N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride **102 – 111**.

Wie aus *Tabelle 12* zu erkennen ist, ergeben sich durch das Entschützen kaum Veränderungen für die NMR-Signale der Seitenkette. Auch die CH-Gruppen des Acridinrings bleiben in Bezug auf das Aufspaltungsmuster der Signale unverändert, jedoch kommt es aufgrund der Protonierung zu Veränderungen der chemischen Verschiebungen und zu einer veränderten Abfolge der Signale. So werden unter anderem die Protonen die Gruppe H-C(1,8) bei Verbindung **104** bei $\delta = 7.16 \text{ ppm}$ gefunden.

Ein immer wieder auftretendes Problem mit Acridinen bei sauren pH-Werten ist die Tautomerie zwischen der Acridin- und der Acridonstruktur^[5] (*Abbildung 38*).

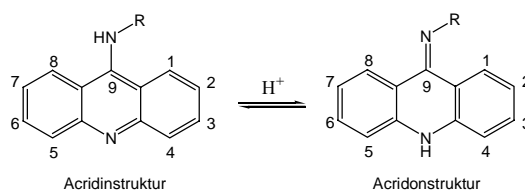
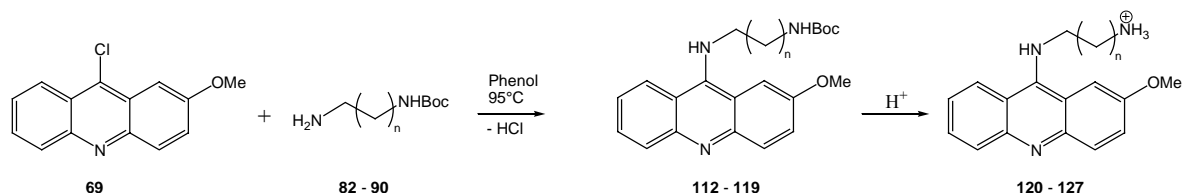


Abbildung 38 Tautomerie Acridin- – Acridonstruktur.

Die Protonen scheinen dabei zwei verschiedene Einflüsse auszuüben: (i) Sie verschieben das Gleichgewicht zu einem erhöhten Anteil Acridon und (ii) wird durch sie die Reaktion beschleunigt. Problematisch ist dieser dynamische Prozess insbesondere für die Aufnahmen von ${}^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren. Da die beiden Grenzstrukturen unterschiedliche chemische Verschiebungen aufweisen, kommt es zu einer starken Verbreiterung und Abschwächung von Signalen, so dass zum Teil nur 4 anstatt 7 aromatische Kohlenstoffe gefunden werden können. Isoliert man jedoch das freie Amin durch Extraktion aus basischen Bedingungen, werden alle für die Acridinstruktur charakteristischen Signale gefunden.

3.1.2.2 Synthesen der N^1 -[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride

In Analogie zu den Synthesen der Verbindungen **102** – **111** wurden die N^1 -[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride in zwei Stufen aus 9-Chlor-2-methoxyacridin (**69**) und den *tert*-Butyl *N*-(x-aminoalkyl)carbamaten (**82** – **90**) dargestellt.



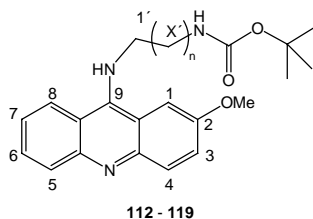
Reaktion 9 Synthese der N^1 -[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride.

Die erste Umsetzung erfolgte wiederum in flüssigem Phenol bei 95 °C. *Tabelle 13* zeigt eine Übersicht über die erzielten Ausbeuten und die erhaltenen ESI-MS Daten. Neben dem hier aufgeführten Signal $[MH]^+$ konnte bei allen *Boc*-geschützten Verbindungen (auch mit anderem Substitutionsmuster) ein deutliches Signal für $[(M-^i\text{Buten})H]^+$ (ca. 60%) und einigen Verbindungen auch ein schwaches Signal für $[(M-\text{Boc})H]^+$ (ca. 5%) gefunden werden. Das ist bemerkenswert, da man bei der Verwendung des ESI-MS Verfahrens normalerweise keine Fragmentierungen erwartet. Es ist anzunehmen, dass es sich hierbei um einen thermischen Abbau der *Boc*-Schutzgruppe handelt.

Kettenlänge	2	3	4	5	6	7	8	10
Verbindung	112	113	114	115	116	117	118	119
Ausbeute	97%	77%	79%	89%	65%	79%	26%	52%
$[MH]^+$	368	382	396	410	424	438	452	480

Tabelle 13 Ausbeuten und ESI-MS Daten der *tert*-Butyl *N*-{x-[9-(2-methoxyacridinyl)amino]alkyl} carbamate **112** - **119**.

Die Auswertung der spektroskopischen Ergebnisse der Verbindungen **112** – **119** zeigt vergleichbare Ergebnisse wie für **92** – **101**. So findet man im UV-Spektrum bei $\lambda = 280$ nm ($\log \epsilon = 4.6$) die höchste Absorption. Im IR-Spektrum können wiederum bei 1391 cm^{-1} und 1366 cm^{-1} Banden für die *tert*-Butylgruppe und bei 1690 cm^{-1} – 1710 cm^{-1} die Carbonylbande der *Boc*-Schutzgruppe gefunden werden. Charakteristisch für die 2-Methoxyacridine ist ein Signal bei 1247 cm^{-1} , welches durch die (C-O)-Valenzschwingung in Arylalkylethern erklärt werden kann.



Gruppe	δ - $^1\text{H-NMR}$	δ - $^{13}\text{C-NMR}$
C=O	–	156
Quart. ^tBu	–	79
OCH ₃	3.95	56
CH ₂ (1')	4.2 – 3.8	49 – 51
CH ₂ (X')	3.7 – 3.1	40
CH ₃ ^tBu	1.4	28.5

Table 14 Typische chemische Verschiebungen in den NMR-Spektren der *tert*-Butyl *N*-{*x*-[9-(2-methoxyacridinyl)amino]alkyl} carbamate **112** – **119**.

Die erhaltenen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren zeigen keine wesentlichen Veränderungen in den chemischen Verschiebungen der Seitenkettenatome im Vergleich zu den unsubstituierten Acridinverbindungen **92** – **101** (Table 14). Die neu hinzukommende Methoxygruppe findet man im Protonenspektrum als Singulett bei $\delta = 3.95$ ppm und im ^{13}C -NMR-Spektrum bei $\delta = 56$ ppm. Durch die Substitution an der Position 2 wird die Spiegelsymmetrie des Aromaten aufgehoben, und es wurde daher eine erhöhte Anzahl von aromatischen Signalen im Vergleich zu **92** – **101** gefunden. Typische chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten sind am Beispiel von **115** in Abbildung 39 dargestellt.

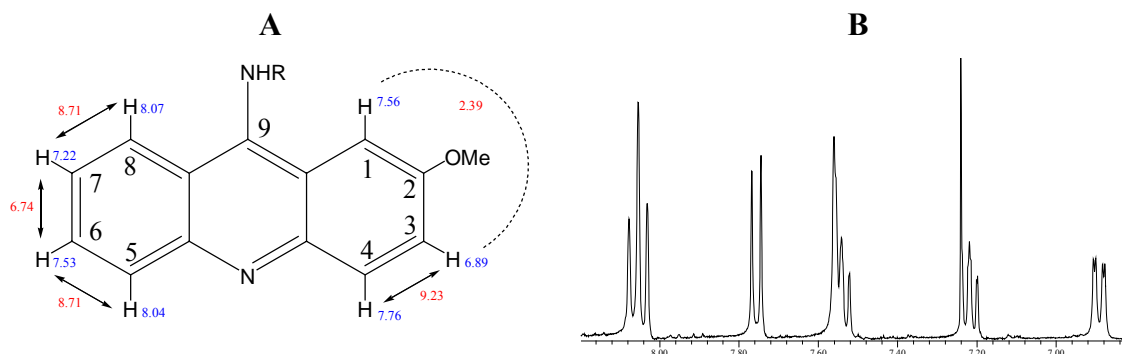


Abbildung 39 $^1\text{H-NMR}$ 2-methoxy-substituierter Acridine. A) Chemische Verschiebung (blau) und Kopplungskonstanten (rot); B) NMR-Spektrum der aromatischen Protonen

Interessanterweise wurden für die Protonen H-C(5) – H-C(8) keine *meta*-Kopplungen gefunden. In einigen Verbindungen fielen zudem die Signale der Protonen H-C(5) und H-C(8) aufeinander. Im ¹³C-NMR-Spektrum wurden normalerweise 13 Signale (6 x quart.; 7 x CH) für das aromatische System gefunden. Eventuelle Abweichungen können auf das zufällige Aufeinanderfallen zweier Signale zurückgeführt werden.

Als zweiter Schritt wurde wiederum die Schutzgruppe abgespalten. Die Umsetzungen erfolgten analog der in 3.1.2.1 für **102** – **111** beschriebenen Bedingungen. Wie *Tabelle 15* zeigt, konnten die *N*¹-[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride ebenso in sehr guten bis ausgezeichneten Ausbeuten erhalten werden.

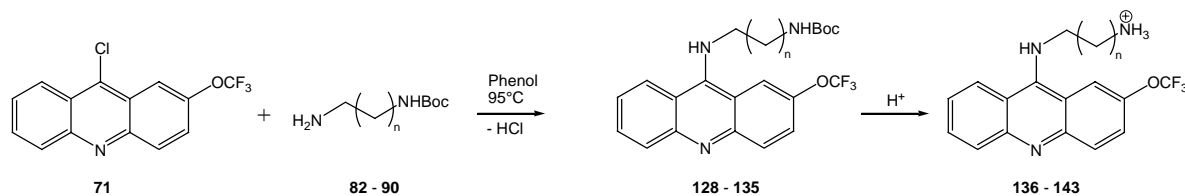
Kettenlänge	2	3	4	5	6	7	8	10
Verbindung	120	121	122	123	124	125	126	127
Ausbeute	94%	97%	96%	98%	96%	98%	97%	95%
[MH] ⁺	268	282	296	310	324	338	352	380

Tabelle 15 Ausbeuten und ESI-MS Daten der *N*¹-[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride **120** - **127**.

Die analytischen Daten entsprechen den erwarteten Ergebnissen. So konnte, wie für die unsubstituierten Acridinderivate, im IR das Verschwinden der für die *Boc*-Schutzgruppe charakteristischen Signale festgestellt werden. Im ¹H-NMR-Spektrum werden neben dem Signal für die Methoxygruppe bei $\delta = 3.7$ ppm, die Peaks für CH₂(1') bei $\delta = 4.2 - 3.7$ ppm und CH₂(X') bei $\delta = 3.3 - 2.9$ ppm gefunden. Die aromatischen Signale verändern in Abhängigkeit der Protonierung ihre chemische Verschiebung gegenüber der basischen geschützten Form, jedoch ändert sich erwartungsgemäß das Kopplungsmuster und somit die Signalaufspaltung nicht. Eine Ausnahme hiervon zeigen die Protonen H-C(1) und H-C(3), welche unter den Messbedingungen keine *meta*-Kopplung mehr zeigen. Im ¹³C-NMR-Spektrum wurden die den Verbindungen **102** – **111** analogen Signale gefunden. Die Methoxygruppe wird hier durch ein Signal bei $\delta = 56$ ppm charakterisiert. Die Tautomerie im sauren Milieu ist auch für einige ¹³C-NMR-Spektren der *N*¹-[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride problematisch.

3.1.2.3 Synthesen der N^1 -{9-[2-(Trifluormethoxy)acridinyl]}-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride

Analog der in 3.1.2.1 und 3.1.2.2 beschriebenen Umsetzungen, wurden die Verbindungen **136 – 143** in zwei Stufen aus 9-Chlor-2-(trifluormethoxy)acridin (**71**) und den *tert*-Butyl *N*-(x-aminoalkyl)carbamaten **82 – 90** dargestellt (*Reaktion 10*).



Reaktion 10 Synthese der N^1 -{9-[2-(Trifluormethoxy)acridinyl]}-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride

Die Ausbeuten und ESI-MS Daten beider Stufen sind in *Tabelle 16* dargestellt. Die Ausbeuten der *tert*-Butyl *N*-{x-[9-(2-trifluormethoxyacridinyl)amino]alkyl}carbamate lagen dabei deutlich niedriger als bei den vergleichbaren Verbindungen. Eine Ursache hierfür stellt die geringere Stabilität des zugehörigen 9-Chlor-2-(trifluormethoxy)acridins (**71**) dar, welches sich während der Reaktion sehr leicht in das entsprechende Acridon umwandelt.

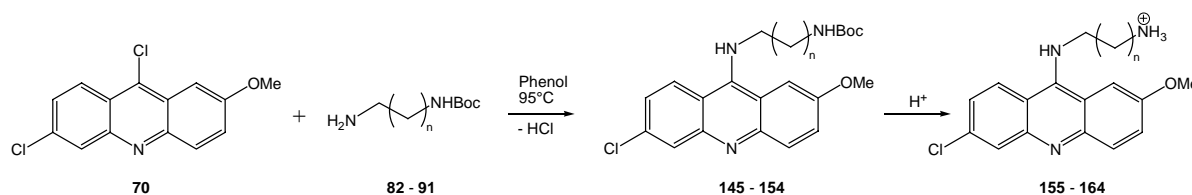
Kettenlänge	2	3	4	5	6	7	8	10
Verbindung	128	129	130	131	132	133	134	135
Ausbeute	52%	42%	69%	68%	39%	48%	61%	22%
[MH] ⁺	422	436	450	464	478	492	506	534
Verbindung	136	137	138	139	140	141	142	143
Ausbeute	98%	94%	99%	98%	98%	97%	92%	80%
[MH] ⁺	322	336	350	364	378	392	406	434

Tabelle 16 Ausbeuten und ESI-MS Daten der Verbindungen **128 – 135** und **136 – 143**.

Die spektroskopischen Daten ähneln in wesentlichen Teilen denen der in beiden vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Verbindungen. Neu hinzu kommen die NMR-Signale der Trifluormethoxygruppe. Diese gibt im ¹⁹F-NMR-Spektrum ein Singulett bei $\delta = -58 - -60$ ppm. Im ¹³C-NMR-Spektrum wird ein quartäres Kohlenstoffsignal mit Quadruplettaufspaltung bei $\delta = 120$ ppm ($^1J_{C,F} = 257$ Hz) gefunden. Die C-F-Valenzschwingung zeigt im IR-Spektrum eine starke Bande bei 1260 cm^{-1} . Die NMR-Signale für die CH₂-Gruppen der Seitenkette wurden wie in den Verbindungen aus den Abschnitten 3.1.2.1 und 3.1.2.2 gefunden. Aufgrund der gleichen Position der Substitution am Acridinring, wurde ein Kopplungsmuster analog zu *Abbildung 39* gefunden.

3.1.2.4 Synthesen der N^1 -[9-(6-Chlor-2-methoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride

Da viele bekannte bioaktive Verbindungen wie zum Beispiel Quinacrin (**246**) auf 6-Chlor-2-methoxyacridin als Chromophor basieren, wurden die N^1 -[9-(6-Chlor-2-methoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (**70**) und den Verbindungen **82** – **91** dargestellt. Die zweistufige Synthese wurde dabei analog der in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Verbindungen durchgeführt (*Reaktion 11*).



Reaktion 11 Synthese der N^1 -[9-(6-Chlor-2-methoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride.

Die erzielten Ausbeuten sind in *Tabelle 17* zusammengestellt. Im ESI-MS ist das typische Isotopenmuster für Verbindungen mit einem Chloratom zu erkennen. Neben dem aufgeführten Peak $[M(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$ mit der Intensität 100%, findet man den um 2 erhöhten Peak $[M(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$ mit einer Intensität von ca. 33%.

Kettenlänge	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
Verbindung	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154
Ausbeute	19%	80%	55%	85%	51%	56%	49%	48%	61%	26%
$[M(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$	402	416	430	444	458	472	486	500	514	542
Verbindung	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164
Ausbeute	94%	97%	96%	93%	98%	95%	96%	95%	98%	97%
$[M(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$	302	316	330	344	358	372	386	400	414	442

Tabelle 17 Ausbeuten und ESI-MS Daten der Verbindungen **145** – **154** und **155** – **164**.

Neben den für die *Boc*-geschützten Verbindungen typischen Signalen erkennt man im IR-Spektrum der Verbindungen **145** – **154** eine für Aryl-Halogen-Bindungen (C-Cl) charakteristische Bande bei 1032 cm^{-1} sowie die für Aryl-Alkyl-Ether typische (C-O)-Valenzschwingung bei 1247 cm^{-1} . Die UV-Spektren zeigen eine maximale Absorption bei $\lambda = 283 - 295\text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4.6$). Das Muster der Signale der aromatischen Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist durch die beiden Substituenten in den Positionen 2 und 6 gekennzeichnet (*Abbildung 40*; am Beispiel von **149**).

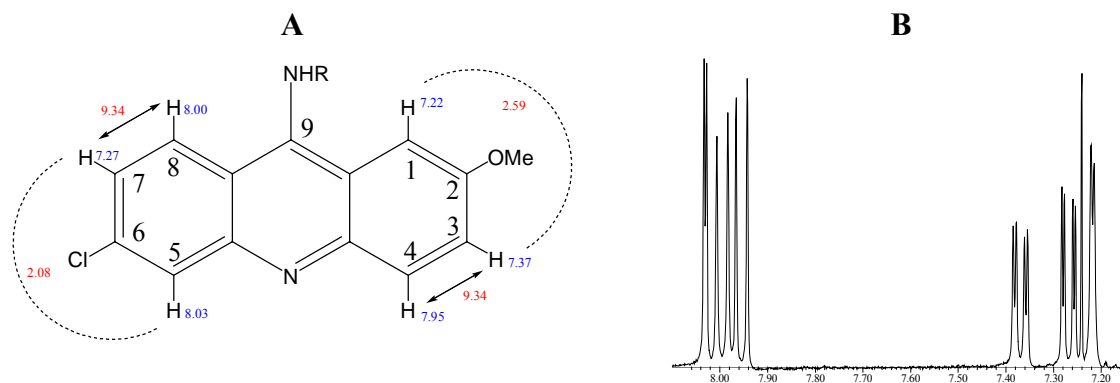


Abbildung 40 ¹H-NMR 6-chlor-2-methoxy-substituierter Acridine. A) Chemische Verschiebung (blau) und Kopplungskonstanten (rot); B) NMR-Spektrum der aromatischen Protonen

3.1.3 Thermische Abspaltung der *Boc*-Schutzgruppe

Aufgrund der Schwierigkeiten, welche bei der sauer-katalysierten Abspaltung der Schutzgruppe einiger *boc*-geschützter Verbindungen auftraten (vgl. 3.1.2.1, S.53), wurde versucht, einen alternativen Reaktionsweg zu finden. Aufbauend auf dem beobachteten thermischen Abbau der Schutzgruppe während der Messungen im ESI-MS und auf den bekannten thermischen Abspaltungen von *boc*-Schutzgruppen bei aromatischen Polymeren^[171], wurde an einer Modellverbindung eine thermogravimetrische Analyse durchgeführt*.

Die daraus gewonnenen Ergebnisse zeigten, dass ein Abbau auch an aliphatischen Aminen zu erwarten ist. Eine analoge Reaktion ist mit nichtaromatischen Aminen nur einmal beschrieben worden^[172], wobei jedoch geschützte sekundäre Amine verwendet wurden.

Abbildung 41 zeigt ein typisches Ergebnis eines solchen Thermogravimetrie-Experiments am Beispiel von **146** (2-OMe, 6-Cl; Kettenlänge 4). Es werden der Masseverlust, die Ableitung des Masseverlusts nach der Zeit (Zersetzungsgeschwindigkeit) sowie die DSC-Daten dargestellt. Man erkennt hierbei deutlich, dass eine mehrstufige Zersetzungsreaktion vorliegt. Zunächst wird für einen ersten Schritt bei ca. 240 °C ein Masseverlust von 32 % gefunden. Dies entspricht dem Verlust der *boc*-Schutzgruppe (M = 100 g/mol), welche ca. 24 % der Masse von **146** (M = 416) ausmacht. Die Differenz kann mit der Schwierigkeit bei der Bestimmung des Endpunktes der Abspaltung erklärt werden. Bei ca. 290 °C kommt es in einem zweiten Schritt zum Verlust der 1,4-Diaminobutyl-Kette (M = 89 g/mol).

* Besonderer Dank gilt hierfür Dr. Th. Müller, sowie Th. Brezesinski welcher die ersten thermogravimetrischen Untersuchungen im Rahmen seiner Diplomarbeit über die Synthese unsubstituierter FENTON-Verbindungen durchführte.

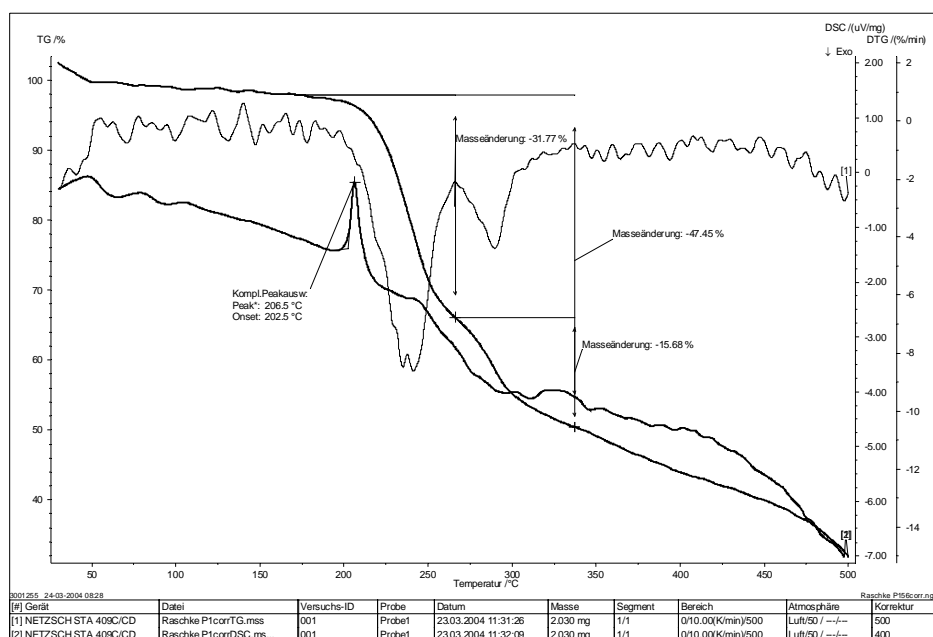


Abbildung 41 Kombinierte Darstellung der DSC- und der Thermogravimetrie-Daten von 146.

Für diese Zersetzung wurde ein Massenverlust von 16 % gefunden (theoretisch: 21 %). Auch hier wurde somit zunächst eine Abweichung gefunden, jedoch ist für beide Schritte ein theoretischer Masseverlust von 45 % zu erwarten. Dieser Wert konnte experimentell sehr gut bestätigt werden (47 %) und unterstützt die vorgeschlagenen Zersetzungsreaktionen. Leider konnte aus den parallel aufgenommenen DSC-Daten keine zusätzlichen Informationen über die Zersetzung gewonnen werden, jedoch wurde der Schmelzpunkt bei 206°C gefunden.

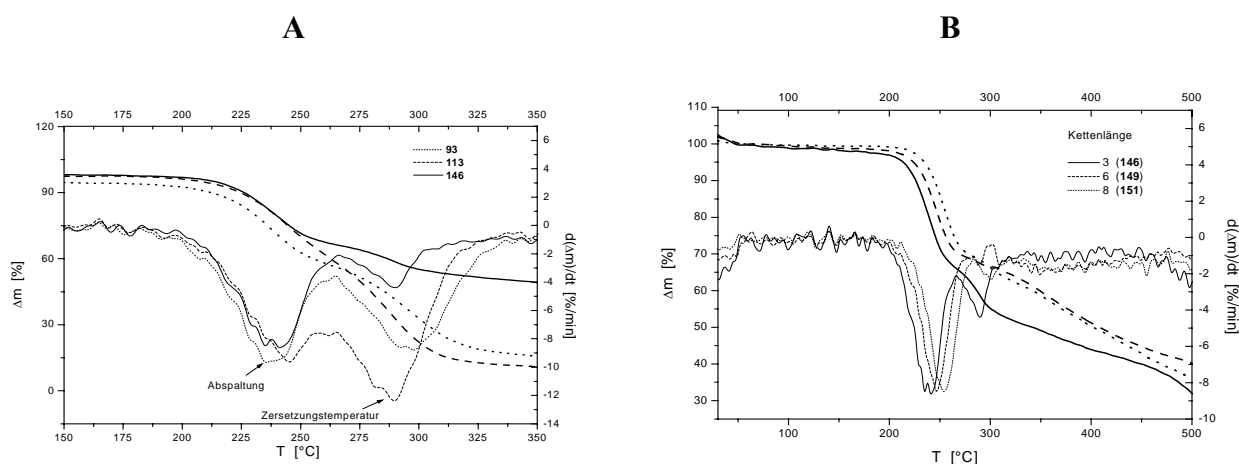


Abbildung 42 Abhängigkeit der thermischen Abspaltungsreaktionen von den Substituenten am Acridinring (A) und der Kettenlänge (B).

Um diese Ergebnisse verallgemeinern zu können, wurde die Abhängigkeit des Abbaus von den Substituenten am Acridinring und von der Kettenlänge untersucht* (*Abbildung 42*, S. 61). Aus dem Vergleich der Verbindungen **93**, **113** und **146** erkennt man, dass die Zersetzung nicht von den Substituenten beeinflusst wird (A). Eine Änderung der Kettenlänge hingegen führt zu Abweichungen im Abspaltungsverhalten. So kann man aus *Abbildung 42B* erkennen, dass sich die Temperatur der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe verändert und dass bei längeren Ketten keine weitere Reaktion gefunden wird. Dies ist insbesondere für die Anwendung zur gezielten Abspaltung der Schutzgruppe interessant, um weniger Nebenprodukte zu erhalten.

Abschließend wurde versucht 1 g **146** gezielt thermisch zu zersetzen und das Abbauprodukt zu isolieren. Hierfür wurde die Probe für 10 min in einem 20 ml Rundkolben bei 200 °C im Ölbad erhitzt. Anschließend wurde in Chlorform aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und extrahiert. Die wässrige Phase wurde anschließend im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Die Charakterisierung der auf diese Weise erhaltenen Verbindung zeigte wesentliche Übereinstimmungen mit **156**, jedoch wurden auch erhebliche Mengen Nebenprodukte gefunden. Dies macht eine weitere Aufarbeitung notwendig.

Es konnte somit gezeigt werden, dass die Schutzgruppe der *tert*-Butyl *N*-[x-(9-acridinylamino)alkyl]carbamate thermisch abgespalten werden kann. Diese Abspaltung ist unabhängig von den Substituenten, wird aber von der Kettenlänge der Verbindungen beeinflusst. Die Umsetzung dieses Prinzips erfordert jedoch neben den thermogravimetrischen Daten zusätzliche Untersuchungen zur Zersetzungstemperatur und -dauer, um die entstehenden Nebenprodukte zurückzudrängen und es gegenüber der sauerkatalysierten Reaktion attraktiv zu machen.

* Die vollständigen Daten aller getesteter Verbindungen finden sich als Anhang auf der beiliegenden CD-Rom.

3.2 Synthesen der EDTA-Monointerkalatoren (Grundstruktur A)

3.2.1 Synthese EDTA-Triethylester

MPE, als Modellsubstanz für die Verbindungen der Grundstruktur A, wurde von HERTZBERG und DERVAN auf zwei verschiedenen Wegen erhalten^[68,66] (vgl. *Abbildung 24*, S. 34). Da bei der Umsetzung mit EDTA eine Reihe von Nebenprodukten (Mehrfachinterkalatoren) zu erwarten ist, erfolgte die Synthese der FENTON-aktiven Monoacridinverbindungen über zwei Stufen aus den in 3.1 beschriebenen N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloriden und EDTA-Triethylester (**166**).

Es wurde daher zunächst durch säurekatalysierte Veresterung EDTA-Tetraethylester (**165**) hergestellt. Dies gelang mit 70% Ausbeute durch die Umsetzung von EDTA mit Ethanol und katalytischen Mengen Schwefelsäure. Die analytischen Daten von **165** sind durch die hohe Symmetrie der Verbindung gekennzeichnet. So findet man in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum jeweils nur vier bzw. fünf verschiedene Signale (2 x Ethylester, 2 x EDTA-Grundgerüst, 1 x C=O). Im IR-Spektrum wurde bei 1736 cm^{-1} die Carbonylbande der Esterfunktionen gefunden.

Für die Darstellung des EDTA-Triethylesters (**166**) sind in der Literatur ausgehend von EDTA-Tetraethylester (**165**) zwei verschiedene Wege beschrieben worden (vgl. 1.5.3, S. 34). Aufgrund der einfachen Methode und der zu erwartenden hohen Selektivität, wurde die enzymatische Verseifung mit PLE durchgeführt. Wesentlich für die korrekte Durchführung der Reaktion ist hierbei die Kontrolle des pH-Wertes der Lösung. Hierfür wurden zwei verschiedene Methoden mit vergleichbaren Ergebnissen (Ausbeute: 70% - 80%) angewandt: (i) Die elektronische Kontrolle des pH-Werts mit automatischer Zugabe von NaOH-Lösung und (ii) die Verwendung eines Hydrogenphosphat-Puffers (pH = 8). Das Abspalten einer Estergruppe führt zur Aufhebung der Symmetrie der Verbindung. Die sich daraus ergebenden ^1H -NMR-Signale sind in *Abbildung 43* gezeigt.

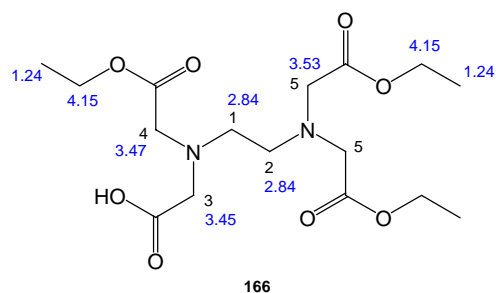
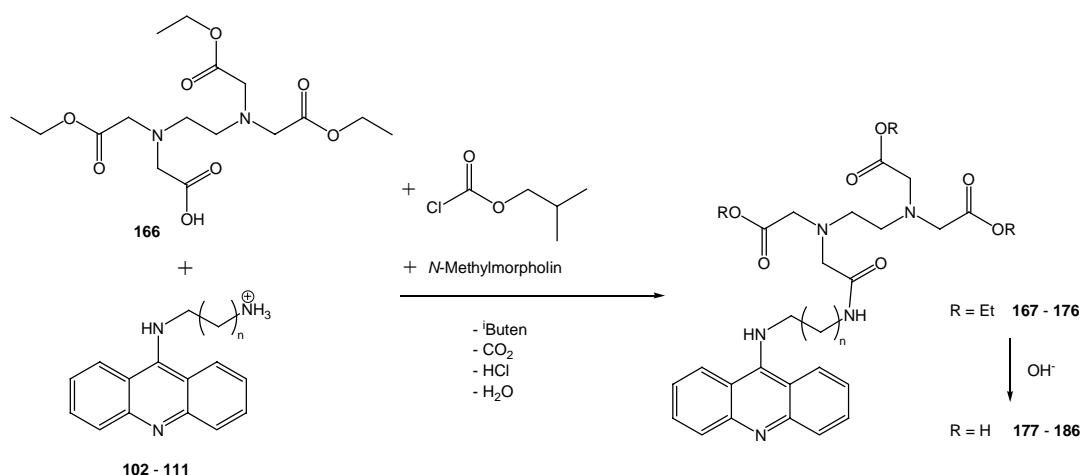


Abbildung 43 Chemische Verschiebungen im ^1H -NMR-Spektrum von **166**.

Noch deutlicher kommt der Verlust der Symmetrie im ^{13}C -NMR-Spektrum zum Ausdruck. Hier unterscheiden sich C(1) und C(2) ($\delta = 52.5$ ppm und 51.7 ppm) und es werden zwei verschiedene Signale für die $\text{CH}_2(\text{Et})$ -Gruppen der Ester gefunden.

3.2.2 Synthesen unsubstituierter EDTA-Monointerkalatoren

Für die Synthese der unsubstituierten EDTA-Monointerkalatoren wurden die N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride **102** – **111** mit EDTA-Triethylester (**166**) umgesetzt und das entstandene Produkt mit wässriger Natronlauge verseift (*Reaktion 12*).



Reaktion 12 Synthese der unsubstituierten EDTA-Monointerkalatoren.

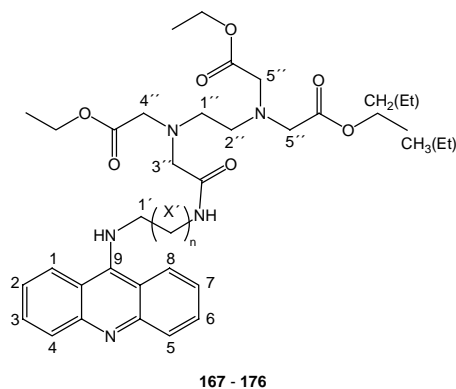
Während der ersten Stufe erfolgte dabei zunächst, durch die Reaktion des EDTA-Triethylesters (**166**) mit Chlorameisensäureisobutylester, die Bildung eines gemischten Anhydrids. Diese stellt eine Aktivierung der Carbonsäure dar, wodurch die eigentliche Reaktion mit dem Amin erst ermöglicht wird. Als Base wurde *N*-Methylmorpholin verwendet, welches sowohl das Hydrochlorid neutralisieren als auch das in der Reaktion entstehende HCl abfangen muss.

Kettenlänge	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
Verbindung	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176
Ausbeute	36%	47%	43%	52%	45%	42%	42%	39%	40%	48%
$[\text{MH}]^+$	596	610	624	638	652	666	680	694	708	736

Tabelle 18 Ausbeuten und ESI-MS Daten der Acridin-EDTA-Triethylester **167** – **176**.

Mit dieser Methode konnten die Acridin-EDTA-Triethylester (**167** – **176**) mit zufriedenstellenden Ausbeuten dargestellt werden (*Tabelle 18*).

Im UV-Spektrum der Triethylester **167** – **176** kann bei $\lambda = 281 \text{ nm}$ ($\log \varepsilon = 4.7$) die maximale Absorption gefunden werden. In den IR-Spektren findet man bei 1738 cm^{-1} und bei 1667 cm^{-1} starke Banden für die Ester- und die Amid-Carbonylvalenzschwingungen.



Gruppe	δ - $^1\text{H-NMR}$	δ - $^{13}\text{C-NMR}$
C=O (3x) ^{a)}	–	171.3, 171.1, 170.9
CH ₂ (Et) (2x)	4.05	60.6, 60.5
CH ₂ (1')	4.1 – 3.8	50
CH ₂ (X')	3.7 – 3.1	39
CH ₂ (1'',2'') (2x)	2.8	53.0, 52.2
CH ₂ (3'',4'') (2x)	3.4, 3.3	58, 56
CH ₂ (5'')	3.46	54.8
CH ₃ (Et)	1.18	14

Tabelle 19 Typische chemische Verschiebungen in den NMR-Spektren der Acridin-EDTA-Triethylester **167** – **176**. a) Anzahl unterschiedlicher Gruppen.

Wie aus *Tabelle 19* deutlich wird, wurden in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen **167** – **176** sowohl die Signale des EDTA-Triethylesters, als auch der Acridinverbindungen **102** – **111** gefunden. Nicht eindeutig kann hierbei zwischen den Gruppen CH₂(1'') und CH₂(2'') sowie CH₂(3'') und CH₂(4'') unterschieden werden*. In beiden Fällen wurden zwei ^{13}C -Signale gefunden. Im ^1H -NMR-Spektrum findet man für CH₂(1'',2'') ein Multiplett, welches in seiner Signalform zwischen einem breiten Singulett und zwei getrennten Multipliketts variiert. Für CH₂(4'',5'') werden zwei Singulett gefunden. Es ist jedoch nicht möglich aus den Spektren abzuleiten, welche Peaks welcher Gruppe

* Es wurde im experimentellen Teil eine Zuordnung vorgenommen, um die Übersichtlichkeit der Auswertungen zu gewährleisten. Die Zuordnung erfolgte einheitlich, ist aber aufgrund der Spektren nicht eindeutig!

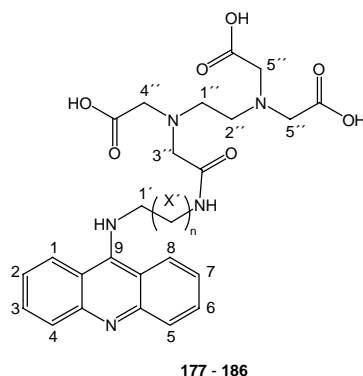
zugeordnet werden müssen. Die Signale der aromatischen Protonen sind vergleichbar mit denen der *Boc*-geschützten Verbindungen **92** – **101** (vgl. *Abbildung 37*, S. 52). In den ESI-MS-Spektren wurden wiederum hauptsächlich die $[MH]^+$ -Signale gefunden (*Tabelle 19*). Um abschließend zu den freien Carbonsäuren der Grundstruktur A zu gelangen, wurden die Acridin-EDTA-Triethylester **167** – **176** basisch verseift. Obwohl diese Reaktion mit sehr guten Ausbeuten verläuft, ergeben sich Schwierigkeiten mit der Aufarbeitung der erhaltenen Verbindungen. Da mit einem Überschuss NaOH verseift werden muss, kommt es bei der Neutralisation zur Bildung von NaCl. Die Abtrennung des Salzes erweist sich jedoch als kompliziert, da die Carbonsäuren **177** – **186** nur in MeOH und Wasser gut löslich sind. Zum Abtrennen des Salzes ist MeOH geeignet, jedoch kommt es sehr leicht zur Bildung von Methylestern. Diese wurden bei der Verwendung von Methanol *immer* im ESI-MS-Spektrum nachgewiesen und bereiteten zum Teil auch bei der Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren (in CD_3OD) Schwierigkeiten. Für das Abtrennen des Salzes durch dialytische Verfahren, ist die molare Masse der Verbindungen nicht hoch genug. Da jedoch aus den Arbeiten von HERTZBERG und DERVAN^[68,66] hervorgeht, dass NaCl die FENTON-Reaktivität nicht beeinflusst, wurde auf eine Abtrennung des Salzes verzichtet. Unter der Voraussetzung einer mit 95% Ausbeute verlaufenden Verseifung, können die in *Tabelle 20* aufgeführten NaCl Anteile berechnet werden.

Kettenlänge	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
Verbindung	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186
Anteil NaCl	29%	28%	24%	24%	29%	23%	23%	22%	26%	29%
$[M-H]^-$	510	524	538	552	566	580	594	608	622	650

Tabelle 20 NaCl Anteile und ESI-MS Daten der unsubstituierten EDTA-Monointerkalatoren **177** - **186**.

In den UV-Spektren der Verbindungen findet sich die maximale Absorption bei $\lambda = 284$ nm ($\log \epsilon = 4.6$). Im IR-Spektrum wurden anstelle der Ester-Carbonylbanden der Verbindungen **167** – **176**, die Signale der antisymmetrischen Valenzschwingung der Carboxylat-Ionen bei 1590 cm^{-1} als starke Banden gefunden.

In *Tabelle 21* (S. 67) sind die Ergebnisse der NMR-Spektren zusammengefasst. Es wird deutlich, dass sich die Monointerkalatoren **177** – **186** von den Triethylestern **167** – **176** ableiten.



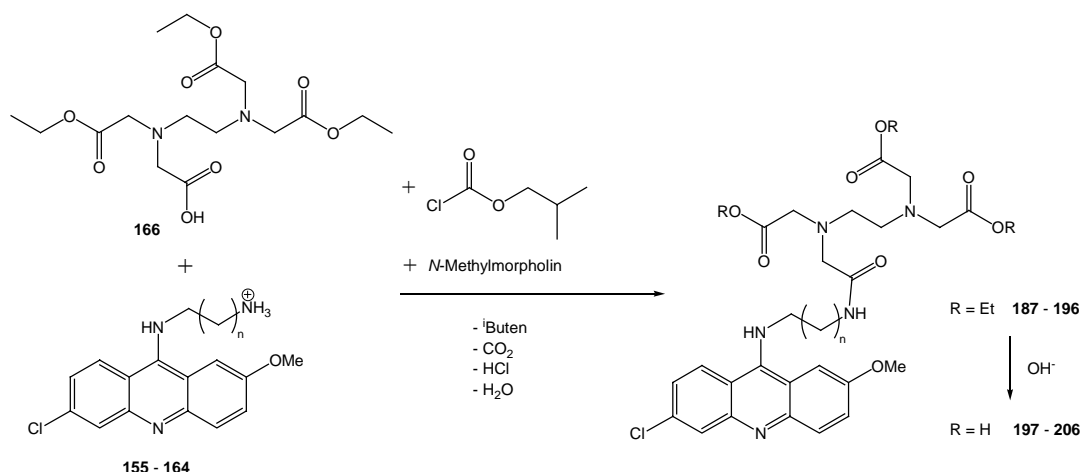
Gruppe	δ - $^1\text{H-NMR}$	δ - $^{13}\text{C-NMR}$
C=O (3x) ^{a)}	–	179, 174
CH ₂ (1')	3.5 – 3.2	48
CH ₂ (X')	3.3 – 3.1	39
CH ₂ (1'',2'') (2x) ^{a)}	2.8 – 2.5	52.9, 51.7
CH ₂ (3'',4'') (2x) ^{a)}	3.1, 3.0	58.8, 58.2
CH ₂ (5'')	3.1	58.3

Tabelle 21 Typische chemische Verschiebungen in den NMR-Spektren der unsubstituierten EDTA-Monointerkalatoren **177 – 186**. a) Anzahl unterschiedlicher Gruppen.

Deutliche Veränderungen ergeben sich erwartungsgemäß für CH₂(4'') und CH₂(5''), da sie sich in der α -Position der Ester- bzw. Carbonsäurefunktion befinden. Obwohl theoretisch drei verschiedene Carbonylsignale im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum gefunden werden sollten, fallen zwei Signale (wahrscheinlich die der Carbonsäuren) aufeinander. Auch bei den Verbindungen **177 – 186** können die Kopplungen des aromatische Systems in Analogie zu den Verbindungen **92 – 101** betrachtet werden. Die chemischen Verschiebungen im Protonenspektrum sind jedoch vom pH-Wert abhängig und es kann somit zum Vertauschen der Abfolge der einzelnen Signale kommen. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum sind (auch hierbei in Abhängigkeit des pH-Werts der Lösung) die schon in 3.1.2.1 beschriebenen Tautomerie-Effekte zu beobachten.

3.2.3 Synthesen 6-Chlor-2-methoxy-substituierter EDTA-Monointerkalatoren

Eine zweite Reihe FENTON-aktiver EDTA-Monointerkalatoren wurde in Analogie zu den Verbindungen **177 – 186** in zwei Stufen, ausgehend von EDTA-Triethylester (**166**) und den 6-Chlor-2-methoxy-substituierten Hydrochloriden **155 – 164**, synthetisiert. Dabei wurde wiederum zunächst mit Hilfe von Ameisensäureisobutylester die Amidbindung geknüpft und anschließend die Ester mit wässriger NaOH verseift (*Reaktion 13*, S. 68).



Reaktion 13 Synthese der 6-Chlor-2-methoxy-substituierten EDTA-Monointerkalatoren.

Wie aus *Tabelle 22* zu entnehmen ist, erfolgte die Synthese der 6-Chlor-2-methoxyacridin-EDTA-Triethylester mit zufriedenstellenden bis guten Ausbeuten. Eine mögliche Ursache für die Ausbeuteverluste bei der Amidsynthese, könnte im Reaktionswasser zu suchen sein. Da unter basischen Bedingungen gearbeitet wurde, entspricht ein Äquivalent freiwerdenden Wassers, einem Äquivalent Hydroxydionen. Diese können zur teilweisen basischen Verseifung der entstehenden Triethylester führen. Die so entstehenden Nebenprodukte werden bei der anschließenden Aufarbeitung abgetrennt und senken somit die Ausbeute.

Kettenlänge	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
Verbindung	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196
Ausbeute	60%	42%	79%	58%	71%	43%	56%	65%	76%	47%
$[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$	660	674	688	702	716	730	744	758	772	736

Tabelle 22 Ausbeuten und ESI-MS Daten der 6-Chlor-2-methoxy-substituierten Acridin-EDTA-Triethylester **187 – 196**.

Die Analytik der Verbindungen weist große Ähnlichkeiten mit den Verbindungen **167 – 176** auf. Dies gilt insbesondere für die Signale der Atome, welche sich von der Diaminseitenkette und dem EDTA-Triethylester ableiten. Wichtige Unterschiede sind aufgrund des substituierten aromatischen Systems zu finden. Hierbei ist das Kopplungsmuster den Boc-geschützten Verbindungen **145 – 154** ähnlich (vgl. *Abbildung 40*, S. 60). Die Signale der Methoxygruppe wurden im Protonen-NMR bei 3.9 ppm und in den ^{13}C -NMR-Spektren bei 55.8 ppm gefunden. Da in den Verbindungen ein Chlorsubstituent vorhanden ist, findet man im ESI-MS-Spektrum das zugehörige Isotopenmuster für $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$ (100%) und $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$ (ca. 34%).

In einem zweiten Schritt wurden die Acridin-EDTA-Triethylester **187** – **196** mit wässriger NaOH verseift. Das in 3.2.2 beschriebene Problem mit der Abtrennung des NaCl trat auch bei diesen Reaktionen auf. Daher ist in *Tabelle 23* wiederum der NaCl-Anteil an der Gesamtmasse angegeben.

Kettenlänge	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
Verbindung	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206
Anteil NaCl	43%	42%	42%	41%	40%	43%	40%	39%	39%	38%
$[M(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$	574	588	602	616	630 ^{a)}	644 ^{a)}	658	672 ^{a)}	686	714

Tabelle 23 NaCl Anteile und ESI-MS Daten der 6-Chlor-2-methoxy-substituierten EDTA-Monointerkalatoren **197** – **206**. a) $[M(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$ intensivstes Signal.

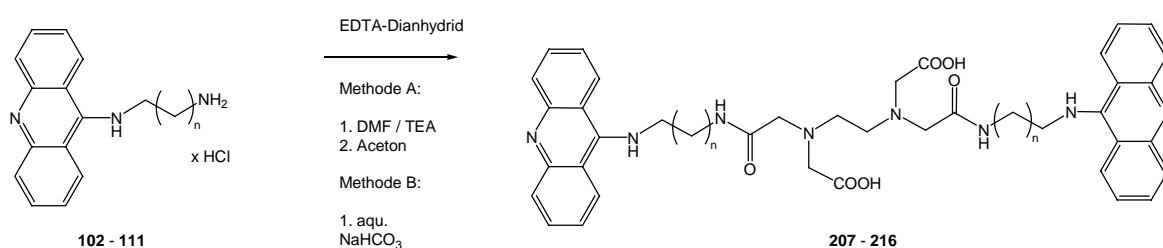
Die erhaltenen EDTA-Monointerkalatoren **197** – **206** zeigen im UV-Spektrum eine maximale Absorption bei $\lambda = 286$ nm ($\log \varepsilon = 4.5$). Im IR-Spektrum ist eine starke Bande bei 1590 cm^{-1} für die Carboxylationen charakteristisch. Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sind im nicht-aromatischen Bereich mit denen der unsubstituierten Analoga **177** – **186** (vgl. *Tabelle 21*, S. 67) nahezu identisch. Die Methoxygruppe findet man wiederum bei 3.7 ppm (^1H -NMR) und 55.5 ppm (^{13}C -NMR). Im ESI-MS-Spektrum findet man neben den in *Tabelle 23* aufgeführten protonierten Spezies, auch verschiedene Na^+ -Addukte.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Fenton-aktiven Monointerkalatoren der Grundstruktur A, durch eine zweistufige Umsetzung aus EDTA-Triethylester (**166**) und den in 3.1.2 dargestellten substituierten N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloriden synthetisiert werden können.

3.3 Synthesen der EDTA-Bisinterkalatoren (Grundstruktur B)

3.3.1 Synthesen unsubstituierter EDTA-Bisinterkalatoren

Verbindungen mit zwei Chromophoren sind unter bestimmten Bedingungen zur Bisinterkalation fähig. Da diese mit einer deutlich höheren Stabilität des DNA-Interkalator-Komplexes verbunden ist, sollten Bisacridinverbindungen der Grundstruktur B (vgl. *Abbildung 20*, S. 30) eine hohe Aktivität zeigen. Die Acridin-EDTA-Bisinterkalatoren können in einfacher Weise durch die Umsetzung von EDTA-Dianhydrid mit den in 3.1.2 beschriebenen N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloriden (**102** – **111**) dargestellt werden (vgl. *Abbildung 36*, S. 48).



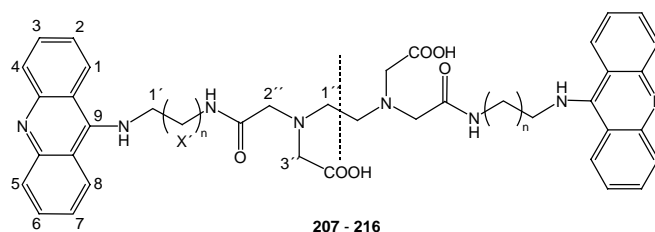
Reaktion 14 Synthese der unsubstituierten EDTA-Bisinterkalatoren **207** – **216**.

Diese Reaktion wurde unter zwei verschiedenen Bedingungen durchgeführt (*Reaktion 14*). Bei der Methode A wurde das Hydrochlorid in Gegenwart von Triethylamin (TEA) in DMF gelöst. Nach 30 min erfolgte die Zugabe des EDTA-Dianhydrids und das Reaktionsgemisch wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Am Ende der Reaktion wurde Aceton zugegeben und das daraufhin ausfallende Produkt abgesaugt und gewaschen. Bei Methode B wurde das Hydrochlorid in gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gelöst und anschließend das Anhydrid zugegeben. Nach einem Tag ist die Reaktion beendet, und das unter diesen Bedingungen unlösliche Produkt kann abgesaugt und gewaschen werden.

Kettenlänge	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
Verbindung	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216
Methode	A	B	B	B	B	B	A	A	A	A
Anteil NaCl	38%	77%	65%	72%	66%	46%	44%	36%	43%	48%
[MH] ⁺	731	759	787	815 ^{a)}	843	871	899	927 ^{b)}	955	1011 ^{a)}

Tabelle 24 Methoden, Ausbeuten und ESI-MS Daten der unsubstituierten EDTA-Bisinterkalatoren **207** - **216**. a) intensivster Peak [MH₂]²⁺ (408, 506); b) intensivster Peak [MHK]²⁺ (483).

Wie *Tabelle 24* zeigt, konnten die Verbindungen **207 - 216** mit ausreichenden bis guten Ausbeuten dargestellt werden. In den UV-Spektren wird die maximale Absorption bei $\lambda = 284 \text{ nm}$ ($\log \varepsilon = 4.9$) gefunden. In den IR-Spektren sind die Banden bei 1635 cm^{-1} und 1535 cm^{-1} für Amid I (C=O-Valenzschwingung) und Amid II (N-H-Bendingschwingung) charakteristisch. Die ESI-MS Daten zeigen neben den $[\text{MH}]^+$, teilweise eine Vielzahl durch Na^+ , K^+ - und H^+ -Assoziationen entstandene Ionen unterschiedlicher Intensität. Sowohl für die MS-Spektren als auch insbesondere für die NMR-Spektren, ist wiederum der pH-Wert von großer Bedeutung. Mit dem Ziel möglichst einheitliche Aufnahmebedingungen für die verschiedenen Verbindungen zu haben, wurden die Substanzen vor der Aufnahme der Spektren mit wässriger 10%iger HCl gewaschen. Für die Atome der Seitenketten sowie der vom EDTA-ableitbaren Gruppen ergeben sich die in *Tabelle 25* aufgeführten chemischen Verschiebungen.



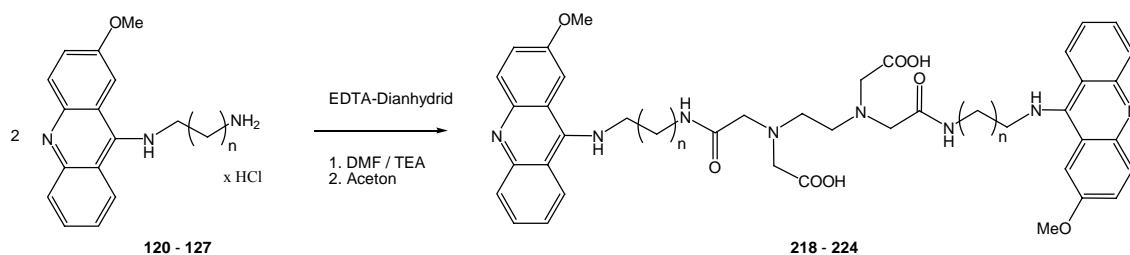
Gruppe	$\delta - {}^1\text{H-NMR}$	$\delta - {}^{13}\text{C-NMR}$
C=O (2x) ^{a)}	–	179, 174
CH ₂ (1')	4.1 – 4.0	51
CH ₂ (X')	3.5 – 3.2	40
CH ₂ (1'')	3.4 – 2.7	55 – 53
CH ₂ (2'',3'') (2x)	3.9 – 3.2 ^{b)}	58, 56

Tabelle 25 Typische chemische Verschiebungen in den NMR-Spektren der unsubstituierten EDTA-Bisinterkalatoren **207 – 216**. a) Anzahl unterschiedlicher Gruppen; b) Signale in den jeweiligen Spektren unterschiedlich verschoben; Abstand jeweils ca. 0.1 – 0.2 ppm.

Es wird deutlich, dass sich **207 – 216** hierbei analog zu den Monointerkalatoren und den Hydrochloriden verhalten. Durch die Symmetrie im EDTA- und im Acridinbereich ergeben sich im Protonen-Spektrum 4 aromatische und 5 aliphatische Signale mit der Intensität 4H, sowie die der Kettenlänge entsprechende Anzahl CH₂-Gruppensignale. Das Kopplungsmuster des Acridinrings entspricht dabei wiederum *Abbildung 37* (S. 52).

3.3.2 Synthesen 2-Methoxy-substituierter EDTA-Bisinterkalatoren

Unter Verwendung der in 3.1.2.2 beschriebenen N^1 -[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride (**120 – 127**), wurden die 2-Methoxy-substituierten EDTA-Bisinterkalatoren **217 – 224** dargestellt. Die Umsetzung erfolgte dabei in Analogie zur Methode A der unsubstituierten Verbindungen (*Reaktion 15*). Im Anschluss an das Ausfällen mit Aceton, wurden die Substanzen durch Chromatographie (Kieselgel; MeOH / AcCN / NH₃, 70/25/5) gereinigt.



Reaktion 15 Synthese der 2-Methoxy-substituierten EDTA-Bisinterkalatoren **217 – 224**.

Die Ausbeuten der Verbindungen sind im allgemeinen schlecht. Die Ursache hierfür liegt in der mehrstufigen Aufarbeitung. Wenn, wie zum Beispiel bei **218**, auf die Säulenchromatographie verzichtet werden konnte, wurden vergleichsweise gute Ausbeuten erzielt (*Tabelle 26*).

Kettenlänge	2	3	4	5	6	7	8	10
Verbindung	217	218	219	220	221	222	223	224
Ausbeute	16%	73%	17%	27%	17%	34%	32%	18%
ESI-MS	791 ^{a)}	410 ^{b)}	885 ^{c)}	458 ^{d)}	472 ^{d)}	485 ^{d)}	499 ^{d)}	509 ^{b)}

Tabelle 26 Ausbeuten und ESI-MS Daten der 2-Methoxy-substituierten EDTA-Bisinterkalatoren **217 – 224**. Intensivster MS-Peak: a) [MH]⁺; b) [MH₂]²⁺; c) [MK]⁺; d) [MHK]²⁺;

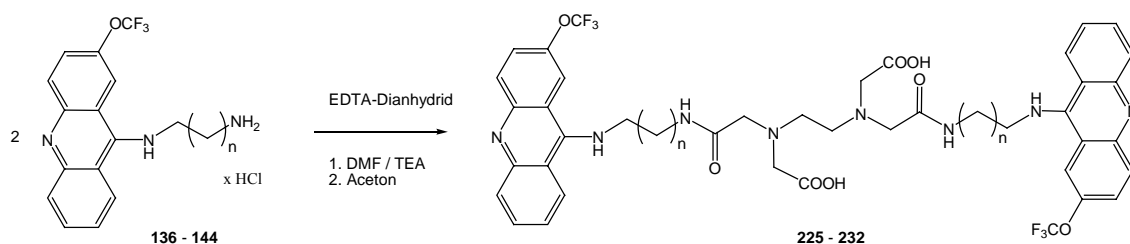
Die ESI-MS-Spektren zeigen ein differenziertes Bild. Bei den Verbindungen **220 – 223** ist das Signal für [MHK]²⁺ der intensivste Peak. Bei den anderen Bisinterkalatoren können jedoch auch Spezies wie [MH]⁺, [MH₂]²⁺ und [MK]⁺ gefunden werden (*Tabelle 26*). Die jeweiligen Intensitäten sind von der Art und dem pH-Wert der Aufarbeitung, sowie den Messbedingungen abhängig. Deutlich einheitlicher zeigen sich die Verbindungen bei der Messung der negativen Ionen. Hier werden insbesondere [M-H]⁻ und [M-H₂]²⁻ gefunden.

Als unerwartet schwierig gestaltete sich die Aufnahme der NMR-Spektren. Wurden die Verbindungen wie bei den anderen EDTA-Verbindungen üblich, als Hydrochloride in deuteriertem Methanol oder Wasser vermessen, zeigten sich eine Vielzahl schwer

interpretierbarer Peaks. Dieser Effekt trat besonders in den ^1H -NMR-Spektren auf. Mögliche Ursachen können Protonierungen an unterschiedlichen Stickstoffatomen, die Ausbildung von Moleküldimeren, Stapel-, sowie Salzeffekte sein. Versuche mit unterschiedlichen Lösungsmitteln und pH-Werten zeigten, dass bei der Verwendung organischer, polarer Lösungsmittel und stark saurem pH-Wert, die Qualität der Spektren deutlich verbessert werden kann. Für die Aufnahme der meisten Spektren wurde daher $\text{DMSO-}D_6 / D_2SO_4$ (100 / 0.5) verwendet. Die erhaltenen chemischen Verschiebungen sind gut mit den in *Tabelle 25* (S. 71) für **207** – **216** angegebenen Werten vergleichbar. Analog zu den anderen Verbindungen mit dem 2-Methoxyacridin-Chromophor wurde das Signal für die Methoxygruppe bei $\delta = 3.9$ ppm (^1H) und $\delta = 56$ ppm (^{13}C) gefunden. Das Kopplungsmuster des Aromaten sollte auch bei den EDTA-Bisinterkalatoren der *Abbildung 39* (S. 56) entsprechen. Aufgrund der oben angeführten Effekte sind die Signale jedoch häufig sehr breit und fallen zum Teil aufeinander, so dass die Aufspaltungen meist nicht bestimmt werden konnten. Im IR-Spektrum zeigen die Verbindungen **217** – **224** charakteristische Banden für Amid I bei 1635 cm^{-1} und Alkyl(Aryl)Ether bei 1250 cm^{-1} . Die maximale Absorption im UV-Spektrum liegt bei $\lambda = 280\text{ nm}$ ($\log \varepsilon = 4.8$).

3.3.3 Synthesen 2-Trifluormethoxy-substituierter EDTA-Bisinterkalatoren

Die 2-Trifluormethoxy-substituierten EDTA-Bisinterkalatoren der Grundstruktur B wurden analog zu den Verbindungen **217** – **224** aus 3.3.2 dargestellt^[217]. Dazu wurden die N^1 -{9-[2-(Trifluormethoxy)acridinyl]}-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride **136** – **144** mit EDTA-Dianhydrid in DMF umgesetzt und anschließend durch Säulenchromatographie gereinigt.



Reaktion 16 Synthese der 2-Trifluormethoxy-substituierten EDTA-Bisinterkalatoren **225** – **232**.

Die erzielten Ausbeuten der Verbindungen **225** – **232** lagen hierbei im niedrigen Bereich (*Tabelle 27*, S. 74). Neben den schon aufgeführten Problemen bei der Aufarbeitung könnte eine weitere Möglichkeit hierfür die schlechte Löslichkeit der ersten Reaktionsstufe sein. Dieses „Monoanhydrid“ wird bei der Aufarbeitung hydrolysiert und abgetrennt.

Kettenlänge	2	3	4	5	6	7	8	10
Verbindung	225	226	227	228	229	230	231	232
Ausbeute	23%	43%	12%	16%	24%	13%	12%	8%
[MHK] ²⁺	469	483	497	511	525	539	553	581

Tabelle 27 Ausbeuten und ESI-MS Daten der 2-Trifluormethoxy-substituierten EDTA-Bisinterkalatoren **225 – 232**.

Außerdem konnten die Bisacridin-Produkte der in *Abbildung 44* dargestellten Nebenreaktion bei der Säulenchromatographie nachgewiesen werden. Diese unter basischen Bedingungen stattfindende Substitution ist unter anderem auch mit NH₃ möglich, so dass bei der Verwendung ammoniakalischer Laufmittel immer das korrespondierende Aminoacridin als Nebenprodukt auftritt. Daher musste insbesondere beim Einengen der Lösungsmittel auf Temperaturen unter 30 °C geachtet werden.

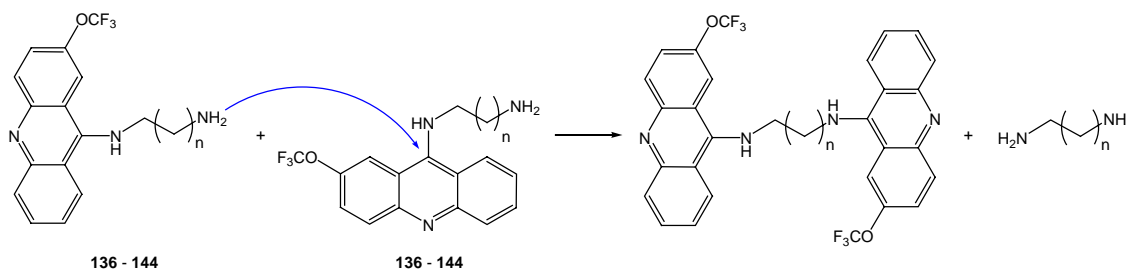


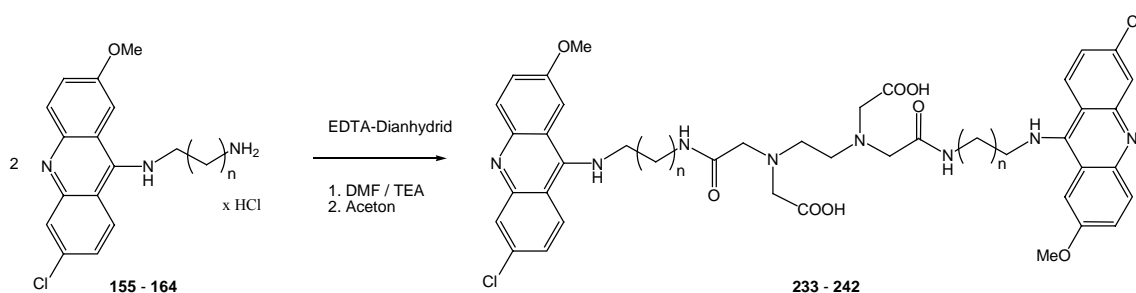
Abbildung 44 Nebenreaktion bei der Synthese der Bisinterkalatoren unter basischen Bedingungen.

Die Analytik der 2-trifluormethoxy-substituierten EDTA-Bisinterkalatoren entspricht im wesentlichen den in den vorangegangenen Kapiteln besprochenen Verbindungen. So ist im UV-Spektrum die höchste Absorption bei $\lambda = 280$ nm ($\log \epsilon = 4.9$) zu finden. Da bei der Aufnahme der NMR-Spektren ebenfalls Probleme auftraten, wurde auch für **225 – 232** DMSO-D₆ / D₂SO₄ als Lösungsmittel verwendet. Charakteristisch für die Trifluormethoxyacridine ist ein quartäres Kohlenstoffsignal, welches als Quatruplett bei $\delta = 120$ ppm ($^1J_{C,F} = 257$ Hz) im ¹³C-NMR erscheint und ein Singulett bei $\delta = -57.7$ ppm im ¹⁹F-NMR. Im ¹H-NMR werden im aromatischen Bereich Signale mit einem Gesamtintegral entsprechend 14* Protonen gefunden. Eine genaue Zuordnung ist wiederum durch die breite der Peaks sowie Überlagerungen oft nicht möglich. Im aliphatischen Bereich der Spektren findet sich unter anderem das Signal des Ethylendiamins CH₂(1'') bei $\delta = 3.5 - 3.2$ ppm.

* entsprechend 7 je Aromat

3.3.4 Synthesen 6-Chlor-2-methoxy-substituierter EDTA-Bisinterkalatoren

Als letzte Serie FENTON-aktiver Verbindungen wurden EDTA-Bisinterkalatoren der Grundstruktur B mit 6-Chlor-2-methoxyacridin als Chromophor dargestellt. Die Synthesen erfolgten wiederum durch Umsetzung der Hydrochloride **155** – **164** mit EDTA-Dianhydrid in DMF. Anschließend wurden die Dimeren **233** – **242** mit Aceton ausgefällt, kurz mit kaltem MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet (*Reaktion 17*).



Reaktion 17 Synthese der 6-Chlor-2-methoxy-substituierten EDTA-Bisinterkalatoren **233** – **242**.

Wie aus *Tabelle 28* zu erkennen ist, konnten im Allgemeinen bessere Ausbeuten als bei den vergleichbaren Verbindungen der vorangegangenen Kapitel erzielt werden. Das kann mit der Aufarbeitung ohne Säulenchromatographie, sowie der geringeren Löslichkeit der Verbindungen im DMF / Aceton-Gemisch erklärt werden. Des Weiteren war es nicht notwendig, nach dem Abbruch der Reaktion nicht reagiertes Anhydrid durch Zugabe von HCl zu zerstören. Dies weist darauf hin, dass die 6-Chlor-2-methoxy-substituierten Hydrochloride schneller und vollständiger reagieren.

Kettenlänge	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
Verbindung	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242
Ausbeuten	27%	52%	40%	55%	64%	52%	45%	63%	74%	46%
ESI-MS	861 ^{a)}	889 ^{a)}	917 ^{a)}	492 ^{b)}	971 ^{c)}	1000 ^{c)}	534 ^{b)}	1056 ^{c)}	1086 ^{a)}	571 ^{d)}

Tabelle 28 Ausbeuten und ESI-MS Daten der 6-Chlor-2-methoxy-substituierten EDTA-Bisinterkalatoren **233** – **242**. Intensivste Peaks: a) $[M(^{37}\text{Cl})(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$; b) $[\text{MHK}]^{2+}$; c) $[M(^{35}\text{Cl})(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$; d) $[\text{MH}_2]^{2+}$.

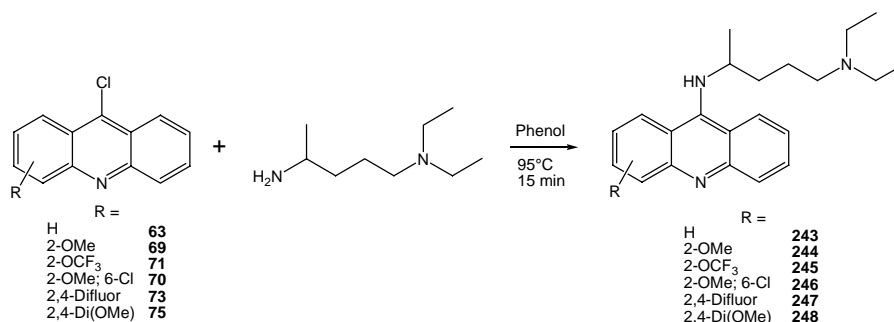
Bei diesen Verbindungen stellen sich die ESI-MS-Spektren interessant dar. Neben dem Isotopenmuster für zwei Chloratome, gibt es zusätzlich unterschiedliche einfach und mehrfach Ionisierungen mit H^+ , Na^+ und K^+ . Die jeweils intensivsten Peaks sind in *Tabelle 28* angegeben. Bei der Aufnahme der negativen Ionen werden im Gegensatz dazu, nur die einfach und doppelt deprotonierten Spezies mit dem für ein Chloratom typischen Isotopenmuster gefunden. Die maximale Absorption im UV-Spektrum lag bei $\lambda = 296 \text{ nm}$

($\log \varepsilon = 4.9$). Die NMR-Spektren sind wiederum sehr gut mit den anderen Reihen der EDTA-Bisinterkalatoren zu vergleichen (vgl. *Tabelle 25*, S. 71). So findet man zum Beispiel die Signale der beiden Gruppen $\text{CH}_2(2'',3'')$ im Protonenspektrum im Bereich von $\delta = 4.0 - 3.7$ ppm als zwei einzelne Singulets. Ihre ^{13}C -Signale liegen bei $\delta = 56$ ppm und $\delta = 53$ ppm. Eine genaue Zuordnung ist wiederum nicht möglich. Die Methoxygruppe wird bei $\delta = 3.98$ ppm und $\delta = 57$ ppm gefunden. Da die Aufnahme der NMR-Spektren hier nicht mit Problemen verbunden war, konnte CD_3OD als Lösungsmittel verwendet werden. Unter diesen Bedingungen ist der aromatische Bereich im ^1H -Spektrum gut aufgelöst und das Kopplungsmuster konnte in weitgehender Übereinstimmung mit *Abbildung 40* (S. 60) gefunden werden.

4 Synthesen antiprionen-aktiver Verbindungen

4.1 Synthesen der Quinacrinanaloga (Grundstruktur C)

Die Synthesen der Quinacrinanaloga erfolgten analog der Darstellung der *tert*-Butyl *N*-[*x*-(9-acridinylamino)alkyl]carbamate, durch Umsetzung des 9-Chloracridins mit *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,4-diaminopentanon in geschmolzenem Phenol (vgl. 2.1, *Abbildung 25*, S. 35).



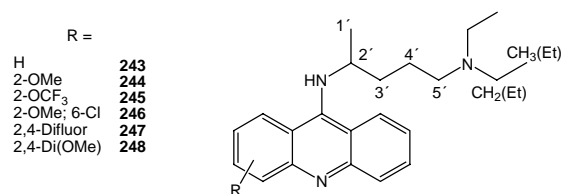
Reaktion 18 Synthesen der Quinacrinanaloga (Grundstruktur C) **243** - **248**.

Die Ausbeuten und ESI-MS Daten der Verbindungen **243** – **248** sind in *Tabelle 29* gezeigt. Im ESI-MS werden demnach $[MH]^+$ und $[MH_2]^{2+}$ als intensivste Peaks gefunden. Verbindung **246** (Quinacrin) zeigt zusätzlich das Isotopenmuster für ein Chloratom im Molekül.

Substituent R	H	2-OMe	2-OCF ₃	2-OMe; 6-Cl	2,4-Difluor	2,4-Di(OMe)
Verbindung	243	244	245	246	247	248
Ausbeuten	57%	49%	57%	63%	68%	39%
ESI-MS	169 ^{a)}	366 ^{b)}	420 ^{b)}	400 ^{b)}	187 ^{a)}	396 ^{b)}

Tabelle 29 Ausbeuten und ESI-MS Daten der Quinacrinanaloga (Grundstruktur C). Intensivster Peak: a) $[MH_2]^{2+}$; b) $[MH]^+$.

Die Quinacrinanaloga **243** – **248** werden als orangefarbene bis tiefrote viskose Öle erhalten. Sie haben in Abhängigkeit des verwendeten Acridins eine maximale Absorption im UV-Spektrum bei $\lambda = 280 - 287$ nm ($\log \epsilon = 4.7$). Die IR-Spektren zeigen kein einheitliches Bild, da für die Seitenkette keine gut charakterisierbaren Banden zu erwarten sind, und die Aromaten sich jeweils unterscheiden. Im Einzelnen können jedoch Zuordnungen für Substituenten getroffen werden. So findet sich zum Beispiel im IR-Spektrum von **245** bei 1258 cm^{-1} eine starke Bande für die C-F-Valenzschwingung.



Gruppe	δ - ¹ H-NMR	δ - ¹³ C-NMR
CH ₂ (1')	1.25	22.2
CH(2')	4.05	56.0
CH ₂ (3',4')	1.7 – 1.5	24.0, 37.0
CH ₂ (5')	2.35	52.7
CH ₂ (Et)	2.43	46.8
CH ₃ (Et)	0.93	11.5

Tabelle 30 Typische chemische Verschiebungen in den NMR-Spektren der Quinacrinanaloga **243** - **248**.

Die NMR-Daten der Seitenkette sind in *Tabelle 30* dargestellt. Hierbei ist insbesondere zu erwähnen, dass es sich um chirale Verbindungen handelt, welche als Racemat dargestellt wurden. Die NMR-Spektren sind komplex, daher können zwar die einzelnen Atomgruppen den Signalen im Protonen-NMR zugeordnet werden, eine Analyse des Kopplungsmusters ist jedoch nicht möglich. Die Signale für die Gruppen CH₂(3',4') fallen zudem im ¹H-NMR aufeinander, wohingegen sie sich im ¹³C-NMR deutlich unterscheiden. Für die beiden Gruppen der Ethylreste konnte eine Kopplungskonstante von ³J_{H,H} = 7.04 Hz gefunden werden. Die NMR-Spektren der Aromaten der Verbindungen **243** - **246** entsprechen in ihrem Kopplungsmuster den in 3.1.2 beschriebenen *tert*-Butyl *N*-[α -(9-acridinylamino)alkyl] carbamaten.

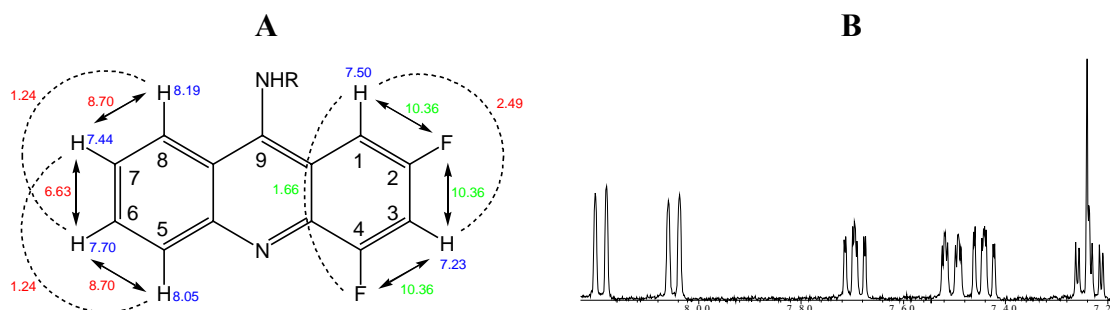


Abbildung 45 ¹H-NMR 2,4-Difluor-substituierter Acridine. A) Chemische Verschiebung (blau) und Kopplungskonstanten (H-H rot; H-F grün); B) NMR-Spektrum der aromatischen Protonen.

Neu hinzu kommen 2,4-Difluor- sowie 2,4-Dimethoxysubstituierte Acridine (**247** und **248**). *Abbildung 45* zeigt das Kopplungsmuster für **247**. Man erkennt, dass die *meta*-Kopplungen der Gruppen H-C(5-7) und H-C(6-8) wiederum nur bei den Protonen an der Position 6 und 7 erkennbar sind, wohingegen 8 und 5 nur als Dupletts ($^3J_{H,H} = 8.70$ Hz) auftreten. Die Protonen an den Positionen 1 und 3 sind durch die Kopplungen mit den Fluoratomen gekennzeichnet. Es wurden vicinale Kopplungen mit $^3J_{H,F} = 10.36$ Hz, sowie eine Kopplung mit $J_{H,F} = 1.66$ Hz gefunden, welche möglicherweise eine Fernkopplung über 5 Bindungen darstellt. Zusätzlich ergibt sich aus der *meta*-Position der Protonen zueinander eine Kopplung mit $^4J_{H,H} = 2.49$ Hz. Das ^{13}C -NMR der zum aromatischen System gehörenden Kohlenstoffatome ist durch die Vielzahl der möglichen C-F-Kopplungen geprägt. So spalten zum Beispiel die Kohlenstoffatome C(4) nach *dd* ($^1J_{C,F} = 263$ Hz, $^3J_{C,F} = 13.0$ Hz) und CH(3) nach *dd* ($^2J_{C,F} = 22.7$ Hz, $^2J_{C,F} = 22.3$ Hz) auf. Die beiden Fluorsubstituenten werden im ^{19}F -NMR als Multipletts bei $\delta = -115.1$ ppm und $\delta = -125.4$ ppm gefunden.

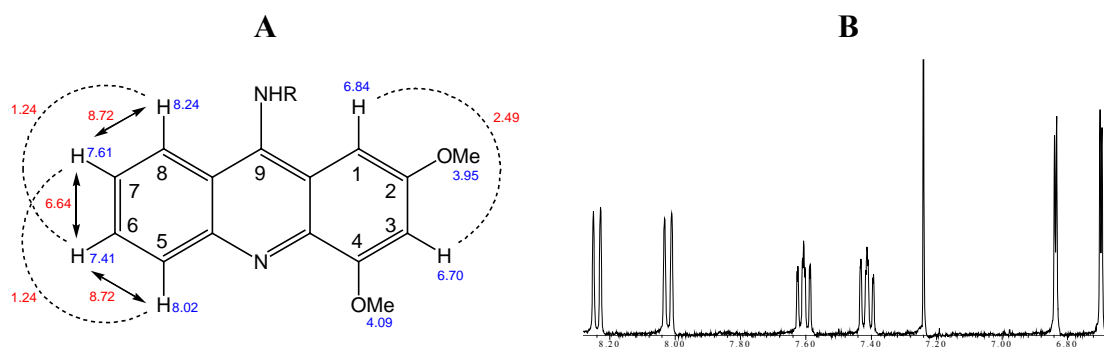


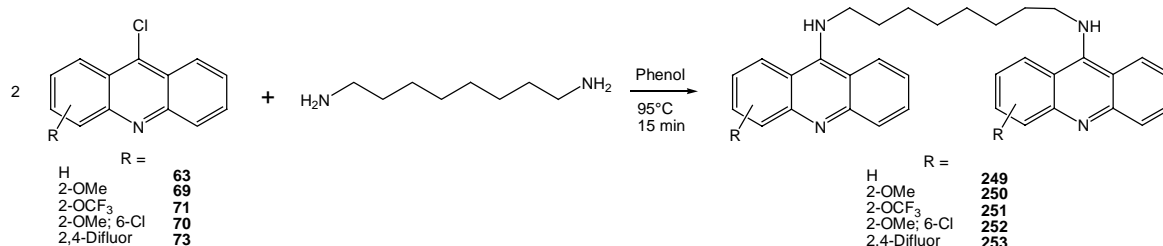
Abbildung 46 ^1H -NMR 2,4-dimethoxy-substituierter Acridine. A) Chemische Verschiebung (blau) und Kopplungskonstanten (rot); B) NMR-Spektrum der aromatischen Protonen.

Das ^1H -NMR der 2,4-dimethoxy-substituierten Acridine ist in *Abbildung 46* erläutert. Es sind drei Paare von Protonen zu finden. Diese umfassen jeweils die Wasserstoffatome an den Positionen 5-8, 6-7 und 1-3. Die Zuordnung der Paare zu den Signalen ist aufgrund der Kopplungsmuster eindeutig. Keine genaue Aussage kann hingegen zur Zuweisung innerhalb der Paare erfolgen. Die in *Abbildung 46A* gezeigte Variante, stellt daher nur eine der Möglichkeiten dar und dient der besseren Veranschaulichung der Kopplungsverhältnisse. Das gleiche trifft auf die Singulettssignale der Methoxygruppen zu. Ein Hinweis liefert hier jedoch der Vergleich mit **244**, in welchem die Methoxygruppe an Position 2 ebenfalls bei $\delta = 3.95$ ppm zu finden ist. Im ^{13}C -NMR finden sich die Signale der beiden Methylgruppen bei $\delta = 55.4$ ppm und $\delta = 55.6$ ppm.

4.2 Synthesen der Bisacridinverbindungen (Grundstruktur D)

4.2.1 Bisacridine mit 1,8-Diaminooctan Spacer

Aus den Arbeiten von PRUSINER et al. können verschiedene Spacer als wichtige Bestandteile aktiver Verbindungen abgeleitet werden. Im einfachsten Fall handelt es sich dabei um 1,8-Diaminooctan. Wie aus *Abbildung 25* (S. 35) ersichtlich ist, sollten die entsprechenden Bisacridinverbindungen in einfacher Weise aus den 9-Chloracridinen und 1,8-Diaminooctan darstellbar sein. Analog der in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Synthesen, wurde daher das Amin mit zwei Äquivalenten 9-Chloracridin in Phenol umgesetzt (*Reaktion 19*).



Reaktion 19 Synthesen der Bisacridine mit 1,8-Diaminooctan Spacer **249 - 253**.

Ein problematischer Punkt vieler Bisacridinverbindungen ist die sehr geringe Löslichkeit der Produkte. Diese bereitet sowohl bei der Synthese und Aufarbeitung als auch bei der Charakterisierung und den biologischen Tests der Verbindungen Schwierigkeiten. Eine Ursache dafür könnten Stapel-effekte zwischen den Molekülen sein. In manchen Fällen konnte durch die Bildung der Hydrochloride eine verbesserte Löslichkeit in MeOH erreicht werden. Häufig war jedoch nur eine geringe Menge Substanz in heißem (80 °C) oder nahezu siedendem DMSO löslich.

Substituent R	H	2-OMe	2-OCF ₃	2-OMe; 6-Cl	2,4-Difluor
Verbindung	249	250	251	252	253
Ausbeuten	32%	92%	10%	71%	37%
ESI-MS	250 ^{a)}	280 ^{a)}	667 ^{b)}	314 ^{a)}	571 ^{b)}

Tabelle 31 Ausbeuten und ESI-MS Daten der Bisacridine mit 1,8-Diaminooctan Spacer. Intensivster Peak: a) [MH₂]²⁺ b) [MH]⁺.

Das während der Darstellung der Verbindungen benutzte Phenol scheint durch Verunreinigungen die Löslichkeit stark zu beeinflussen. So wurde häufig beobachtet, dass man das Rohprodukt in MeOH / NH₃ (20:1) lösen kann, nach der anschließenden Reinigung mittels Säulenchromatographie, das saubere Produkt jedoch praktisch unlöslich ist. Aus

diesem Zusammenhang heraus, lassen sich die in *Tabelle 31* (S. 80) aufgeführten Ausbeuten erklären.

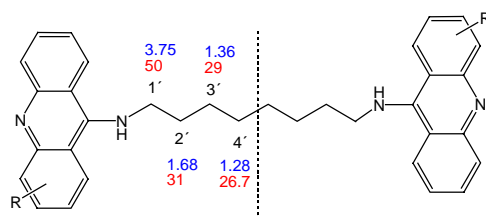
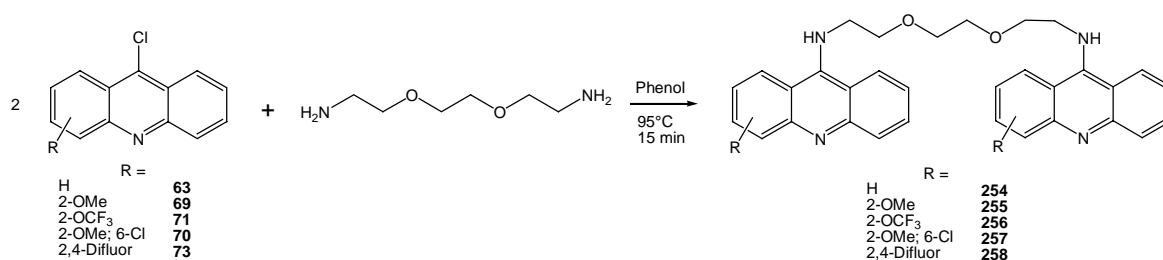


Abbildung 47 Typische chemische Verschiebungen in den NMR-Spektren der Bisacridinverbindungen **249 - 253** (blau ^1H -NMR; rot ^{13}C -NMR).

Die Abfolge der NMR-Signale der CH_2 -Gruppen des 1,8-Diaminooctan-Spacers ist in *Abbildung 47* dargestellt. Aufgrund der im Molekül vorhandenen Symmetrie, werden nur vier unterschiedliche Signale gefunden. Die Kopplungsmuster der Aromaten unterscheiden sich nicht von denen, der schon in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Acridine. Als charakteristische Signale konnten zudem beispielsweise das Singulett der Methoxygruppe von **250** bei $\delta = 3.95$ ppm (^1H -NMR) oder das Signal des quartären Kohlenstoffatoms der OCF_3 -Gruppe von **251** als Quadruplett bei $\delta = 120$ ppm ($^1J_{\text{C,F}} = 258$ Hz) gefunden werden. Verbindung **253** zeigt im ^{19}F -NMR-Spektrum bei $\delta = -115.1$ ppm und $\delta = -125.4$ ppm die Peaks der beiden Fluorsubstituenten. Die UV-Spektren der Verbindungen zeigen ein Maximum in der Absorption bei $\lambda = 278 - 282$ nm ($\log \varepsilon = 4.9 - 5.4$). Wie aus *Tabelle 31* (S. 80) zu entnehmen ist, werden die Verbindungen in den ESI-MS-Spektren als $[\text{MH}]^+$ und $[\text{MH}_2]^{2+}$ -Ionen gefunden.

4.2.2 Bisacridine mit 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan Spacer

In Analogie zu den Verbindungen **249 - 253** wurden die Bisacridine mit 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan Spacer durch die Umsetzung mit jeweils zwei Äquivalenten an substituiertem 9-Chloracridin in Phenol dargestellt (*Reaktion 20*).



Reaktion 20 Synthesen der Bisacridine mit 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan Spacer **254 - 258**.

Substituent R	H	2-OMe	2-OCF ₃	2-OMe; 6-Cl	2,4-Difluor
Verbindung	254	255	256	257	258
Ausbeuten	38%	77%	36%	38%	16%
ESI-MS	252 ^{a)}	563 ^{b)}	336 ^{a)}	317 ^{c)}	575 ^{b)}

Tabelle 32 Ausbeuten und ESI-MS Daten der Bisacridine mit 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan Spacer. Intensivster Peak: a) [MH₂]²⁺; b) [MH]⁺; c) [M(³⁷Cl)(³⁷Cl)H₂]²⁺

Die Ausbeuten und ESI-MS Daten der Verbindungen **254 - 258** zeigt *Tabelle 32*. Die Einführung der elektronenziehenden Sauerstoffatome in die Kette hat Einfluss auf die chemischen Verschiebungen der CH₂-Gruppen in den NMR-Spektren. Wie *Abbildung 48* zeigt, verschieben sich zum Beispiel die Signale der Methylengruppe CH₂(2') von $\delta = 1.68$ ppm (¹H-NMR) und $\delta = 30$ ppm (¹³C-NMR) zu $\delta = 3.65$ ppm bzw. $\delta = 70.3$ ppm. Aufgrund der weiterhin vorhandenen Symmetrie werden nur 3 Kettensignale gefunden, wobei CH₂(4') als Singulett erscheint.

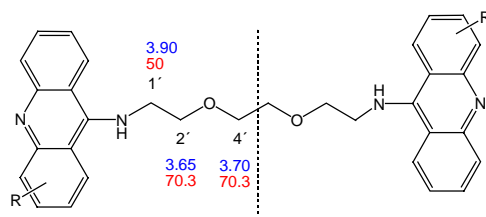
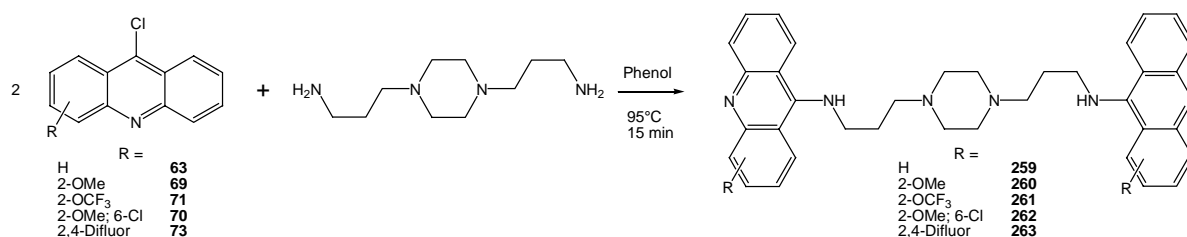


Abbildung 48 Typische chemische Verschiebungen in den NMR-Spektren der Bisacridinverbindungen **254 - 258** (blau ¹H-NMR; rot ¹³C-NMR).

Die weiteren analytischen Daten entsprechen den Erwartungen und sind gut mit den zuvor besprochenen Verbindungen vergleichbar. Daher soll an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen werden.

4.2.3 Bisacridine mit 1,4-Bis(3-aminopropyl)piperazin Spacer

Abschließend wurden, analog der in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 behandelten Verbindungen, Bisacridine mit 1,4-Bis(3-aminopropyl)piperazin als Spacer dargestellt (Reaktion 21).



Reaktion 21 Synthesen der Bisacridine mit 1,4-Bis(3-aminopropyl)piperazin Spacer **259 - 263**.

Substituent R	H	2-OMe	2-OCF ₃	2-OMe; 6-Cl	2,4-Difluor
Verbindung	259	260	261	262	263
Ausbeuten	72%	61%	15%	11%	7%
ESI-MS	278 ^{a)}	308 ^{a)}	362 ^{a)}	683 ^{b)}	627 ^{c)}

Tabelle 33 Ausbeuten und ESI-MS Daten der Bisacridine mit 1,8-Diamino-3,6-dioxaocan Spacer. Intensivster Peak: a) $[MH_2]^{2+}$; b) $[M(^{35}Cl)(^{35}Cl)H]^+$ c) $[MH]^+$

Wie aus *Tabelle 33* zu erkennen ist, konnten die Verbindungen **259** – **263** mit sehr unterschiedlichen Ausbeuten erhalten werden. Die Ursache hierfür liegt in der extremen Unlöslichkeit der Verbindungen^[215]. Da bei der Aufarbeitung die Reinigung mittels Säulenchromatographie notwendig war, mussten die Bisacridine jedoch in Lösung gebracht werden. Auf diesem Weg geht ein großer Teil der Ausbeute verloren, da an der Grenze der Löslichkeit gearbeitet werden muss und die Verbindungen bei zunehmender Reinigung zum Ausfallen aus dem Laufmittel neigen. Nachdem die Lösungsmittel entfernt wurden, bestand nur noch die Möglichkeit die Bisacridine in heißem DMSO zu lösen. Daher wurden die NMR-Spektren ebenfalls in DMSO bei 80 °C aufgenommen. Die Ergebnisse sind in *Abbildung 49* dargestellt.

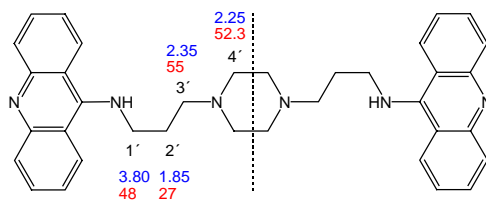


Abbildung 49 Typische chemische Verschiebungen in den NMR-Spektren der Bisacridinverbindungen **259** - **263** (blau ¹H-NMR; rot ¹³C-NMR).

Als interessant erwies sich die CH₂-Gruppe des Piperazinrings. Aufgrund der schnellen Konformationsänderungen des Sechsrings, erscheint das Signal, selbst bei 80 °C, als breites Singulett. Nimmt man bei geringeren Temperaturen auf*, wird es so breit, dass es als Signal nicht mehr erkennbar ist.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen den schon beschriebenen Verbindungen. Insbesondere die aromatischen Protonen koppeln in dem für die jeweilige Substitution typischen Muster.

* In Einzelfällen konnte auch bei geringerer Temperatur genug für die Aufnahme von ¹H-NMR-Spektren gelöst werden. So ist **263** als Hydrochlorid sehr gut wasser- und methanollöslich.

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Unterschiede in den verwendeten Acridinen

Für die Interkalation an DNA sind vor allem aromatische Charge-Transferkräfte zwischen dem Interkalator und den Basen sowie Stapel-effekte, Wasserstoffbrücken, hydrophobe und elektrostatische Wechselwirkungen^[11] verantwortlich. Zur Beurteilung der Bindungsunterschiede, welche sich aus den verschiedenen verwendeten Acridinen ergeben, wurden theoretische Betrachtungen zu den Molekülorbitalen herangezogen. Die für die Interaktion entscheidenden Orbitale – HOMO und LUMO – wurden daher für die 9-Aminoacridine als Modellsubstanzen berechnet*. In *Abbildung 50* sind die Molekülorbitale für unsubstituiertes 9-Aminoacridin (A) und 9-Amino-6-chlor-2-methoxyacridin (B) dargestellt.

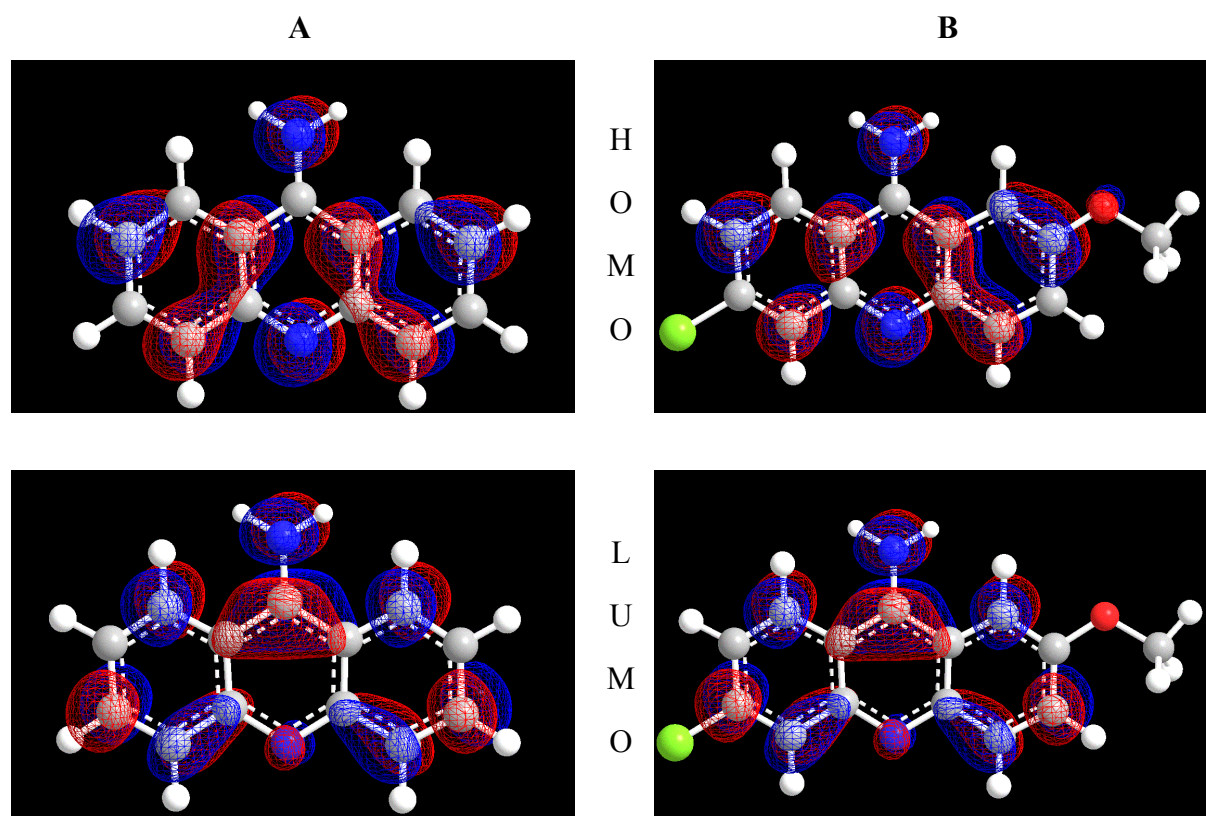


Abbildung 50 HOMO / LUMO – Darstellung. A) 9-Aminoacridin; B) 9-Amino-6-chlor-2-methoxyacridin.

* Die Berechnung erfolgte mit Hilfe von MOPAC (Methode: PM3, closed shell), integriert in „CambridgeSoft – Chem3d Ultra 8.0; 2004“.

Es können hieraus zwei Erkenntnisse abgeleitet werden: (i) Beide Modellsubstanzen haben ähnlich gebaute HOMO und LUMO Orbitale. Daher sind für die Verbindungen mit diesen aromatischen Systemen Ähnlichkeiten in ihren wichtigsten physikalischen und chemischen Eigenschaften zu erwarten. In Bezug auf die Interkalation an DNA bedeutet dies, dass sie bei beiden Chromophoren zu erwarten ist. (ii) Im Detail sind jedoch Unterschiede, insbesondere in der Form des HOMO, zuerkennen. Daher sollten Unterschiede in den Bindungsverhältnissen messbar sein. Aufgrund der vielfältigen Möglichkeiten der Interkalation zwischen die verschiedenen möglichen Basenkombinationen sowie der mit diesem Modell nicht vorhersehbaren Einflüsse der Seitenkette, kann jedoch keine Aussage darüber getroffen werden, welches aromatische System besser geeignet ist*.

Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung der Bindungsfähigkeit an die DNA, bieten sterische Effekte. Grundsätzlich sollte man hierbei davon ausgehen, dass Substituenten, welche aus der Ebene des Aromaten herausragen, die Bindungsstärke herabsetzen. Andererseits können Seitenketten dazu führen, dass der Interkalator in günstige Positionen gelenkt und die Bindung durch Wechselwirkungen der Seitenketten mit der DNA stabilisiert wird. Aufgrund dieser vielfältigen Beeinflussung wurde bei der Auswahl der Acridinchromophore darauf geachtet, dass keine sterisch anspruchsvollen Gruppen verwendet wurden und dass für die Substituenten keine Wechselwirkung mit der DNA zu erwarten sind. Diese Einschränkungen bieten die Möglichkeit, die erwarteten Aktivitätsunterschiede weitgehend auf die elektronischen Effekte der Substituenten zurückzuführen.

* Ähnliche Berechnungen und Betrachtungen wurden mit den anderen verwendeten Acridinen gemacht (siehe beigefügte CD). Es wurden jedoch keine größeren Unterschiede als in den Modellverbindungen gefunden und daher wird auf eine Darstellung verzichtet.

5.2 Antibiotische Aktivität der FENTON-aktiven Verbindungen

5.2.1 Verwendetes Bakteriophagenscreening

Als Modell der antibiotischen Aktivität wurde der Effekt der Verbindungen auf Bakteriophagen untersucht. Hierfür wurden MS2-Phagen, welche auf ihrem Wirt *E. coli* ATCC15597 gezogen wurden, verwendet*. Die Wirtsbakterien wurden in *tryptic soy broth* (TSB, Sigma Chemicals) in einem Schüttler bei Raumtemperatur bis zum Eintreten einer Trübung gezogen. Vor der Verwendung wurden 100 µl dieser Kulturlösung in frisches TSB mit 0.0025% CaCl₂ gegeben. Die Kulturen wurden bei 37 °C für 4 h inkubiert, bis die *Log-Phase* erreicht war. Frische Bakteriophagen wurden von gefrorenen Beständen gezogen. Die Wirt-Bakterien und die Phagen wurden in 5 ml TSB so vermischt, dass ein Infektionsverhältnis von ca. 1 / 1 vorlag. Um die Absorption der Phagen in die Wirtszellen zu unterstützen, wurde die Kultur zunächst für 15 min eisgekühlt und anschließend über Nacht bei 37 °C inkubiert. Anschließend wurde die Phagenkultur durch einen 0.2 µm Zelluloseacetat-Spritzenfilter filtriert um die Wirtsbakterien abzutrennen und bei 4 °C aufbewahrt. Typische Ausbeuten waren 1 x 10¹⁰ PFU / ml[†]. Kultivierbare Zählungen von Phagen wurden durch Mischung von 100 µl der Phagensuspension und 100 µl Wirtsbakterienkultur (geschmolzen in 4 ml TSB *top agar* mit 0.7% Agar) erhalten. Der *top agar* wurde vorsichtig gevortext, dann auf TSB-Platten gegeben und diese anschließend bei 37 °C inkubiert.

Für die Tests auf FENTON-Aktivität wurde die Phagensuspension in einer Pufferlösung (30 mM Tris, 150 mM KCl, pH = 8.3) verdünnt, um eine Phagendichte von ca. 1 x 10⁹ zu erhalten. Diese Lösung wurde nun mit den zuvor mit Fe²⁺ beladenen Testverbindungen und Natriumascorbat versetzt und für die Dauer der Einwirkung mit Luft durchblasen. Zur Ermittlung der verbliebenen Phagenaktivität wurde wiederum mit der Bakterienkultur gemischt und zur Zählung auf Agar aufgegeben.

Sowohl die unbehandelten Standardzählungen als auch die mit Testverbindungen behandelten Zählungen, wurden in dreifacher Ausfertigung ausgeführt. Um die Daten zu normieren, wurden die Zählungen durch den Durchschnitt der nicht behandelten Zählungen dividiert und anschließend log-transformiert.

* Die Phagenscreenings wurden von Fresenius Hemocare und von Bioscreen Ltd. durchgeführt.

† plaque forming units / ml

Zunächst wurde in einer Reihe von Versuchen mit unsubstituierten Verbindungen das Testsystem hinsichtlich einer maximalen Inaktivierung der Phagen optimiert^[173]. Hierzu wurde die Abhängigkeit der Virusinaktivierung von der Einwirkungsdauer, der Natriumascorbatkonzentration, der Temperatur während der Einwirkung, sowie der Spacerlänge untersucht (*Abbildung 51*). Außerdem wurde durch eine Reihe von Blindversuchen die Beeinflussung der Bakterienkultur durch Bestandteile des Testsystems (Testverbindungen, Ascorbat etc.) ausgeschlossen.

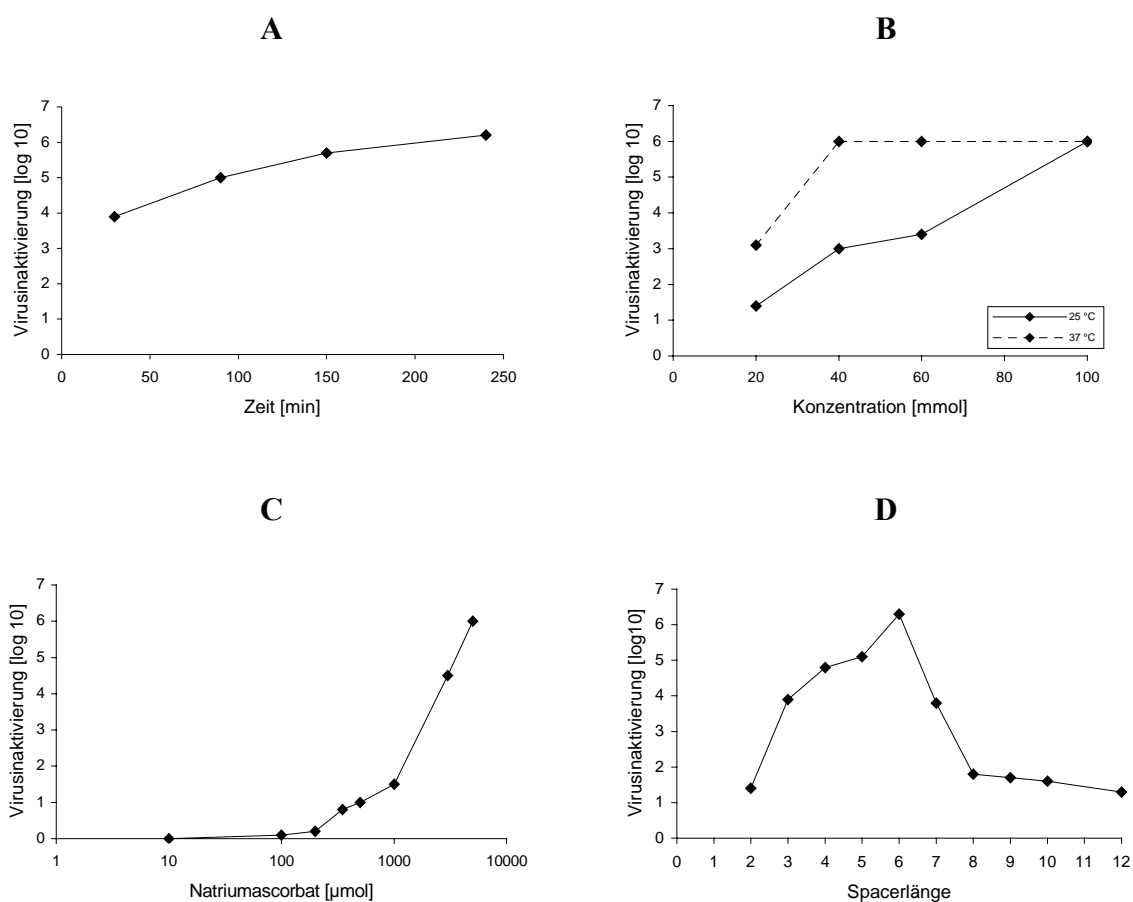


Abbildung 51 Abhängigkeit der Phageninaktivierung von A) der Einwirkungsdauer, B) der Konzentration und der Temperatur während der Einwirkung, C) der Natriumascorbatkonzentration, und D) der Spacerlänge.

Es wird deutlich, dass eine Einwirkungsdauer von 2 – 4 h (A) sowie eine Temperatur von 37 °C (B) zu den höchsten Aktivitäten führt. Betrachtet man den Mechanismus der FENTON-Reaktion (vgl. *Abbildung 9*, S. 11), so ist die Anwesenheit eines Reduktionsmittel zur Reaktivierung des Fe^{3+} nötig. In diesem Zusammenhang steht die starke Abhängigkeit der Virusinaktivierung von der Natriumascorbatkonzentration (C). Erst bei einer Vitamin C-Konzentration von 5 mM wird Fe^{2+} in ausreichendem Maße zurückgebildet, um eine optimale

Radikalbildung zu gewährleisten. Obwohl eine Abhängigkeit von der Kettenlänge des 1, ω -Diaminoalkan-Spacers (D) zu erwarten war, zeigt sich ein überraschendes Bild. Das Maximum der Aktivität liegt, bei den hier verwendeten unsubstituierten Fenton-aktiven Monomeren, bei der Spacerlänge 6. Dies deutet darauf hin, dass zu einer effektiven Ausbildung der Radikale ein Mindestabstand zum Interkalator und somit zum DNA-Strang erforderlich ist. Das Abfallen der Aktivität bei kürzeren Ketten, könnte mit sterischen Problemen zusammenhängen. Eine Möglichkeit ist, dass der Eisen-EDTA-Komplex durch Wechselwirkungen mit der Zucker-Phosphat-Kette teilweise zerstört wird. Der Abfall der Aktivität bei der Verwendung von längeren Spacern ist mit dem damit verbundenem Anstieg des durchschnittlichen Abstands zwischen dem gebildeten Radikal und der DNA erklärbar. Aufgrund der hohen Reaktivität der Radikale steigt dabei auch die Wahrscheinlichkeit, dass es abreagiert bevor die DNA erreicht wird.

5.2.2 FENTON-aktive EDTA-Monointerkalatoren (Grundstruktur A)

Das im vorangegangenen Abschnitt beschriebene Testsystem, wurde unter optimierten Bedingungen zur Bestimmung der antibiotischen Aktivität der Fenton-aktiven Verbindungen benutzt^[173]. Wie in 3.2 gezeigt wurde, wurden zwei Reihen monointerkalierender EDTA-Acridinverbindungen dargestellt. Die Ergebnisse der Screenings der unsubstituierten Verbindungen **177 - 186** und der 6-chlor-2-methoxy-substituierten Verbindungen **197 - 206** sind in *Abbildung 52* dargestellt.

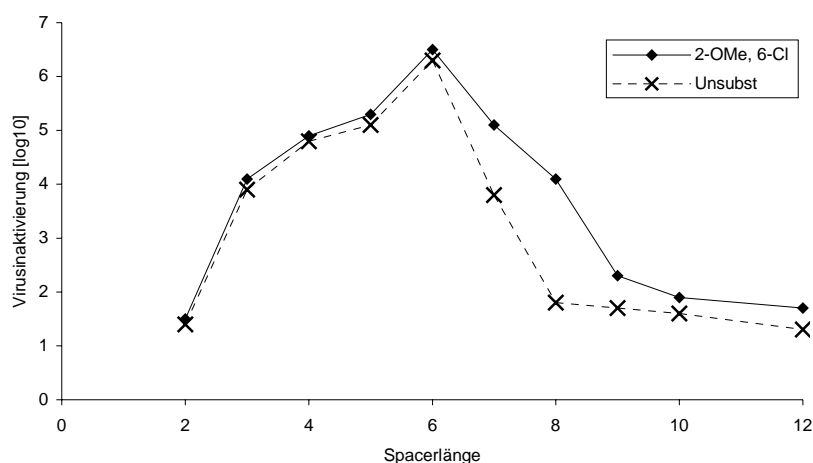


Abbildung 52 FENTON-Aktivität der EDTA-Monointerkalatoren (Grundstruktur A) gegen MS2-Phagen.

Es wird deutlich, dass beide Reihen große Ähnlichkeiten aufweisen. So sind sie hinsichtlich der Aktivitäten der Verbindungen mit einer Spacerlänge von 2 – 6 nahezu identisch. Beide

Reihen zeigen ein Maximum an Aktivität bei der Spacerlänge 6, und die Verbindungen mit sehr kurzem Spacer (2) und sehr langem Spacer (9-12) weisen nur eine sehr geringe Aktivität auf. Bei den Verbindungen mit den Kettenlängen 7 und 8 haben die 6-chlor-2-methoxy-substituierten EDTA-Monointerkalatoren jedoch eine deutliche höhere Aktivität.

Die Verbindungen der Grundstruktur A weisen somit bei der Verwendung eines Testsystems mit FENTON-Bedingungen eine stark von der Kettenlänge abhängige Aktivität auf*. Der Einfluss der Substituenten am Acridinring, kann im direkten Vergleich bei bestimmten Spacerlängen zu deutlichen Aktivitätsunterschieden führen.

5.2.3 FENTON-aktive EDTA-Bisinterkalatoren (Grundstruktur B)

Mit dem Ziel, eine stärkere Bindung an die DNA und somit eine höhere FENTON-Aktivität zu erreichen, wurden EDTA-Bisinterkalatoren (Grundstruktur B) dargestellt (vgl. 3.3). Zum direkten Vergleich, wurden hierfür zunächst die beiden Acridinchromophore der EDTA-Monointerkalatoren verwendet. *Abbildung 53* zeigt die Aktivität der unsubstituierten Bisinterkalatoren **207 – 216**^[175] im Vergleich zu den Monointerkalatoren **177 – 186**^[173] (A) sowie die 6-chlor-2-methoxy-substituierten Bisinterkalatoren **233 - 242** im Vergleich zu den entsprechend substituierten Monointerkalatoren **197 - 206** (B).

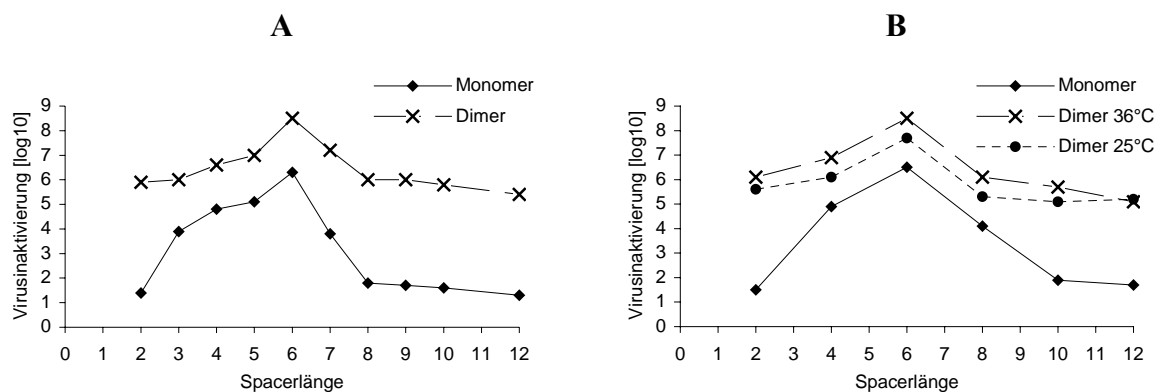


Abbildung 53 FENTON-Aktivität der EDTA-Bisinterkalatoren (Grundstruktur B) im Vergleich zu den EDTA-Monointerkalatoren (Grundstruktur A). A) Unsubstituierte Acridine; B) 6-chlor-2-methoxy-substituierte Acridine

Die Bisinterkalatoren weisen in Übereinstimmung mit den Erwartungen eine deutliche höhere Aktivität als die vergleichbaren Monointerkalatoren auf. Die Wirksamkeit ist auch bei den Verbindungen der Grundstruktur B nach wie vor von der Kettenlänge des verwendeten

* Auf der Grundlage der in diesem Zusammenhang von der Fa. Fresenius Medical Care durchgeführten Sreenings, wurde u.a. die unsubstituierten Verbindungen der Grundstruktur A patentiert.^[174]

1, ω -Diaminoalkans abhängig, jedoch wird immer mindestens eine Aktivität von $\text{Log} = 5$ erreicht. Die aktivsten Verbindungen haben wiederum eine mittlere Kettenlänge, mit einem Maximum bei 6. Interessanter Weise zeigen auch die Verbindungen mit sehr kurzem Spacer vergleichsweise hohe Aktivitäten. Das deutet darauf hin, dass zum einen der Abstand der Acridinringe und die Flexibilität der Verbindungen ausreichen, um eine Bisinterkalation zu ermöglichen. Zum Anderen scheinen die Wechselwirkungen mit der Zucker-Phosphatkette der DNA, trotz des kurzen Spacers, die Stabilität des Fe^{2+} -Komplexes nicht beeinflussen. Auch der Einfluss der Temperatur während der Einwirkung der Verbindungen, ist geringer als bei den Monointerkalatoren (*Abbildung 53B*, S. 89).

Zusätzlich zu diesen beiden Reihen, wurde versucht die Abhängigkeit der antiviralen Aktivität von den Acridinsubstituenten zu zeigen. Daher wurden die 2-methoxy- (**217 - 224**) und die 2-trifluormethoxy-substituierten (**225 - 232**) Acridin-EDTA-Bisinterkalatoren synthetisiert. Die Testdaten dieser Verbindungen sind in *Abbildung 54* dargestellt.

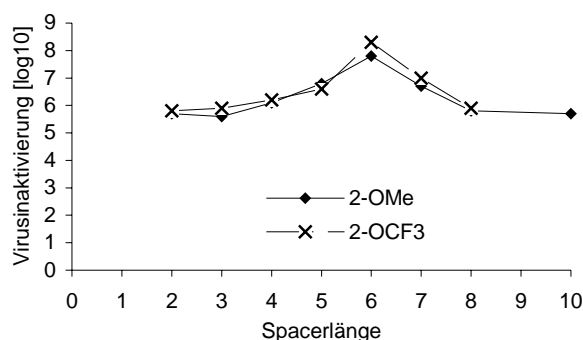


Abbildung 54 FENTON-Aktivität der EDTA-Bisinterkalatoren (Grundstruktur B) mit 2-Methoxy- und 2-Trifluormethoxyacridin als Chromophor.

Wie zu erkennen ist, zeigen beide Verbindungsklassen ähnliche Wirksamkeiten gegen die MS2-Phagen. Auch im Vergleich zu den zuvor untersuchten Reihen der unsubstituierten und der 6-chlor-2-methoxy-substituierten Verbindungen, können nur sehr geringe Unterschiede festgestellt werden.

Abschließend kann man zusammenfassen, dass die Aktivität der Verbindungen der Grundstruktur B aufgrund der Möglichkeit zur Bisinterkalation deutlich höhere Aktivitäten aufweisen, als die Monointerkalatoren der Grundstruktur A. Dabei hängt die Wirksamkeit von der Kettenlänge ab, der Einfluss der Substituenten fällt jedoch sehr gering aus. Eine Erklärung dafür bietet die Auswahl der untersuchten Substituenten, da versucht wurde, die Interkalation durch elektronische Effekte zu beeinflussen. Diese sind jedoch bei Bisinterkalatoren zu

gering, um die Stabilität des Wirkstoff-DNA-Komplexes und damit seine Wirksamkeit, zu beeinflussen.

Betrachtet man das Testsystem und die Ergebnisse zur Untersuchung der FENTON-aktiven Verbindungen insgesamt, so kann man feststellen, dass aufgrund der Abhängigkeit der Aktivität von FENTON-typischen Bedingungen ein Wirkmechanismus über Fe^{2+} -katalysierte Radikalbildung sehr wahrscheinlich ist. Ob jedoch die Interkalation der Verbindungen in die virale Nucleinsäure stattfindet und für die Aktivität der Verbindungen zwingend notwendig ist, kann aus diesem einfachen Testansatz nicht bestimmt werden. Einen Hinweis darauf, liefert jedoch die deutliche erhöhte Wirksamkeit der Verbindungen der Grundstruktur B, welche zur Bisinterkalation befähigt sein sollten. Da diese Erhöhung der Aktivität durch das vorgestellte Modell gut erklärt werden kann, unterstützt sie diese These.

5.3 Wirksamkeit der antiprionen-aktiven Verbindungen

5.3.1 FACS-Analyse von selbstaggregierten Prionenprotein der Maus

Für den effizienten und schnellen Test der Verbindungen der Grundstrukturen C und D wurde ein auf murinem Prionenprotein basierendes *in vitro* Modell verwendet*. Hierbei wurde selbstaggregiertes Prionenprotein der Maus mit einem Fluoreszenzmarker markiert^[176]. Diese Aggregate wurden dann mit Hilfe des *Fluorescence Activated Cell Sorting* (FACS) analysiert (*Abbildung 55A*). Hierbei werden die zu analysierenden Teilchen *einzel*n durch eine schmale Glaskapillare geleitet. Diese wird an einer Stelle von einem Laser (1) durchleuchtet. Dabei kommt es neben Absorption und Reflexion, zur Beugung des Lichts. Man kann bei der Messung des gebeugten Lichts zwischen der Beugung durch größere Partikel (kleine Beugungswinkel; 5 μm – 1 mm Partikelgröße; 2, *forward scatter*, FSc) und der Streuung an kleinen Kompartimenten (große Beugungswinkel; 0.02 μm – 5 μm ; 3, *site scatter*, SSC) unterscheiden. Letztere bilden ein Maß für die Granularität der Zellen und Zellbestandteile. Markiert man die zu untersuchenden Teilchen mit einem entsprechenden Marker (blau), so kommt es durch den Laser zur Anregung von Fluoreszenz (4), welche entsprechend im Fluoreszenzdetektor (FL1) gemessen werden kann.

Bei der doppelt logarithmischen Auftragung der Fluoreszenz (4, FL1) gegen das *Site Scatter* (3, SSC) erhält man einen für diese aggregierten Prionenproteine typischen Bereich R2 (*Abbildung 55B*).

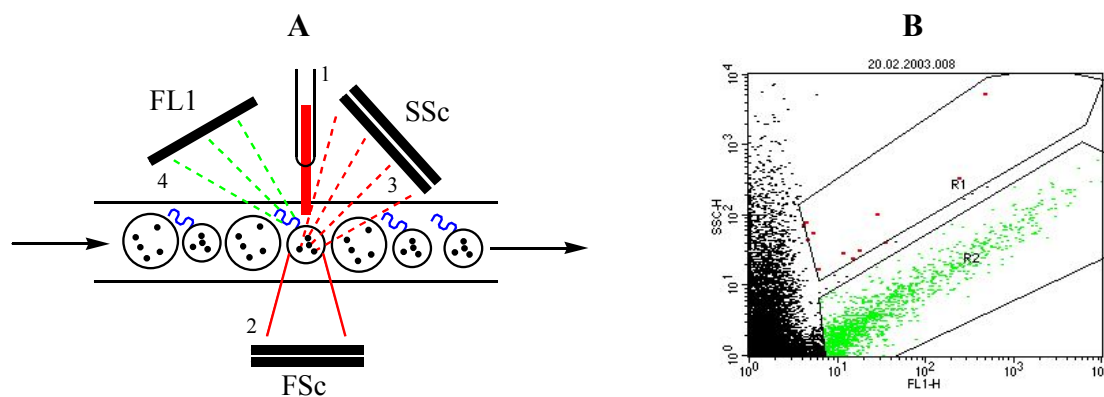


Abbildung 55 FACS-Analyse als Testmethode für die antiprionen-aktiven Verbindungen. A) schematischer Aufbau eines FACS-Gerätes; B) Darstellung einer typischen Analyse von unbehandeltem fluoreszenzmarkiertem Maus-Prionenprotein

* Die Tests auf Antiprionen-Aktivität wurden freundlicherweise bei der Fa. ACGT-ProGenomics AG, Halle von Herrn Dr. L. Trieschmann durchgeführt.

Für die Messung der Aktivität der Verbindungen gegenüber dem selbstaggregierten Mausprionenprotein, wurden nun die Anzahl der Detektionsereignisse innerhalb dieses charakteristischen Bereichs R2 bei 30 sec Messzeit untersucht. Aus dem Verhältnis der mit den Substanzen inkubierten zu den nicht behandelten Proteinen, wurde die Wirksamkeit der Substanzen abgeleitet.

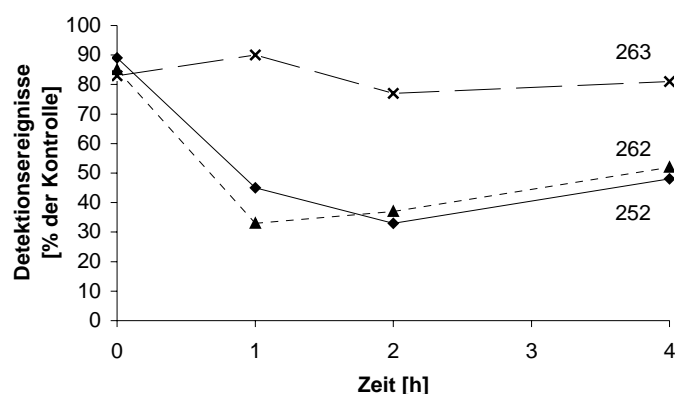


Abbildung 56 Zeitliche Abhängigkeit der Aktivität der antiprionen-aktiven Verbindungen auf selbstaggregiertes Prionenprotein.

Für effektive Durchführung der Screenings, war es notwendig die Mindesteinwirkungsdauer der Verbindungen herauszufinden. Wie *Abbildung 56* zeigt, wird nach ca. einer Stunde ein Minimum an aggregierten Protein gefunden.

5.3.2 Antiprionen-Aktivität der Verbindungen der Grundstrukturen C und D

Mit Hilfe der im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen FACS-Analyse, wurden die Aktivitäten der Verbindungen der Grundstrukturen C und D untersucht. *Abbildung 57* (S. 94) zeigt die Ergebnisse einiger Bisacridine mit 1,4-Bis(3-aminopropyl)piperazin als Spacer (A) sowie anderer Mono- und Bisacridinverbindungen (B)*.

In Übereinstimmung mit den von Prusiner et al. gefundenen Aktivitäten im ScN2a-Zellmodell^[29,40], zeigen die schon bekannten 6-chlor-2-methoxy-substituierten Verbindungen **262** und **257**, im hier verwendeten *in vitro* Test deutliche Aktivitäten. Diese sind in erwarteter Weise konzentrationsabhängig. So werden bei Inkubation mit **262** bei einer Konzentration von 0.1 μM noch 80%, bei 1 μM noch 60% und bei 4 μM nur noch 48% der aggregierten Proteine im Vergleich zur unbehandelten Probe gefunden.

* Zum jetzigen Zeitpunkt sind noch nicht alle Verbindungen getestet worden.

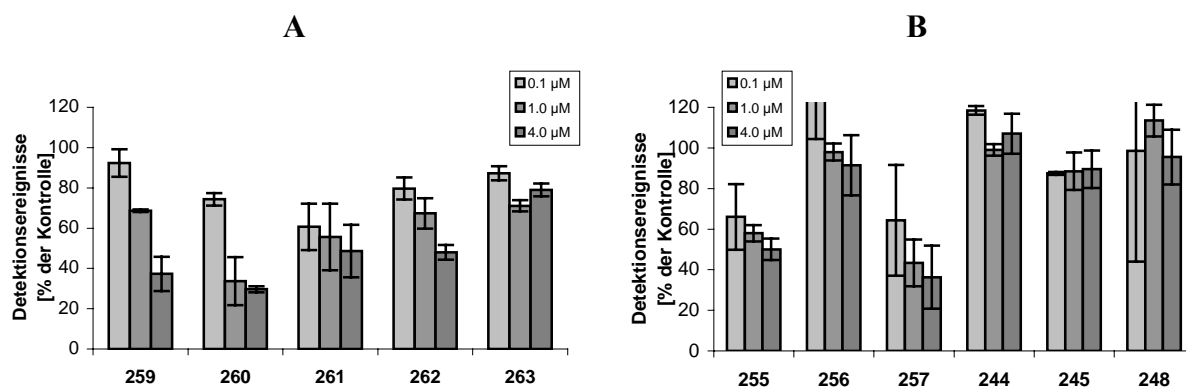


Abbildung 57 Wirksamkeit antiprionen-aktiver Verbindungen. A) Grundstruktur D mit 1,4-Bis(3-aminopropyl)piperazin-Spacer; B) andere Mono- und Bisacridinverbindungen.

Neben diesen Vergleichsverbindungen wurden eine Reihe anderer aktiver Substanzen gefunden. Vergleicht man deren Struktur, findet man ebenfalls die Ergebnisse der Zellmodelle wieder. So weisen die Monoacridinverbindungen der Grundstruktur C (**244**, **245**, **248**), welche Analoga von Quinacrin darstellen, nur geringe oder keine Aktivitäten auf. Bei den Bisacridinen der Grundstruktur D hingegen, findet man zum Teil sehr hohe Aktivitäten. Hierbei ist eine Abhängigkeit sowohl vom Spacer (vgl. **261** mit **256**) als auch vom verwendeten Acridinchromophor (vgl. **260** mit **263**) gegeben. Die größten Aktivitäten weisen dabei **260** ($IC_{50} = 1.24 \mu M$) und **257** ($IC_{50} = 1.36 \mu M$) auf.

Es konnte anhand eines vergleichsweise schnellen und einfachen Modellversuchs mit selbstaggregierten Prionenprotein der Maus gezeigt werden, dass Verbindungen, welche in Zellversuchen die Anreicherung von PrP^{Sc} unterdrücken konnten, in der Lage sind, die Aggregate zu beeinflussen. Dieser Effekt konnte auch bei neuen Verbindungen, insbesondere der Grundstruktur D gefunden werden. Einige dieser Substanzen weisen in der FACS-Analyse größere Aktivitäten als die bisherigen Leitverbindung **257** auf. Um diese Methode weiter zu entwickeln, sollte gezielt nach Substanzen mit noch höherer Wirksamkeit gesucht und deren Aktivität in Zellversuchen bestätigt werden.

6 Zusammenfassung

Acridinverbindungen zählen zu den ältesten und erfolgreichsten Klassen bioaktiver Verbindungen. Ursprünglich als Pigmente und Farbstoffe entwickelt, wurde im frühen 20. Jahrhundert ihre pharmakologische Bedeutung erkannt. Dies führte zu einer intensiven Entwicklung der Acridinderivate, aus der zum Teil heute noch verwendete Antibiotika wie zum Beispiel Acriflavin, Antimalariamittel wie Quinacrin und Verbindungen für die Chemotherapie von Tumoren wie Nitracrin hervorgingen.

Auch in der aktuellen Wirkstoffforschung sind Acridinverbindungen in verschiedenen Gebieten von Bedeutung. Ursache hierfür sind zum Beispiel die Zunahme bakterieller *mdr*-Infektionen, sowie die Ausbildung von Resistenzen gegen Antiinfektiva bei der Behandlung wichtiger Infektionskrankheiten wie Malaria und Trypanosomenerkrankungen. In diesem Zusammenhang ist, aufgrund der Notwendigkeit der Inaktivierung viraler und bakterieller Pathogene, insbesondere auch durch das Auftreten und die schnelle Verbreitung neuer Viruserkrankungen, die Entwicklung neuer Verbindungen zur aktiven Sterilisation von Blut- und Plasmapräparaten von großer Bedeutung.

Seit 2000 stehen Acridine durch die Arbeiten von DOH-URA, sowie KORTH und PRUSINER auch auf dem Gebiet der Behandlung von Prionenerkrankungen im Zentrum der Wirkstoffentwicklung. Zu den Prionenerkrankungen gehören eine Reihe bekannter neurodegenerativer Störungen bei Menschen und Tieren. Wichtige Vertreter sind zum Beispiel das CREUTZFELDT-JACOB-Syndrom beim Menschen, sowie BSE beim Rind. Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit für ein Infektionsrisiko durch den Verzehr kontaminierter Tierprodukte, gibt es ein großes öffentliches Interesse an der Entwicklung effektiver Behandlungsmöglichkeiten der Prionenerkrankungen.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Synthese neuartiger potentieller antiviraler- und antiprionen-aktiver Acridinverbindungen. Durch die Anwendung der Konzepte der Interkalation an DNA und der Erzeugung hoch reaktiver Hydroxylradikale durch die FENTON-Reaktion gelangt man zu Verbindungen der Grundstrukturen A und B (*Abbildung 58*, S. 96), welche zur Behandlung von Blutpräparaten, sowie zur Desinfektion in Krankenhäusern verwendet werden könnten.

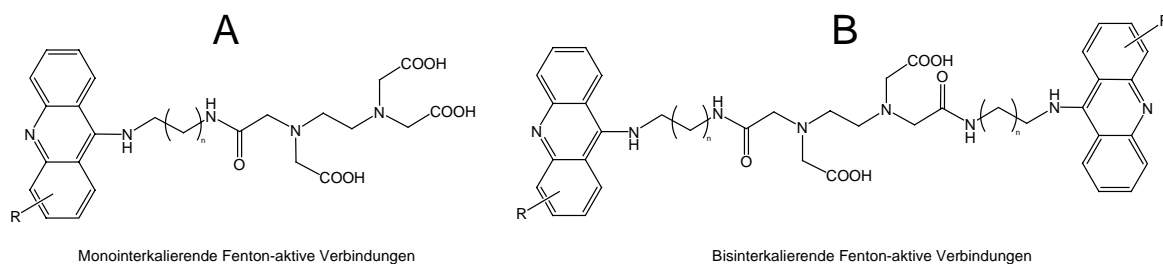


Abbildung 58 Grundstrukturen A und B. Interkalierende Fenton-aktive Verbindungen.

Bei den bisher bekannten Wirkstoffen zur Behandlung von Prionenerkrankungen steht die Verhinderung der Anreicherung fehlgefalteten Prionenproteins im Vordergrund. Aus wichtigen Vertretern dieser Verbindungen lassen sich die Grundstrukturen C und D ableiten.

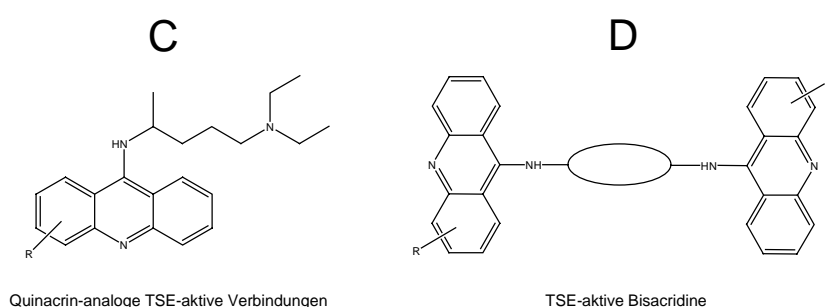


Abbildung 59 Grundstrukturen C und D. Potentiell anti-prionen aktive Verbindungen.

Als zentrale Intermediate dienen bei der Synthese der Zielverbindungen substituierte 9-Chloracridine, welche sich aus den entsprechenden Anthranilsäuren ableiten. Daher kam der Möglichkeit der effektiven zielgerichteten Darstellung dieser Verbindungsklasse eine hohe Bedeutung zu. Durch die Variation der Reaktionsbedingungen konnten zwei verschiedene Übergangsmetall-katalysierte Synthesen etabliert werden^[165]. Es handelt sich hierbei um Kupfer(I)-katalysierte ULLMAN-JOURDAN-Reaktionen sowie Palladium(0)-katalysierte Reaktionen nach BUCHWALD-HARTWIG.

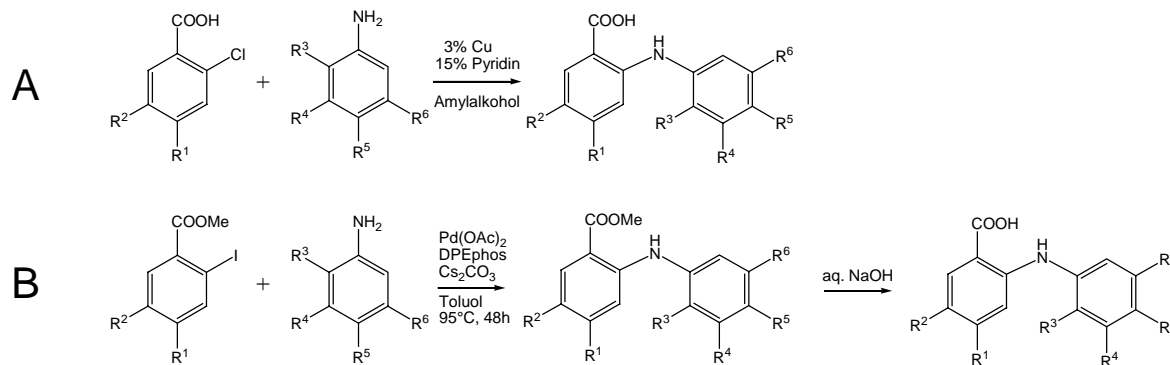


Abbildung 60 Darstellung von Anthranilsäuren. A) nach ULLMANN-JOURDAN; B) nach BUCHWALD-HARTWIG.

Durch die Zyklisierung der erhaltenen substituierten *N*-Phenylanthranilsäuren (**26 - 34**, **49 - 62**), gelangt man zu den benötigten 9-Chloracridinen **63 - 81**, welche durch die Reaktion mit den basischen Substituenten in Phenol umgesetzt werden. Für die Verbindungen der Grundstrukturen A und B werden hierfür die *tert*-Butyl *N*-(*x*-aminoalkyl)carbamate **82 - 91** eingesetzt, welche aus den 1, ω -Diaminoalkanen durch Reaktion mit Boc₂O dargestellt wurden. Die Abspaltung der *Boc*-Schutzgruppe führte zu den substituierten *N*¹-(9-Acridinyl)-1,*x*-alkan-diamin Bishydrochloriden. Durch die Reaktion mit EDTA-Triethylester und anschließender Verseifung gelangt man zu den Zielverbindungen der Grundstruktur A und durch die Umsetzung mit EDTA-Dianhydrid zu den Zielverbindungen der Grundstruktur B. Es konnten insgesamt zwei Serien unterschiedlicher Spacerlänge der Grundstruktur A und vier Serien der Grundstruktur B synthetisiert werden (*Abbildung 61*)^[173,175].

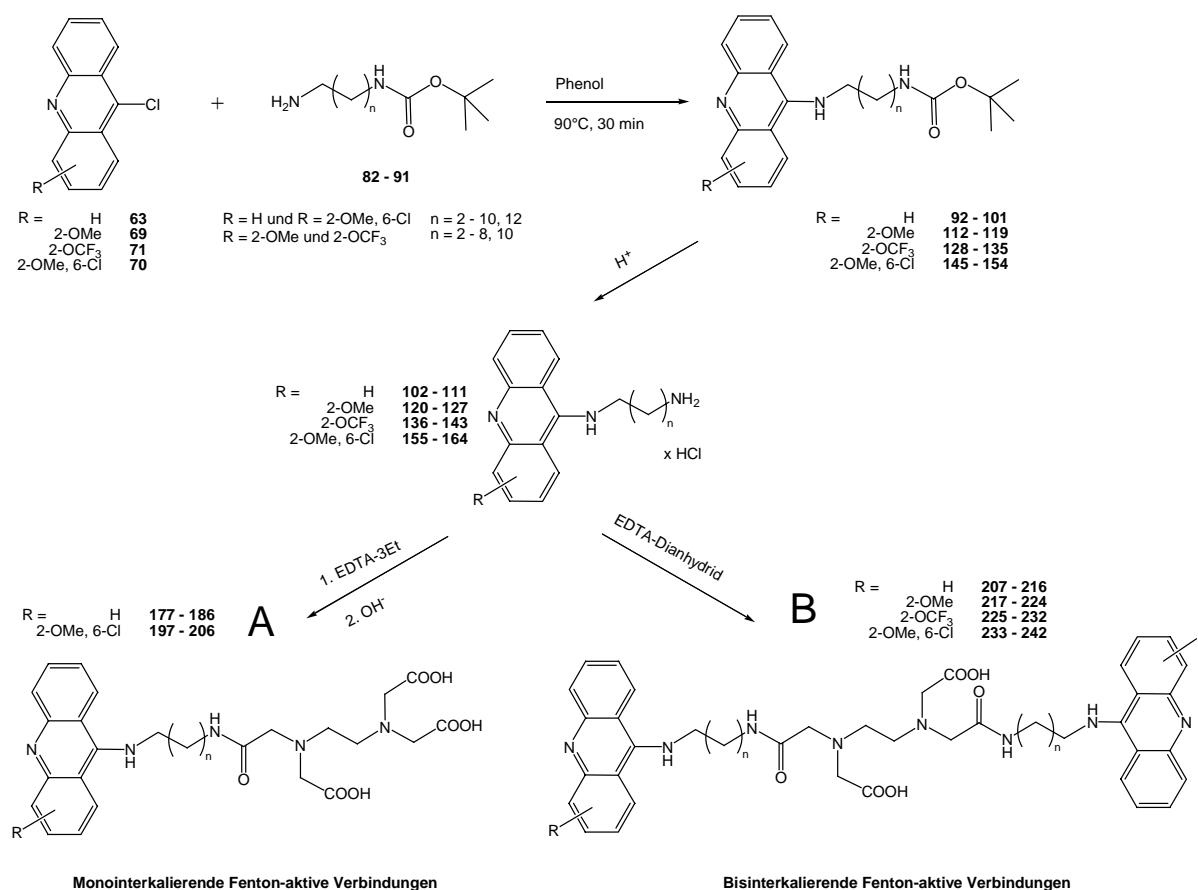


Abbildung 61 Synthese der Verbindungen der Grundstrukturen A und B.

Für die Synthese der potentiell antiprionen-wirksamen Verbindungen wurden die 9-Chloracridine ebenfalls mit den entsprechenden Aminen in Phenol umgesetzt. Hierbei konnten jedoch die Zielsubstanzen direkt erhalten werden. Es wurden sechs unterschiedlich

substituierte quinacrinanalogue Verbindungen (243 - 248; Grundstruktur C) und drei Reihen zu je fünf Verbindungen der Grundstruktur D (249 - 263) synthetisiert (Abbildung 62).

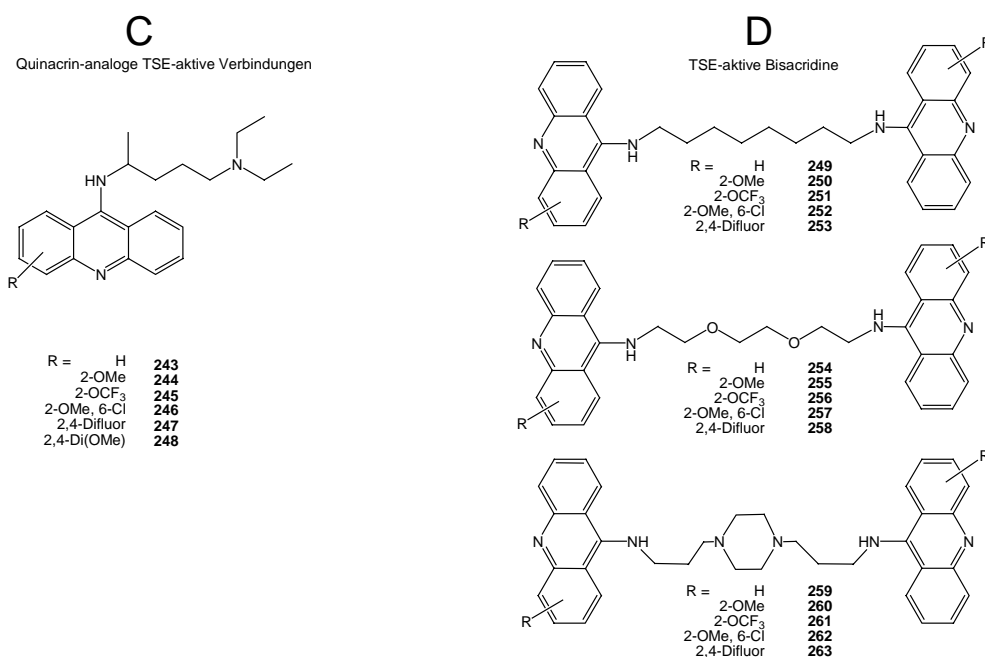


Abbildung 62 Synthetisierte Verbindungen der Grundstrukturen C und D.

Für eine bessere Beurteilung der Bindungsunterschiede der verwendeten Acridinchromophore wurden theoretische Betrachtungen zu den Molekülorbitalen herangezogen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen Substituenten die elektronischen Verhältnisse beeinflussen können, grundsätzliche Moleküleigenschaften wie z.B. die Fähigkeit zur Interkalation aber erhalten bleiben sollten. Die sterischen Eigenschaften der Substituenten hingegen sollten vergleichsweise gering sein, da bei der Auswahl darauf geachtet wurde, dass sie nicht sperrig sind und sich in der Ebene des Acridinrings befinden.

Die antibiotische Wirksamkeit der FENTON-aktiven Verbindungen wurde mit Hilfe eines Bakteriophagenscreenings getestet^[173,174,175,217]. Hierfür wurde zunächst das Versuchssystem hinsichtlich der Einwirkungszeit, der Temperatur, der Konzentration der Verbindungen und des Natriumascorbats, sowie der Spacerlänge optimiert. Es erwiesen sich Reaktionszeiten von 2 - 4 Stunden, 37 °C, mindestens 5 mM Natriumascorbat sowie ca. 40 mM der Verbindungen als geeignet, um eine Inaktivierung der MS2-Phage von log = 6 zu erreichen.

Im Anschluss daran, konnten die verschiedenen Substanzreihen auf ihre Aktivität untersucht werden. Hieraus konnten drei Aussagen abgeleitet werden (Abbildung 63, S. 99): (i) Innerhalb einer Reihe findet man die höchste Wirksamkeit bei den Verbindungen mit der Spacerlänge 6. Ursache hierfür könnte die Notwendigkeit eines Mindestabstands zwischen dem Bildungsort der Radikale und dem DNA-Strang sein. Bei zu langen Ketten hingegen, gewinnen

Nebenreaktionen an Bedeutung und die Wahrscheinlichkeit, dass die gebildeten reaktiven Spezies mit der DNA reagieren sinkt. (ii) Die bisinterkalierenden Verbindungen der Grundstruktur B sind im Vergleich zu ihren monointerkalierenden Analoga der Grundstruktur A immer um mindestens $\log = 2$ aktiver und (iii) Die verwendeten Substituenten beeinflussen die Aktivität nur in geringem Maß.

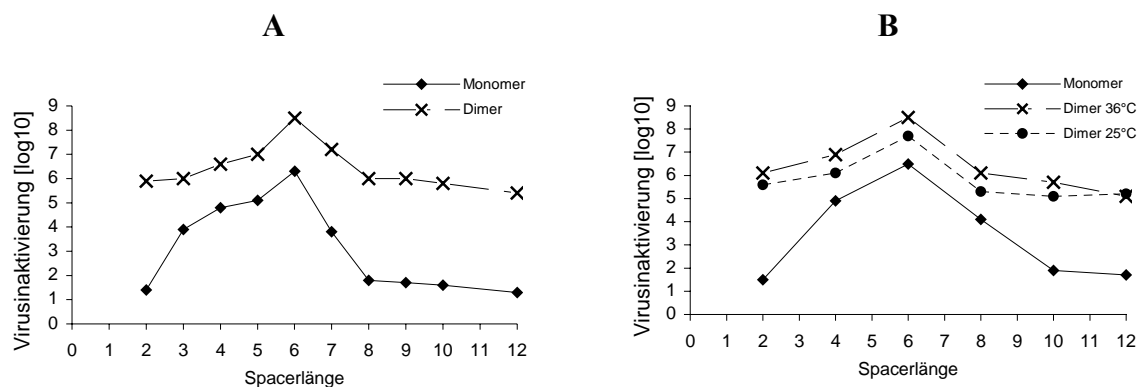


Abbildung 63 FENTON-Aktivität der EDTA-Bisinterkalatoren im Vergleich zu den Monointerkalatoren. A) Unsubstituierte Acridine; B) 6-chlor-2-methoxy-substituierte Acridine

Für die Untersuchung der Wirksamkeit der potentiell anti-prionen-aktiven Verbindungen wurden FACS-Analysen von selbstaggregierten Prionenproteinen der Maus durchgeführt (Abbildung 64). Mit dieser Methode kann man die Aktivität von Verbindungen in bezug auf ihre Fähigkeit zur Auflösung von Prionenprotein-Aggregaten untersuchen. Es konnte gezeigt werden, dass in diesem Testsystem die Verbindungen der Grundstruktur C (Quinacrin-Analoga) eine sehr geringe und die Verbindungen der Grundstruktur D eine relativ hohe Aktivität zeigen. Diese ist bei letzteren aber von der Struktur des Spacers zwischen den Acridinchromophoren und von den Substituenten abhängig. Die größten Aktivitäten weisen hierbei die Verbindungen **260** ($IC_{50} = 1.24 \mu M$) und **257** ($IC_{50} = 1.36 \mu M$) auf.

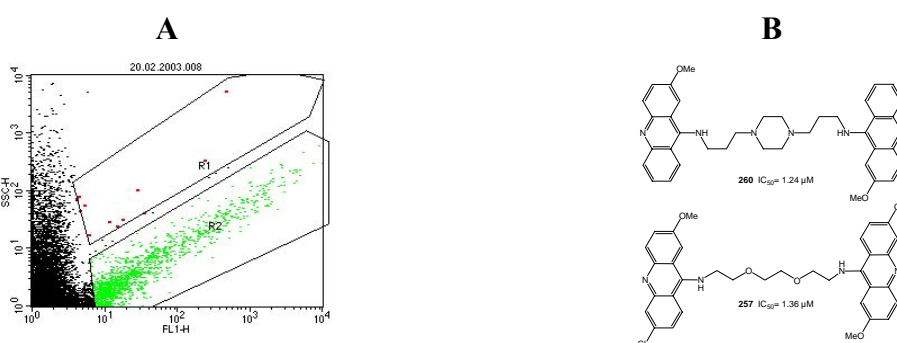


Abbildung 64 Anti-Prionen Aktivität. A) Typische Darstellung einer FACS-Analyse eines unbehandelten Aggregats. B) Aktivste getestete Verbindungen.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Bemerkungen

Alle Schmelzpunkte wurden auf einem Heiztisch-Mikroskop der Firma Leica gemessen und sind nicht korrigiert. Die UV-Spektren wurden an einem UV-VIS-Spektrometer Lambda 14 von Perkin-Elmer aufgenommen. Für die IR-Spektroskopie wurde ein Perkin-Elmer FT-IR-Spektrometer Spektrum 1000 genutzt (Probenverarbeitung als Film oder als KBr-Preßling).

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte an einem Massenspektrometer AMD 402 Intectra GmbH (Elektronenstoßionisation, 70 eV) oder an einem Finnigan MAT TSQ 7000 (Elektronenspray, 4.5 kV, Schutzgas Stickstoff). Die hochaufgelöste Massenspektrometrie wurde an einem MAT 311 A durchgeführt.

Die Aufnahme der NMR Spektren erfolgte an Spektrometern der Firma Varian: Gemini 200, Gemini 2000 oder Unity 500. Als interne Standards wurden Tetramethylsilan bei ^1H - und ^{13}C -Spektroskopie und für die ^{19}F -Spektren CCl_3F genutzt. Als deuterierte Lösungsmittel kamen CDCl_3 , CD_3OD , D_2O , DMSO-D_6 und D_2SO_4 zur Anwendung. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Alufolie-Fertigplatten (Merck 5554, Kieselgel 60, F_{254} , Schichtdicke 0.2 mm) genutzt. Die Detektion erfolgte im allgemeinen durch Bestrahlung mit UV-Licht (254 nm). Besprühen mit einer Lösung von Ammoniummolybdat (20 g), Cer(IV)-sulfat (20 mg) in Schwefelsäure (10 %, 400 ml) und leichtem Erwärmen erfolgte nur für **87**.

Die Reinigungen mittels Säulenchromatographie wurden an Kieselgel 60 (Korngröße 0.04-0.06 mm) der Firma Merck ausgeführt.

Verwendete Abkürzungen in der Analytik:

NMR-Spektroskopie:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett, br = breit,

quart. = quartäres Kohlenstoffsignal.

IR-Spektroskopie:

s = stark, m = mittel, w = schwach.

7.2 Abkürzungsverzeichnis

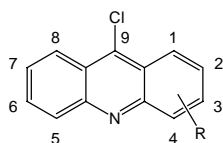
Abkürzungsverzeichnis

(Boc) ₂ O	–	Ditertbutylbicarbonat
DC	–	Dünnschichtchromatographie
DMF	–	Dimethylformamid
DPEPhos	–	Bis[2-(diphenylphosphino)phenyl]ether
EDTA	–	Ethylendiamintetraessigsäure
EE	–	Essigsäureethylester
ESI	–	Elektronenspray-Ionisierung
GC-MS	–	Gaschromatographie mit Massenspektroskopie-Kopplung
HRMS	–	high resolution mass spectroscopy
Lit	–	Literatur
M.p.	–	Schmelzpunkt
MeOH	–	Methanol
RT	–	Raumtemperatur
TEA	–	Triethylamin
TFA	–	Trifluoressigsäure

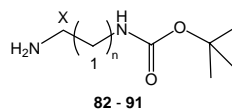
7.3 Nummerierung

Zur besseren Übersichtlichkeit sollen an dieser Stelle die wichtigsten Verbindungsklassen mit Nummerierungshinweisen aufgeführt werden.

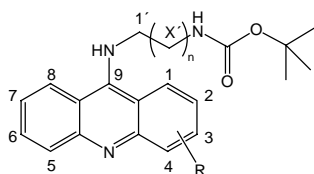
9-Chloracrididine



tert-Butyl *N*-(*x*-aminoalkyl)carbamate

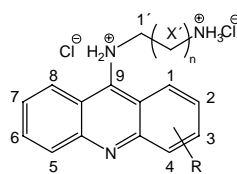


tert-Butyl *N*-[*x*-(9-acridinylamino)alkyl]carbamate



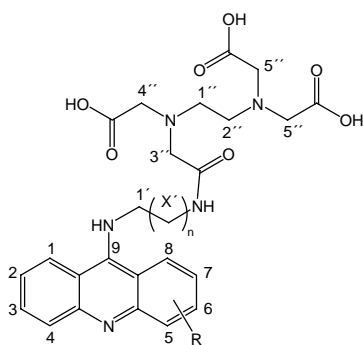
R =	H	92 - 101
	2-OMe	112 - 119
	2-OCF ₃	128 - 135
	2-OMe, 6-Cl	145 - 154

*N*¹-(9-Acridinyl)-1,*x*-alkan-diamin Bishydrochloride



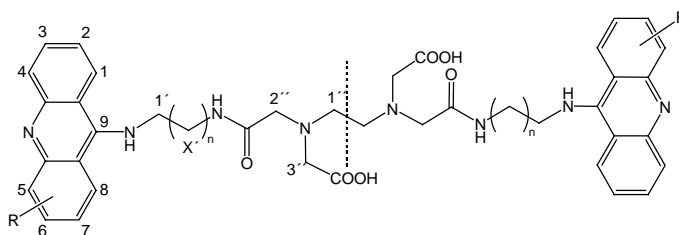
R =	H	102 - 111
	2-OMe	120 - 127
	2-OCF ₃	136 - 143
	2-OMe, 6-Cl	155 - 164

Verbindungen der Grundstruktur A



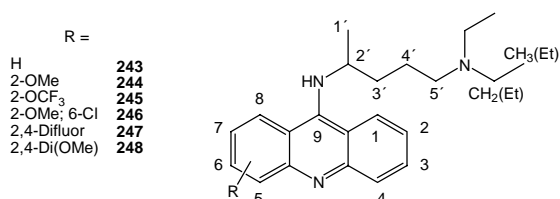
R =	H	177 - 186
	2-OMe, 6-Cl	197 - 206

Verbindungen der Grundstruktur B

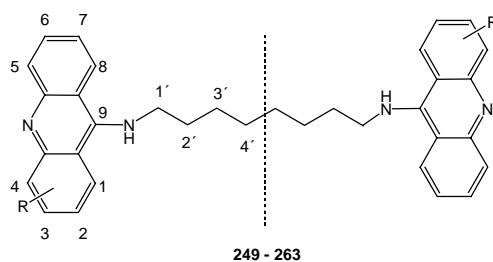


R =	H	207 - 216
	2-OMe	217 - 224
	2-OCF ₃	225 - 232
	2-OMe, 6-Cl	233 - 242

Verbindungen der Grundstruktur C



Verbindungen der Grundstruktur D



7.4 Synthesen von substituierten 9-Chloracridinen

7.4.1 Synthesen der substituierten Anthranilsäuren

7.4.1.1 Methyl 2-[4-(Trifluormethoxy)phenylamino]benzoat (**35**)

In einem Schlenkkolben werden Pd(Ac)₂ (34 mg, 2 mol %), DPEphos (163 mg, 4 mol %) und 4-Trifluormethoxyanilin (1.61 g, 9.1 mmol) in trockenem Toluol (15 ml) gelöst und 5 min unter Bildung eines tiefroten Komplexes gerührt. Nach der Zugabe von 2-Iodbenzoesäuremethylester (2.00 g, 7.6 mmol) und Cs₂CO₃ (3.48 g, 10.6 mmol) wird die Reaktionsmischung 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 entfernt die Lösungsmittel im Vakuum. Anschließend erfolgt eine chromatographische Reinigung (Hexan/EE 9:1 bis 8:2). Man erhält **35** als rotes Öl (2.2 g, 93%).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 237 nm (4.38).

IR (Film): ν = 3318 m , 3037 w , 2954 m , 1690 s , 1601 s , 1584 s , 1518 s , 1456 s , 1438 s , 1406 m , 1325 s , 1254 s , 1202 s , 1163 s , 1085 s , 1048 w , 1015 w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.45 (*s*, 1H, NH), 7.95 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 7.9Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.7Hz, 1H, H-C(6)), 7.32 (*ddd*, ³*J*_{H,H} = 8.3Hz, ³*J*_{H,H} = 7.1Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.7Hz, 1H, H-C(4)), 7.15 – 7.24 (*m*, 5H, 5xH-C(3,2',3',5',6')), 6.75 (*ddd*, ³*J*_{H,H} = 7.9Hz, ³*J*_{H,H} = 7.1Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.2Hz, 1H, H-C(5)), 3.89 (*s*, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.7 (C=O), 147.3 (quart.), 144.6 (quart.), 139.5 (quart.), 134.0 (CH), 131.6 (CH), 123.1 (CH), 122.0 (CH), 120.4 (*q*, ¹*J*_{C,F} = 256.2 Hz, OCF₃), 117.6 (CH), 113.9 (CH), 112.3 (quart.), 51.8 (OCH₃).

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -58.8 (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol, 0.1% TFA): 312 (100%) [MH]⁺.

HRMS für C₁₅H₁₂F₃NO₃: ber.: 311.0769, gef.: 311.0770.

7.4.1.2 Methyl 2-(2,4-Difluorphenylamino)benzoat (**39**)

Verbindung **39** (2.00 g, 98%) wird aus 2-Iodbenzoesäuremethylester (2.00 g, 7.6 mmol) und 2,4-Difluoranilin (1.20 g, 9.3 mmol) analog zur Vorschrift für **35** als roter Feststoff erhalten. M.p. 62 - 63 °C.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 236 nm (4.17).

IR (KBr): ν = 3307 w , 2953 w , 1683 s , 1587 s , 1529 s , 1458 m , 1435 m , 1332 m , 1288 m , 1254 s , 1229 s , 1190 m , 1170 m , 1148 m , 1088 s , 1054 w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.23 (*s*, 1H, NH), 7.95 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.3Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.7Hz, 1H, H-C(6)), 7.27 – 7.36 (*m*, 2H, 2xH-C), 6.82 – 6.94 (*m*, 3H, 3xH-C), 6.74 (*ddd*, ³*J*_{H,H} = 8.3Hz, ³*J*_{H,H} = 7.1Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.2Hz, 1H, H-C(5)), 3.90 (*s*, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.9 (C=O), 159.3 (quart., *dd*, ¹*J*_{C,F} = 250Hz, ³*J*_{C,F} = 12.0Hz), 156.5 (quart., *dd*, ¹*J*_{C,F} = 247Hz, ³*J*_{C,F} = 11.0Hz), 147.9 (quart.), 134.2 (CH), 131.6 (CH), 126.1 (quart., *dd*, ³*J*_{C,F} = 9.2Hz, ⁴*J*_{C,F} = 2.8Hz), 124.7 (quart., *dd*, ³*J*_{C,F} = 12.0Hz, ³*J*_{C,F} = 3.7Hz), 117.5 (CH), 113.4 (CH), 112.1 (quart.), 111.2 (*dd*, ²*J*_{C,F} = 22.1Hz, ⁴*J*_{C,F} = 3.7Hz, CH), 104.8 (*dd*, ²*J*_{C,F} = 25.8Hz, ²*J*_{C,F} = 23.9Hz, CH), 51.8 (OCH₃).

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -115.2 (*m*, F), -119.3 (*m*, F).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 264 (100%) [MH]⁺.

HRMS für C₁₄H₁₁F₂NO₂: ber.: 263.0758, gef.: 263.0759.

7.4.1.3 Methyl 2-(2,4-Dimethoxyphenylamino)benzoat (**41**)

Verbindung **41** (2.10 g, 97%) wird aus 2-Iodbenzoesäuremethylester (2.00 g, 7.6 mmol) und 2,4-Dimethoxyanilin (1.40 g, 9.1 mmol) analog zur Vorschrift für **35** als gelbes Öl erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 233 nm (4.46).

IR (Film): ν = 3333 m , 3001 w , 2950 m , 2836 w , 1686 s , 1604 s , 1578 m , 1519 s , 1454 s , 1437 s , 1415 m , 1249 s , 1209 s , 1188 m , 1159 s , 1129 m , 1084 s , 1035 m cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.13 (*s*, 1H, NH), 7.92 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 7.85Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.78Hz, 1H, H-C(6)), 7.21 – 7.26 (*m*, 2H, H-C(3',4)), 6.95 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.48Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.15Hz, 1H, H-C(3)), 6.64 (*ddd*, ³*J*_{H,H} = 7.85Hz, ³*J*_{H,H} = 6.67Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.15Hz, 1H, H-C(5)), 6.54 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.49Hz, 1H, H-C(6')), 6.46 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.49Hz, ⁴*J*_{H,H} = 3.1Hz, 1H, H-C(5')), 3.88 (*s*, 3H, OCH₃), 3.81 (*s*, 3H, OCH₃), 3.80 (*s*, 3H, OCH₃).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.9$ (C=O), 157.4 (quart.), 154.2 (quart.), 149.1 (quart.), 134.0 (CH), 131.5 (CH), 124.8 (CH), 122.7 (quart.), 116.1 (CH), 113.4 (CH), 111.3 (quart.), 103.9 (CH), 99.6 (CH), 55.7 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 51.6 (OCH_3).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 288 (100%) $[\text{MH}]^+$.

HRMS für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: ber.: 287.1158, gef.: 287.1155.

7.4.1.4 2-(4-Methoxyphenylamino)benzoesäure (**33**)^[177,178,179,180]

Eine Mischung von 2-Chlorbenzoesäure (12.5 g, 80.0 mmol), *p*-Anisidin (14.6 g, 0.16 mol), Kaliumcarbonat (11.2 g, 80.0 mmol), Kupferpulver (40 mesh) (0.38 g, 3 gew.-% in Bezug auf die Masse 2-Chlorbenzoesäure) und Pyridin (2.0 g, 15 gew.-%) wird in Amylalkohol (50 ml) für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert, das Rohprodukt wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält **33** (10.1 g, 52%) als einen grauen Feststoff. M.p. 196 - 199 °C (Lit.: 187 °C^[177,178], 181 - 183 °C^[179]).

UV^[179] (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 225 nm (4.40).

IR (KBr): $\nu = 3327m$, 2954 m , 2836 w , 2643 w , 2569 w , 1665 s , 1597 s , 1577 s , 1513 s , 1452 s , 1442 s , 1425 m , 1330 m , 1296 w , 1270 s , 1245 s , 1172 s , 1110 w , 1086 w , 1032 m cm^{-1} .

^1H -NMR^[178,179,180] (400 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 9.40$ (*s*, 1H, NH), 7.84 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7\text{Hz}$, 1H, H_{arom}), 7.30 (*ddd*, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 1.7\text{Hz}$, 1H, H_{arom}), 7.13 - 7.18 (*m*, 2H, $2x\text{H}_{\text{arom}}$), 6.88 - 6.96 (*m*, 3H, $3x\text{H}_{\text{arom}}$), 6.67 (*ddd*, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7\text{Hz}$, 1H, H_{arom}), 3.74 (*s*, 3H, OCH_3).

^{13}C -NMR^[179] (100 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 170.0$ (C=O), 156.1 (quart.), 148.9 (quart.), 134.1 (CH), 133.0 (CH), 131.7 (quart.), 125.0 (CH), 116.3 (CH), 114.8 (CH), 112.9 (quart.), 111.3 (CH), 55.5 (OCH_3).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 242 (100%) $[\text{M-H}]^-$, 507 (30%) $[(\text{M-H})_2\text{Na}]^-$.

7.4.1.5 2-[4-(Trifluormethoxy)phenylamino]benzoesäure (**49**)^[163]

Zu einer Lösung von **35** (2.0 g, 6.4 mmol) in Aceton (100 ml) wird 5%ige NaOH (20 ml) zugegeben. Die klare Lösung wird über Nacht gerührt und mit verdünnter 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. Man erhält Verbindung **49** als weißen Feststoff (1.8 g, 95%). M.p. 195 - 196 °C (Lit.: 175-176 °C^[163]).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 234 nm (3.94).

IR (KBr): ν = 3338 w , 3072 w , 1660 s , 1600 s , 1580 s , 1519 s , 1450 s , 1421 m , 1330 w , 1284 s , 1253 s , 1200 s , 1164 s , 1152 s , 1108 w , 1014 w cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.63 (*s*, 1H, NH), 7.90 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 7.8Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.8Hz, 1H, H-C(6)), 7.40 (*ddd*, ³*J*_{H,H} = 8.3Hz, ³*J*_{H,H} = 7.3Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.8Hz, 1H, H-C(4)), 7.29 – 7.34 (*m*, 4H, H-C(2',3',5',6')), 7.23 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.3Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.4Hz, 1H, H-C(3)), 6.75 (*ddd*, ³*J*_{H,H} = 7.8Hz, ³*J*_{H,H} = 7.3Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.4Hz, 1H, H-C(5)).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*D*₆): δ = 169.7 (C=O), 146.2 (quart.), 143.2 (quart.), 140.0 (quart.), 134.0 (CH), 131.8 (CH), 122.2 (CH), 122.0 (CH), 120.1 (*q*, ³*J*_{H,H} = 253Hz), 118.1 (CH), 114.1 (CH), 113.4 (quart.).

¹⁹F-NMR (188 MHz, DMSO-*D*₆): δ = -57.9 (*s*, OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 296 (100%) [M-H]⁻, 615 (85%) [(M-H)₂Na]⁻.

7.4.1.6 2-(4-Methoxyphenylamino)-4-chlorbenzoesäure (**34**)^[4,181,182,183,184,185]

Verbindung **34** (10 g, 45%) wird aus 2,4-Dichlorbenzoesäure (15.3 g, 80.0 mmol) und *p*-Anisidin (19.7 g, 0.16 mol) analog zur Vorschrift für **33** als grüner Feststoff erhalten. M.p. 206 - 208 °C (Lit.: 214 - 215 °C^[4,181]; 213.5 - 214 °C^[182]; 213 - 214 °C^[183]; 202 °C^[184]; 176 - 178 °C^[185]).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 245 nm (4.28).

IR (KBr): ν = 3336 m , 3002 s , 1669 s , 1594 s , 1570 s , 1517 s , 1491 m , 1463 m , 1427 s , 1330 m , 1262 s , 1240 s , 1208 s , 1176 w , 1151 m , 1118 m , 1102 m , 1048 w , 1027 w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆): δ = 9.76 (*s*, 1H, NH), 7.86 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.3Hz, 1H, H-C(6)), 7.34 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 7.5Hz, ⁴*J*_{H,H} = 2.1Hz, 1H, H-C(3')), 7.08 – 7.16 (*m*, 2H, 2xH_{arom}), 6.95 –

7.00 (*m*, 2H, 2xH_{arom}), 6.75 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 3.80 (*s*, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 170.0$ (C=O), 151.6 (*quart.*), 148.2 (*quart.*), 138.8 (*quart.*), 137.7 (*quart.*), 128.6 (CH), 128.0 (*quart.*), 124.9 (CH), 122.1 (CH), 120.6 (CH), 116.7 (CH), 112.2 (CH), 112.1 (CH), 55.7 (OCH₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 276 (100%) [M-H]⁻, 576 (60%) [(M-H)₂Na]⁻.

7.4.1.7 2-(2,4-Difluorphenylamino)benzoesäure (**53**)

Verbindung **53** (1.5 g, 90%) wird aus **39** (1.8 g, 6.8 mmol) analog zur Vorschrift für **49** als weißer Feststoff erhalten. M.p. 202 - 204 °C.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 234 nm (4.24).

IR (KBr): $\nu = 1661s$, 1600*m*, 1582*s*, 1519*s*, 1450*m*, 1430*m*, 1334*w*, 1264*s*, 1210*w*, 1166*m*, 1142*m*, 1095*w*, 1043*w* cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 9.43$ (*s*, 1H, NH), 7.89 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 7.45 – 7.52 (*m*, 1H, H_{arom}), 7.30 – 7.40 (*m*, 2H, 2xH_{arom}), 7.04 – 7.12 (*m*, 1H, H_{arom}), 6.84 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$, 1H, H-C(3)), 6.79 (*ddd*, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8\text{Hz}$, 1H, H-C(5)).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 170.1$ (C=O), 158.6 (*quart.*, *dd*, $^1J_{\text{C,F}} = 244\text{Hz}$, $^3J_{\text{C,F}} = 11.5\text{Hz}$, C(2')), 155.8 (*quart.*, *dd*, $^1J_{\text{C,F}} = 247\text{Hz}$, $^3J_{\text{C,F}} = 12.9\text{Hz}$, C(4')), 134.5 (CH), 147.3 (*quart.*), 126.2 (*dd*, $^3J_{\text{C,F}} = 10.1\text{Hz}$, $^4J_{\text{C,F}} = 2.8\text{Hz}$, CH(6')), 131.8 (CH), 124.7 (*quart.*, *dd*, $^3J_{\text{C,F}} = 12.0\text{Hz}$, $^4J_{\text{C,F}} = 2.8\text{Hz}$), 117.7 (CH), 113.3 (CH), 112.5 (*quart.*), 111.8 (*dd*, $^2J_{\text{C,F}} = 21.2\text{Hz}$, $^4J_{\text{C,F}} = 3.7\text{Hz}$, CH(5')), 104.9 (*dd*, $^2J_{\text{C,F}} = 24.9\text{Hz}$, $^2J_{\text{C,F}} = 24.9\text{Hz}$, CH(3')).

¹⁹F-NMR (188 MHz, DMSO-D₆): $\delta = -115.4$ (*dd*, $J = 15.2$, 6.1 Hz, F), -120.1 (*dd*, $J = 15.2$, 9.1 Hz, F).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 248 (100%) [M-H]⁻.

HRMS für C₁₄H₉F₂NO₂: ber.: 249.0601, gef.: 249.0600.

7.4.1.8 2-(2,4-Dimethoxyphenylamino)benzoesäure (**55**)^[186]

Verbindung **55** (1.90 g, 97%) wird aus **41** (2.00 g, 7.7 mmol) analog zur Vorschrift für **49** als gelber Feststoff erhalten. M.p. 180 °C (Lit.: 158 – 162 °C)^[186].

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 230 nm (4.66).

IR (KBr): ν = 3333 m , 2994 s , 2968 m , 2933 m , 2641 m , 1655 s , 1611 m , 1577 s , 1518 s , 1446 s , 1421 m , 1338 w , 1314 w , 1274 s , 1256 s , 1207 s , 1155 s , 1129 s , 1039 s cm⁻¹.

¹H-NMR^[186] (400 MHz, DMSO-D₆): δ = 12.80 (*s*, 1H, COOH), 10.40 (*s*, 1H, NH), 7.83 (*dd*, 1H, ³*J*_{H,H} = 7.88Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.7Hz, H-C(6)), 7.28 (*ddd*, 1H, ³*J*_{H,H} = 8.29Hz, ³*J*_{H,H} = 7.08Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.70Hz, H-C(4)), 7.21 (*d*, 1H, ³*J*_{H,H} = 8.67Hz, H-C(6')), 6.80 (*d*, 1H, ³*J*_{H,H} = 8.29Hz, H-C(3)), 6.68 – 6.62 (*m*, 2H, H-C(3',5')), 6.53 (*dd*, 1H, ³*J*_{H,H} = 8.67Hz, ⁴*J*_{H,H} = 2.49Hz, H-C(5')), 3.77 (*s*, 3H, OCH₃), 3.76 (*s*, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-D₆): δ = 169.6 (C=O), 156.9 (quart.), 153.5 (quart.), 148.6 (quart.), 133.8 (CH), 131.4 (CH), 124.6 (CH), 121.5 (quart.), 115.8 (CH), 112.5 (CH), 111.2 (quart.), 104.4 (CH), 99.5 (CH), 55.6 (OMe), 55.3 (OMe).

MS^[186] (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 272 (50%) [M-H]⁺, 567 (100%) [(M-H)₂Na]⁺.

7.4.1.9 2-(2-Methoxyphenylamino)-5-nitrobenzoesäure (**30**)^[187]

Verbindung **30** (6.70 g, 58%) wird aus 2-Chlor-5-nitrobenzoesäure (8.00 g, 40.0 mmol) und *o*-Anisidin (9.80 g, 80 mmol) analog zur Vorschrift für **33** als grauer Feststoff erhalten. M.p. 218-224 °C (Lit.: 215 °C)^[187].

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 233 nm (4.43).

IR (KBr): ν = 3308 w , 2937 m , 1674 s , 1602 s , 1578 s , 1537 s , 1503 s , 1466 m , 1439 m , 1333 s , 1296 s , 1262 s , 1182 m , 1152 m , 1132 m , 1118 m , 1067 w , 1050 w , 1031 m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ = 9.88 (*s*, 1H, NH), 8.98 (*d*, ⁴*J*_{H,H} = 2.49Hz, 1H, H-C(6)), 8.14 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 9.5Hz, ⁴*J*_{H,H} = 2.49Hz, 1H, H-C(4)), 7.35 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.3Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.7Hz, 1H, H-C(6')), 7.32 – 7.28 (*m*, 1H, H-C(5')), 7.05 – 6.98 (*m*, 3H, 3xH-C(3,3',4')), 3.87 (*s*, 3H, OCH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- D_6): δ = 168.5 (quart.), 152.4 (quart.), 152.0 (quart.), 136.4 (quart.), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 126.4 (CH), 124.0 (CH), 120.6 (quart.), 113.3 (CH), 112.2 (quart.), 110.8 (CH), 55.7 (OMe).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 287 (100%) $[\text{M}-\text{H}]^-$, 597 (25%) $[(\text{M}-\text{H})_2\text{Na}]^-$.

7.4.2 Synthesen der substituierten 9-Chloracridine

7.4.2.1 9-Chloracridin (**63**)^[188]

N-Phenylanthranilsäure (3.00 g, 14.0 mmol) wird in POCl_3 (15 ml) 6h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und gießt die Lösung unter starken Rühren vorsichtig auf eine Mischung aus Eis (200 g), konz. Ammoniak (100 ml) und Chloroform (250 ml). Zur Vermeidung von Nebenprodukten muss bei der Neutralisation auf durchgehend basische Bedingungen geachtet werden. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Chloroform (2x100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit CaCl_2 getrocknet und unter Vakuum eingengt. Man erhält **63** (2.8 g, 94%) als gelben Feststoff. M.p. 120 - 121 °C (Lit.: 120 - 121 °C)^[188].

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 269 nm (4.26).

IR (KBr): ν = 2924 w , 1719 w , 1625 w , 1610 w , 1556 w , 1544 m , 1514 m , 1472 w , 1460 w , 1434 w , 1394 m , 1356 w , 1314 m , 1275 w , 1262 w , 1148 w , 1131 w , 1011 w cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.40 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.71Hz, 2H, H-C(1,8)), 8.20 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.71Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.78 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.71Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.61 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.71Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(2,7)).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 149.0 (quart.), 141.1 (quart.), 130.5 (CH), 129.8 (CH), 126.9 (CH), 124.6 (CH), 124.3 (quart.).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 214 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 216 (32%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.4.2.2 9-Chlor-2-methoxyacridin (**69**)^[189,190,129,191,192,193]

Analog zur Versuchsvorschrift von **63** erhält man **69** (2.73 g, 91%) als gelben Feststoff durch Umsetzung von **33** (3.00 g, 12.3 mmol) mit POCl_3 (15 ml). M.p. 151 - 152 °C (Lit.: 154 °C^[189], 152 °C^[190], 153 °C^[129], 148 - 149 °C^[191]).

UV^[193] (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 271 nm (5.07).

IR^[129] (KBr): ν = 3012 w , 2976 w , 1636 s , 1560 m , 1552 s , 1524 w , 1479 s , 1445 m , 1426 m , 1398 m , 1350 w , 1307 w , 1280 w , 1265 s , 1223 s , 1219 w , 1203 s , 1135 w , 1182 s , 1139 m , 1116 w , 1014 m cm⁻¹.

¹H-NMR^[129,191] (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.37 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.7Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 1.2Hz, 1H, H-C(8)), 8.18 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.7Hz, 1H, H-C(5)), 8.09 (*d*, 9.1Hz, 1H, H-C(4)), 7.73 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.7Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 1H, H-C(7)), 7.61 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.7Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 1H, H-C(6)), 7.51 (*d*, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.5Hz, 1H, H-C(1)), 7.47 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.1Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.5Hz, 1H, H-C(3)), 4.02 (*s*, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR^[192] (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.2 (quart.), 147.3 (quart.), 146.2 (quart.), 131.5 (quart.), 129.8 (CH), 129.3 (quart.), 127.0 (CH), 125.9 (CH), 125.3 (CH), 124.5 (CH), 124.1 (CH), 102.2 (quart.), 99.9 (CH), 55.7 (OCH₃).

HRMS für C₁₄H₁₀ClNO: ber.: 243.0451, gef.: 243.0458.

7.4.2.3 9-Chlor-2-(trifluormethoxy)acridin (71)

Analog zur Versuchsvorschrift von **63** erhält man **71** (1.80 g, 90%) als gelben Feststoff durch Umsetzung von **49** (2.00 g, 6.7 mmol) mit POCl₃ (15 ml). M.p. 250 °C (zers.).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 269 nm (5.05).

IR (KBr): ν = 3041 w , 2926 w , 1636 m , 1559 m , 1522 m , 1507 m , 1476 m , 1460 m , 1439 m , 1401 m , 1267 s , 1215 s , 1170 s , 1012 w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.44 (*dd*, 1 H, J = 9.5, 1.2 Hz, H-C(3)), 8.20-8.28 (*m*, 3 H, H_{arom}), 7.84 (*ddd*, 1 H, J = 6.6, 6.6, 1.3 Hz, H-C(6 oder 7)), 7.63 (*m*, 2 H, H_{arom}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 149.1 (quart.), 147.2 (quart.), 146.9 (quart.), 140.9 (quart.), 132.5 (CH), 130.9 (CH), 130.0 (CH), 127.7 (CH), 125.2 (CH), 124.5 (quart.), 124.4 (CH), (quart.), 120.5 (*q*, ¹ $J_{\text{C,F}}$ = 258Hz, OCF₃), 114.1 (CH).

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -58.3 (*s*, OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 298 (100%) [MH]⁺.

HRMS für C₁₄H₇F₃NO: ber.: 297.0168, gef.: 297.0173.

7.4.2.4 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (**70**)^[194,195,196,197]

Analog zur Versuchsvorschrift von **63** erhält man **70** (2.90 g, 98%) als gelben Feststoff durch Umsetzung von **34** (3.00 g, 10.8 mmol) mit POCl₃ (15 ml). M.p. 169 - 172 °C (Lit.: 164 °C^[194], 160 - 161 °C^[195]).

UV^[196] (Methanol): λ_{max} (log ε) = 276 nm (4.07).

IR^[197] (KBr): ν = 2925_w, 1633_s, 1554_w, 1517_w, 1476_s, 1420_s, 1262_s, 1062_w, 1027_w, 947_m, 826_m, 805_w, 656_w cm⁻¹.

¹H-NMR^[197] (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.29 (*d*, ³J_{H,H} = 9.13Hz, 1H, H-C(8)), 8.17 (*d*, ⁴J_{H,H} = 1.86Hz, 1H, H-C(5)), 8.06 (*d*, ³J_{H,H} = 9.54Hz, 1H, H-C(4)), 7.53 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.54Hz, ⁴J_{H,H} = 2.05Hz, 1H, H-C(3)), 7.49 – 7.46 (*m*, 2H, H-C(1,7)), 4.01 (*s*, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.8 (quart.), 147.6 (quart.), 147.2 (quart.), 138.8 (quart.), 135.8 (quart.), 131.9 (quart.), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 126.9 (CH), 126.1 (CH), 125.7 (CH), 123.3 (quart.), 100.4 (CH), 56.3 (OCH₃).

MS (GC-MS, EI, 70eV): m/z = 277 (100%), 262 (20%), 234 (94%), 199 (7%), 164 (17%).

HRMS für C₁₄H₉Cl₂NO: ber.: 277.0061, gef.: 277.0032.

7.4.2.5 9-Chlor-2,4-difluoracridin (**73**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **63** erhält man **73** (1.30 g, 96%) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **53** (1.40 g, 5.6 mmol) mit POCl₃ (15 ml). M.p. 153 - 155 °C.

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 269 nm (5.13).

IR (KBr): ν = 1646_s, 1559_m, 1526_m, 1508_m, 1473_s, 1432_s, 1402_s, 1330_s, 1277_m, 1249_m, 1207_m, 1158_m, 1129_s, 1080_w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.38 (*d*, ³J_{H,H} = 8.7Hz, 1H, H_{arom}), 8.30 (*dd*, ³J_{H,H} = 8.7Hz, ⁵J_{H,H} = 1.0Hz, 1H, H_{arom}), 7.80 – 7.86 (*m*, 2H, H_{arom}), 7.68 (*ddd*, ³J_{H,H} = 6.6Hz, ³J_{H,H} = 6.6Hz, ⁵J_{H,H} = 1.2Hz, 1H, H_{arom}), 7.34 (*ddd*, ³J_{H,H} = 8.3Hz, ³J_{H,H} = 7.5Hz, ⁴J_{H,H} = 2.4Hz, 1H, H_{arom}).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.0$ (quart., *dd*, $^1J_{\text{C,F}} = 251\text{Hz}$, $^3J_{\text{C,F}} = 11.5\text{Hz}$, C(2)), 158.4 (quart., *dd*, $^1J_{\text{C,F}} = 263\text{Hz}$, $^3J_{\text{C,F}} = 13.0\text{Hz}$, C(4)), 148.0 (quart.), 140.3 (quart., *dd*, $^3J_{\text{C,F}} = 8.4\text{Hz}$, $^3J_{\text{C,F}} = 5.4\text{Hz}$, C(1a)), 137.5 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 13.0\text{Hz}$, C(4a)), 130.8 (CH), 130.4 (CH), 130.4 (CH), 128.2 (CH), 125.0 (quart.), 124.1 (CH), 106.3 (*dd*, $^2J_{\text{C,F}} = 22.7\text{Hz}$, $^2J_{\text{C,F}} = 22.3\text{Hz}$, CH(3)), 103.0 (*dd*, $^2J_{\text{C,F}} = 24.6\text{Hz}$, $^4J_{\text{C,F}} = 5.5\text{Hz}$, CH(1)).

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -107.8$ (*m*, $J_{\text{F,H}} = 15.3, 9.2$ Hz, F), -117.7 (*m*, $J_{\text{F,H}} = 9.2$ Hz, F);

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 250 (100%) $[\text{MH}]^+$.

HRMS für $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClF}_2\text{N}$: ber.: 249.0157, gef.: 249.0154.

7.4.2.6 9-Chlor-2,4-dimethoxyacridin (**75**)^[186]

Analog zur Versuchsvorschrift von **63** erhält man **75** (1.30 g, 95%) als gelben Feststoff durch Umsetzung von **55** (1.40 g, 5.1 mmol) mit POCl_3 (15 ml). M.p. 220 - 222 °C (Lit.: 170-172 °C^[186]).

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 284 nm (4.93).

IR (KBr): $\nu = 3136m, 1635s, 1564m, 1528s, 1468s, 1445s, 1419s, 1396s, 1327s, 1282w, 1245s, 1230m, 1201s, 1163s, 1152s, 1110m, 1043s, 1008m$ cm^{-1} .

^1H -NMR^[186] (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.36 - 8.30$ (*m*, 2H, H-C(5,8)), 7.71 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.27\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.67\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.61 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.67\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 7.12 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 6.74 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 4.11 (*s*, 3H OCH₃), 4.00 (*s*, 3H OCH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.5$ (quart.), 156.2 (quart.), 146.1 (quart.), 139.7 (quart.), 137.9 (quart.), 130.5 (CH), 128.8 (CH), 127.3 (CH), 125.8 (quart.), 124.9 (quart.), 123.8 (CH), 102.4 (CH), 92.2 (CH), 56.5 (OMe), 55.6 (OMe).

MS^[186] (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol, 0.1% TFA): 274 (100%) $[\text{MH}]^+$.

HRMS für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$: ber.: 273.0556, gef.: 273.0577.

7.4.2.7 9-Chlor-5-methoxy-2-nitroacridin (**67**)^[198]

Analog zur Versuchsvorschrift von **63** erhält man **67** (17.0 g, 96%) als gelb-grünen Feststoff durch Umsetzung von **30** (17.7 g, 61.4 mmol) mit POCl₃ (65 ml). M.p. 180 °C zers.* (Lit.: 265 - 267 °C^[198]).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 255 nm (3.76).

IR (KBr): ν = 1628 m , 1609 m , 1582 m , 1542 s , 1509 m , 1468 m , 1457 m , 1401 s , 1346 s , 1337 s , 1305 w , 1278 m , 1267 m , 1219 w , 1177 w , 1135 w , 1107 m , 1069 w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.37 (d , 1H, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 1.18Hz, H-C(1)), 8.48 – 8.47 (m , 2H, 2xH-C(3,4)), 8.00 (dd , 1H, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.71Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 1.21Hz, H-C(8)), 7.63 (dd , 1H, 9.11Hz, 8.71Hz, H-C(7)), 7.17 (d , 1H, 9.11Hz, H-C(6)), 4.17 (s , 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.4 (quart.), 155.3 (quart.), 148.2 (quart.), 145.8 (quart.), 144.0 (quart.), 132.7 (CH), 128.5 (CH), 125.9 (CH), 122.9 (CH), 122.9 (CH), 122.3 (quart.), 116.4 (quart.), 108.8 (CH), 56.6 (OMe).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol, 0.1% TFA): 289 (100%) [MH]⁺.

* Durch die Bildung von schlecht schmelzenden Acridon wird die Beobachtung des Schmelzpunktes erschwert.

7.5 Synthesen von substituierten N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloriden

7.5.1 Synthesen der *tert*-Butyl N -(x-aminoalkyl)carbamate

7.5.1.1 *tert*-Butyl N -(2-Aminoethyl)carbamate (**82**)^[199]

Zu einer Suspension von 1,2-Diaminoethan (15.0 g, 0.25 mol) in trockenem Dioxan (200 ml) wird unter Eiskühlung, über einen Zeitraum von 5 h eine Lösung von (Boc)₂O (10.9 g, 50 mmol) in trockenem Dioxan (200 ml) zugetropft. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand 3-mal mit Diethylether (150 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit H₂O (200 ml) versetzt und mit 10%iger HCl auf pH 3-4 eingestellt. Die wässrige Phase wird schnell separiert und mit einer gesättigten Na₂CO₃-Lösung (100 ml) versetzt. Danach wird mit Chloroform (3 x 150 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird **82** (7.1 g, 88%) als farbloses Öl erhalten.

IR (Film): $\nu = 3357s, 2976m, 2933s, 2868m, 1684s, 1526s, 1392m, 1366s, 1280s, 1256s, 1169s \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.90$ (*br s*, 1H, NH), 3.15 – 3.11 (*m*, 2H, CH₂(1)), 2.77 – 2.74 (*m*, 2H, CH₂(2)), 1.41 (*s*, 9H, ^tBu).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 156.1$ (C=O), 79.1 (quart., ^tBu), 41.9 (CH₂(2)), 40.8 (CH₂(1)), 28.4 (CH₃, ^tBu).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 105 (7%) [(M-^tButen)H]⁺, 161 (100%) [MH]⁺.

7.5.1.2 *tert*-Butyl N -(3-Aminopropyl)carbamate (**83**)^[199]

Analog zur Versuchsvorschrift von **82** erhält man **83** (8.5 g, 52%) als farbloses Öl aus 1,3-Diaminopropan (14.0 g, 0.19 mol) und (Boc)₂O (20.6 g, 95 mmol) in trockenem Dioxan.

IR (Film): $\nu = 3363s, 2976s, 2933s, 2869m, 1694s, 1528s, 1391m, 1365s, 1275s, 1253s, 1174s \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.97$ (*br s*, 1H, NH), 3.17 – 3.12 (*m*, 2H, CH₂(1)), 2.71 – 2.68 (*m*, 2H, CH₂(3)), 1.58 – 1.51 (*m*, 2H, CH₂(2)), 1.38 (*s*, 9H, ^tBu).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.0$ (C=O), 79.0 (quart., ^tBu), 39.8 ($\text{CH}_2(3)$), 38.5 ($\text{CH}_2(1)$), 33.6 (CH_2), 28.5 (CH_3 , ^tBu).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 119 (8%) [$(\text{M}-^t\text{Buten})\text{H}$] $^+$, 175 (100%) [MH] $^+$.

7.5.1.3 *tert*-Butyl *N*-(4-Aminopropyl)carbammat (**84**)^[199]

Analog zur Versuchsvorschrift von **82** erhält man **84** (4.2 g, 39%) als farbloses Öl aus 1,4-Diaminobutan (10.0 g, 0.11 mol) und $(\text{Boc})_2\text{O}$ (12.4 g, 57 mmol) in trockenem Dioxan.

IR (Film): $\nu = 3359m$, 2976 s , 2932 s , 2865 m , 1694 s , 1528 s , 1391 m , 1367 s , 1276 s , 1252 s , 1175 s cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.68$ (*br s*, 1H, NH), 3.08 – 3.06 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1)$), 2.68 – 2.65 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(4)$), 1.50 – 1.42 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(2,3)$), 1.39 (*s*, 9H, ^tBu).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.8$ (C=O), 78.9 (quart., ^tBu), 41.8 ($\text{CH}_2(4)$), 40.5 ($\text{CH}_2(1)$), 30.9 (CH_2), 28.5 (CH_3 , ^tBu), 27.6 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 133 (8%) [$(\text{M}-^t\text{Buten})\text{H}$] $^+$, 189 (100%) [MH] $^+$.

7.5.1.4 *tert*-Butyl *N*-(5-Aminopentyl)carbammat (**85**)^[200]

Analog zur Versuchsvorschrift von **82** erhält man **85** (6.0 g, 39.5%) als farbloses Öl aus 1,5-Diaminopentan (15.3 g, 0.15 mol) und $(\text{Boc})_2\text{O}$ (16.4 g, 75 mmol) in trockenem Dioxan.

IR (Film): $\nu = 3373s$, 2977 s , 2933 s , 2866 m , 1694 s , 1531 s , 1392 m , 1366 s , 1276 s , 1252 s , 1176 s cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.53$ (*br s*, 1H, NH), 3.09 – 3.06 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1)$), 2.67 – 2.64 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(5)$), 1.50 – 1.42 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(2,4)$), 1.41 (*s*, 9H, ^tBu), 1.39 – 1.31 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(3)$).

^{13}C -NMR (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.0$ (C=O), 79.1 (quart., ^tBu), 42.1 ($\text{CH}_2(5)$), 40.5 ($\text{CH}_2(1)$), 30.4 (CH_2), 29.9 (CH_2), 28.4 (CH_3 , ^tBu), 24.1 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 203 (100%) [MH] $^+$.

7.5.1.5 *tert*-Butyl *N*-(6-Aminohexyl)carbammat (**86**)^[200]

Analog zur Versuchsvorschrift von **82** erhält man **86** (7.3 g, 40%) als farbloses Öl aus 1,6-Diaminohexan (19.0 g, 0.16 mol) und (Boc)₂O (17.8 g, 82 mmol) in trockenem Dioxan.

IR (Film): $\nu = 3361m, 2975s, 2930s, 2857m, 1694s, 1529s, 1391m, 1365s, 1274s, 1252s, 1175s \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.62$ (*br s*, 1H, NH), 3.05 – 3.00 (*m*, 2H, CH₂(1)), 2.61 – 2.58 (*m*, 2H, CH₂(6)), 1.42 – 1.38 (*m*, 4H, 2xCH₂(2,5)), 1.36 (*s*, 9H, ^tBu), 1.26 – 1.23 (*m*, 4H, 2xCH₂(3,4)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.8$ (C=O), 78.8 (quart., ^tBu), 42.1 (CH₂(6)), 40.5 (CH₂(1)), 33.7 (CH₂), 30.0 (CH₂), 28.4 (CH₃, ^tBu), 26.6 (CH₂), 26.5 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 161 (8%) [(M-^tButen)H]⁺, 217 (100%) [MH]⁺.

7.5.1.6 *tert*-Butyl *N*-(7-Aminoheptyl)carbammat (**87**)^[200]

Analog zur Versuchsvorschrift von **82** erhält man **87** (7.3 g, 63%) als farbloses Öl aus 1,7-Diaminoheptan (13.0 g, 0.10 mol) und (Boc)₂O (10.9 g, 50 mmol) in trockenem Dioxan. Abweichend zur Versuchsvorschrift von **82** erfolgte die Aufarbeitung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, MeOH/Aceton 1:1)

IR (Film): $\nu = 3359m, 2975s, 2928s, 2856s, 1694s, 1531s, 1391m, 1365s, 1251s, 1174s \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.49$ (*br s*, 1H, NH), 3.10 – 3.05 (*m*, 2H, CH₂(1)), 2.67 – 2.63 (*m*, 2H, CH₂(7)), 1.46 – 1.42 (*m*, 4H, 2xCH₂(2,6)), 1.42 (*s*, 9H, ^tBu), 1.33 – 1.27 (*m*, 6H, 3xCH₂(3,4,5)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.9$ (C=O), 78.9 (quart., ^tBu), 42.2 (CH₂(7)), 40.6 (CH₂(1)), 33.8 (CH₂), 30.0 (CH₂), 28.4 (CH₃, ^tBu), 29.1 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.8 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 131 (2%) [(M-Boc)H]⁺, 175 (11%) [(M-^tButen)H]⁺, 231 (100%) [MH]⁺.

7.5.1.7 *tert*-Butyl *N*-(8-Aminoocetyl)carbammat (**88**)^[201]

Analog zur Versuchsvorschrift von **82** erhält man **88** (5.5 g, 41.3%) als farbloses Öl aus 1,8-Diaminoocetan (15.7 g, 0.11 mol) und (Boc)₂O (11.9 g, 54 mmol) in trockenem Dioxan.

IR (Film): $\nu = 3362s, 2976m, 2925m, 2853m, 1686s, 1524s, 1390m, 1365m, 1275m, 1250m, 1173s \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.53 (br s, 1H, NH), 3.09 - 3.04 (m, 2H, CH_2(1)), 2.65 - 2.62 (m, 2H, CH_2(8)), 1.40 - 1.35 (m, 4H, 2 \times CH_2(2,7)), 1.40 (s, 9H, ^tBu), 1.24 - 1.22 (m, 8H, 4 \times CH_2(3,4,5,6))$.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.9 (C=O), 78.9 (quart., ^tBu), 42.3 (CH_2(8)), 40.7 (CH_2(1)), 33.9 (CH_2), 30.2 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.5 (CH_3, ^tBu), 26.9 (CH_2), 26.8 (CH_2)$.

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 145 (4%) [(M-Boc)H]⁺, 189 (27%) [(M-^tButen)H]⁺, 245 (100%) [MH]⁺.

7.5.1.8 *tert*-Butyl *N*-(9-Aminononyl)carbammat (**89**)^[202]

Analog zur Versuchsvorschrift von **82** erhält man **89** (4.7 g, 38%) als weißen Feststoff aus 1,9-Diaminononan (15.0 g, 95 mmol) und (Boc)₂O (10.3 g, 47.4 mmol) in trockenem Dioxan.

IR (KBr): $\nu = 3369m, 2975w, 2924m, 2852m, 1686s, 1521m, 1391w, 1365w, 1276w, 1245w, 1172m \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.52 (br s, 1H, NH), 3.07 - 3.05 (m, 2H, CH_2(1)), 2.79 - 2.77 (m, 2H, CH_2(9)), 1.59 - 1.52 (m, 2H, CH_2(2)), 1.42 - 1.40 (m, 2H, CH_2(8)), 1.41 (s, 9H, ^tBu), 1.35 - 1.26 (m, 10H, 5 \times CH_2(3,4,5,6,7))$.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.9 (C=O), 80.0 (quart., ^tBu), 41.9 (CH_2(9)), 40.7 (CH_2(1)), 32.9 (CH_2), 30.2 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.6 (CH_3, ^tBu), 26.9 (CH_2), 26.8 (CH_2)$.

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 159 (3%) [(M-Boc)H]⁺, 203 (11%) [(M-^tButen)H]⁺, 259 (100%) [MH]⁺.

7.5.1.9 *tert*-Butyl *N*-(10-Aminodecyl)carbamate (**90**)^[202,203]

Zu einer Suspension von 1,10-Diaminodecan (15.0 g, 87 mmol) in trockenem Dioxan (200 ml) wird unter Eiskühlung über einen Zeitraum von 5 h eine Lösung von (Boc)₂O (9.5 g, 44 mmol) in trockenem Dioxan (200 ml) zugetropft. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Diethylether (3 x 150 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und nach der Entfernung des Diethylethers wird **90** (6.7 g, 57%) als weißer Feststoff erhalten.

IR (KBr): $\nu = 3374_s, 2982_s, 2920_s, 2853_s, 1689_s, 1523_s, 1390_m, 1365_m, 1283_m, 1247_m, 1172_s \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.50$ (*br s*, 1H, NH), 3.09 – 3.04 (*m*, 2H, CH₂(1)), 2.66 – 2.63 (*m*, 2H, CH₂(12)), 1.41 (*s*, 9H, ^tBu), 1.40 – 1.36 (*m*, 4H, 2xCH₂(2,9)), 1.24 – 1.22 (*m*, 12H, 6xCH₂(3,4,5,6,7,8)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.8$ (C=O), 78.9 (quart., ^tBu), 42.3 (CH₂(10)), 40.6 (CH₂(1)), 33.9 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.5 (CH₃, ^tBu), 26.9 (CH₂), 26.8 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 173 (5%) [(M-Boc)H]⁺, 217 (16%) [(M-^tButen)H]⁺, 273 (100%) [MH]⁺.

7.5.1.10 *tert*-Butyl *N*-(12-Aminododecyl)carbamate (**91**)^[201,204,205]

Analog zur Versuchsvorschrift von **90** erhält man **91** (6.6 g, 52%) als weißen Feststoff aus 1,12-Diaminododecan (17.0 g, 85 mmol) und (Boc)₂O (9.3 g, 42.5 mmol) in trockenem Dioxan.

IR (KBr): $\nu = 3375_s, 2984_m, 2919_s, 2852_s, 1689_s, 1520_s, 1390_m, 1365_m, 1273_m, 1241_m, 1171_s \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.49$ (*br s*, 1H, NH), 3.08 – 3.06 (*m*, 2H, CH₂(1)), 2.67 – 2.63 (*m*, 2H, CH₂(12)), 1.42 – 1.37 (*m*, 4H, 2xCH₂(2,11)), 1.41 (*s*, 9H, ^tBu), 1.29 – 1.24 (*m*, 16H, 8xCH₂(3,4,5,6,7,8,9,10)).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.9$ (C=O), 78.9 (quart., ^tBu), 42.3 ($\text{CH}_2(12)$), 40.6 ($\text{CH}_2(1)$), 33.9 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.5 (CH_3 , ^tBu), 26.9 (CH_2), 26.8 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 201 (19%) [(M-Boc)H] $^+$, 245 (30%) [(M- $^i\text{Buten}$)H] $^+$, 301 (100%) [MH] $^+$.

7.5.2 Synthesen der N^1 -(9-Acridinyl)-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride

7.5.2.1 *tert*-Butyl *N*-[2-(9-acridinylamino)ethyl] carbamat (**92**)^[206]

Eine Mischung aus 9-Chloracridin (**63**) (3.3 g, 15.5 mmol) und Phenol (9 g, 95.6 mmol) wird 0.5 h bei 90 °C gerührt. Die homogene, tiefrote Lösung wird mit **82** (2.7 g, 17 mmol) versetzt, 0.5 h bei 105 °C gerührt und anschließend abgekühlt. Nach der Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (Kieselgel, MeOH/EE 1:6) wird **92** (4.5 g, 87%) als oranger Feststoff erhalten.

R_F (MeOH/EE 1:3): 0.62.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 283 nm (4.81).

IR (KBr): $\nu = 2978m$, 1687s, 1636m, 1561s, 1522s, 1261m, 1167m cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.16$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 7.98 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 2H, H-C(1,8)), 7.53 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 2H, H-C(3,6)), 7.24 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 2H, H-C(2,7)), 5.50 (*br s*, 1H, NH), 4.00 – 3.99 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.61 – 3.60 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.44 (*s*, 9H, ^tBu).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.8$ (C=O), 152.8 (quart., C9), 146.6 (quart.), 130.8 (CH), 126.3 (CH), 123.7 (CH), 122.7 (CH), 115.1 (quart.), 80.3 (quart., ^tBu), 52.2 ($\text{CH}_2(1')$), 41.0 ($\text{CH}_2(2')$), 28.4 (CH_3 , ^tBu).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 238 (4%) [(M-Boc)H] $^+$, 282 (64%) [(M- $^i\text{Buten}$)H] $^+$, 338 (100%) [MH] $^+$.

7.5.2.2 *tert*-Butyl *N*-[3-(9-acridinylamino)propyl] carbamat (**93**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **92** erhält man **93** (5.5 g, 95.5%) als gelben Feststoff aus 9-Chloracridin (**63**) (3.5 g, 16.4 mmol), Phenol (9 g, 95.6 mmol) und **83** (3.14 g, 18 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:3): 0.60.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 282 nm (4.77).

IR (KBr): ν = 3369 m , 2976 m , 2935 m , 1683 s , 1616 m , 1564 s , 1530 s , 1430 m , 1365 s , 1290 s , 1263 m , 1167 s , 1141 s cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.19 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(4,5)), 8.02 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(1,8)), 7.62 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.32 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(2,7)), 4.87 (*br s*, 1H, NH), 3.81 – 3.78 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.38 – 3.36 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 1.90 – 1.84 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.47 (*s*, 9H, ^tBu).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.9 (C=O), 151.9 (quart., C9), 148.8 (quart.), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 123.1 (CH), 122.9 (CH), 117.1 (quart.), 79.8 (quart., ^tBu), 47.1 ($\text{CH}_2(1')$), 37.7 ($\text{CH}_2(3')$), 32.2 ($\text{CH}_2(2')$), 28.5 (CH_3 , ^tBu).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 252 (2%) [(M-Boc)H] $^+$, 296 (8%) [(M- $^t\text{Buten}$)H] $^+$, 352 (100%) [MH] $^+$.

7.5.2.3 *tert*-Butyl *N*-[4-(9-acridinylamino)butyl] carbamat (**94**)^[207]

Analog zur Versuchsvorschrift von **92** erhält man **94** (4.3 g, 84%) als orangen Feststoff aus 9-Chloracridin (**63**) (3 g, 14 mmol), Phenol (8 g, 85 mmol) und **84** (2.8 g, 15 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:3): 0.61.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 283 nm (4.76).

IR (KBr): ν = 2930 w , 1688 s , 1636 m , 1590 s , 1562 s , 1520 s , 1472 m , 1391 m , 1253 s , 1170 m cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.10 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(4,5)), 8.00 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(1,8)), 7.55 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.28 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(2,7)), 4.69 (*br s*, 1H, NH), 3.92 – 3.89 (*m*, 2H,

CH₂(1'), 3.24 – 3.14 (*m*, 2H, CH₂(4')), 1.94 – 1.84 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.71 – 1.63 (*m*, 2H, CH₂(3')), 1.42 (*s*, 9H, ^tBu).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.1 (C=O), 153.1 (quart., C9), 145.8 (quart.), 131.1 (CH), 125.8 (CH), 123.6 (CH), 122.9 (CH), 115.2 (quart.), 79.3 (quart., ^tBu), 49.8 (CH₂(1')), 40.1 (CH₂(4')), 28.5 (CH₂), 28.4 (CH₃, ^tBu), 27.7 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 266 (1%) [(M-Boc)H]⁺, 310 (9%) [(M-^tButen)H]⁺, 366 (100%) [MH]⁺.

7.5.2.4 *tert*-Butyl *N*-[5-(9-acridinylamino)pentyl] carbamat (**95**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **92** wird **95** (5.7 g, 80%) als oranger Feststoff aus 9-Chloracridin (**63**) (4.0 g, 18.7 mmol), Phenol (10 g, 0.11 mol) und **85** (4.2 g, 20.6 mmol) erhalten.

R_F (MeOH/EE 1:3): 0.61.

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 284 nm (4.73).

IR (KBr): ν = 2979*m*, 1683*m*, 1634*s*, 1594*s*, 1533*m*, 1474*m*, 1366*m*, 1272*m*, 1171*m* cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (*d*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.93 (*d*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, 2H, H-C(1,8)), 7.38 (*dd*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, ³J_{H,H} = 7.47Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.14 (*dd*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, ³J_{H,H} = 7.47Hz, 2H, H-C(2,7)), 4.75 (*br t*, ³J_{H,H} = 5.40Hz, 1H, NH), 4.07 – 4.04 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.18 – 3.13 (*m*, 2H, CH₂(5')), 2.11 – 2.01 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.67 – 1.51 (*m*, 4H, 2xCH₂(3',4')), 1.40 (*s*, 9H, ^tBu).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.2 (C=O), 156.0 (quart., C9), 140.2 (quart.), 133.2 (CH), 125.0 (CH), 122.8 (CH), 120.0 (CH), 112.5 (quart.), 79.1 (quart., ^tBu), 48.5 (CH₂(1')), 40.2 (CH₂(5')), 30.0 (CH₂), 29.8 (CH₂), 28.5 (CH₃, ^tBu), 24.2 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 280 (2%) [(M-Boc)H]⁺, 324 (7%) [(M-^tButen)H]⁺, 380 (100%) [MH]⁺.

7.5.2.5 *tert*-Butyl *N*-[6-(9-acridinylamino)hexyl] carbamat (**96**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **92** erhält man **96** (5.0 g, 91%) als orangen Feststoff aus 9-Chloracridin (**63**) (3.0 g, 14 mmol), Phenol (7 g, 74.4 mmol) und **86** (3.2 g, 15 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:3): 0.63.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 281 nm (4.63).

IR (KBr): ν = 2932 w , 1687 s , 1634 s , 1591 s , 1570 s , 1533 s , 1474 s , 1391 m , 1365 s , 1273 m , 1252 m , 1171 s cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.95 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(1,8)), 7.55 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.27 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(2,7)), 4.55 (*br s*, 1H, NH), 3.86 – 3.82 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.11 – 3.04 (*m*, 2H, CH₂(6')), 1.87 – 1.78 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.50 – 1.42 (*m*, 4H, 2xCH₂(3',5')), 1.41 (*s*, 9H, ^tBu), 1.40 – 1.36 (*m*, 2H, CH₂(4')).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 156.3 (C=O), 156.1 (quart., C9), 140.5 (quart.), 133.4 (CH), 125.1 (CH), 122.9 (CH), 120.2 (CH), 112.6 (quart.), 79.0 (quart., ^tBu), 48.4 (CH₂(1')), 40.2 (CH₂(6')), 30.2 (CH₂), 29.9 (CH₂), 28.4 (CH₃, ^tBu), 26.3 (CH₂), 26.2 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 294 (3%) [(M-Boc)H]⁺, 338 (7%) [(M-^tButen)H]⁺, 394 (100%) [MH]⁺.

7.5.2.6 *tert*-Butyl *N*-[7-(9-acridinylamino)heptyl] carbamat (**97**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **92** erhält man **97** (6.3 g, 83%) als roten Feststoff aus 9-Chloracridin (**63**) (3.3 g, 15.4 mmol), Phenol (9 g, 95.6 mmol) und **87** (3.9 g, 17 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:3): 0.64.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284 nm (4.72).

IR (KBr): ν = 2929 w , 1691 s , 1635 m , 1563 m , 1522 m , 1473 m , 1391 m , 1272 m , 1170 m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.99 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(1,8)), 7.57 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.28 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(2,7)), 4.51 (*br s*, 1H, NH), 3.87 – 3.83 (*m*, 2H,

$\text{CH}_2(1')$), 3.09 – 3.04 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(7')$), 1.86 – 1.79 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.47 – 1.41 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(3', 6')$), 1.41 (*s*, 9H, ^tBu), 1.40 – 1.27 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(4', 5')$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.9 (C=O), 154.6 (quart., C9), 140.8 (quart.), 132.1 (CH), 124.2 (CH), 122.8 (CH), 117.0 (CH), 113.7 (quart.), 79.0 (quart., ^tBu), 49.2 ($\text{CH}_2(1')$), 40.5 ($\text{CH}_2(7')$), 30.8 (CH_2), 30.0 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.5 (CH_3 , ^tBu), 26.8 (CH_2), 26.6 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 308 (7%) [(M-Boc)H] $^+$, 352 (11%) [(M- i Buten)H] $^+$, 408 (100%) [MH] $^+$.

7.5.2.7 *tert*-Butyl *N*-[8-(9-acridinylamino)octyl] carbamat (**98**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **92** erhält man **98** (2.2 g, 81.5%) als orangen Feststoff aus 9-Chloracridin (**63**) (1.4 g, 6.4 mmol), Phenol (5 g, 53.1 mmol) und **88** (1.8 g, 7.36 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:3): 0.67.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 284 nm (4.76).

IR (KBr): ν = 2931 w , 1635 s , 1594 s , 1570 s , 1537 m , 1501 m , 1469 s , 1362 m , 1277 m , 1257 m , 1173 m cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.21 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.93 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(1,8)), 7.35-7.34 (*m*, 2H, H-C(3,6)), 7.12 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(2,7)), 4.55 (*br s*, 1H, NH), 4.08 – 4.04 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.09 – 3.03 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(8')$), 2.07 – 1.99 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.56 – 1.40 (*m*, 6H, $3 \times \text{CH}_2(3', 6', 7')$), 1.41 (*s*, 9H, ^tBu), 1.36 – 1.24 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(4', 5')$).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 156.6 (C=O), 155.9 (quart., C9), 139.6 (quart.), 133.5 (CH), 125.2 (CH), 122.7 (CH), 119.3 (CH), 112.2 (quart.), 79.0 (quart., ^tBu), 48.4 ($\text{CH}_2(1')$), 40.7 ($\text{CH}_2(8')$), 30.4 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.23 (CH_2), 29.18 (CH_2), 28.5 (CH_3 , ^tBu), 27.0 (CH_2), 26.8 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 322 (5%) [(M-Boc)H] $^+$, 366 (10%) [(M- i Buten)H] $^+$, 422 (100%) [MH] $^+$.

7.5.2.8 *tert*-Butyl *N*-[9-(9-acridinylamino)nonyl] carbamat (**99**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **92** erhält man **99** (4.4 g, 92%) als roten Feststoff aus 9-Chloracridin (**63**) (2.33 g, 11 mmol), Phenol (8 g, 85 mmol) und **89** (3.1 g, 12 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:3): 0.69.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284 nm (4.73).

IR (KBr): ν = 2926s, 1687s, 1633m, 1561s, 1521m, 1471m, 1364m, 1251s, 1169m cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.12 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.98 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(1,8)), 7.49 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.22 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(2,7)), 4.51 (*br s*, 1H, NH), 3.96 – 3.92 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.10 – 3.02 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(9')$), 1.94 – 1.85 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.50 – 1.42 (*m*, 4H, $2\times\text{CH}_2(3',8')$), 1.42 (*s*, 9H, ^tBu), 1.42 – 1.23 (*m*, 8H, $4\times\text{CH}_2(4',5',6',7')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 155.9 (C=O), 154.1 (quart., C9), 144.0 (quart.), 131.7 (CH), 124.0 (CH), 122.8 (CH), 114.1 (quart.), 79.0 (quart., ^tBu), 49.6 ($\text{CH}_2(1')$), 40.6 ($\text{CH}_2(9')$), 31.0 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.5 (CH_3 , ^tBu), 26.9 (CH_2), 26.7 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 336 (7%) [(M-Boc)H] $^+$, 380 (13%) [(M- $^i\text{Buten}$)H] $^+$, 436 (100%) [MH] $^+$.

7.5.2.9 *tert*-Butyl *N*-[10-(9-acridinylamino)decyl] carbamat (**100**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **92** erfolgt die Umsetzung von 9-Chloracridin (**63**) (3 g, 14 mmol) mit **90** (3.5 g, 13 mmol) in Phenol (9 g, 0.1 mol). Nach der Reinigung des Rohproduktes durch mehrfache Säulenchromatographie (Kieselgel, 1. MeOH/EE 1:4, 2. MeOH/EE 1:6) wird **100** (3.6 g, 62%) als orange-roter Feststoff erhalten.

R_F (MeOH/EE 1:3): 0.70.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284 nm (4.93).

IR (KBr): ν = 2927s, 1691s, 1615m, 1560s, 1520s, 1473m, 1426m, 1391m, 1365m, 1258m, 1172m, 1138m cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.07 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(4,5)), 8.05 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(1,8)), 7.65 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.35 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(2,7)), 5.07 (*br s*, 1H, NH) 4.50 (*br s*, 1H, NH), 3.82

– 3.78 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.11 – 3.03 (*m*, 2H, CH₂(10')), 1.80 – 1.73 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.42 – 1.40 (*m*, 13H, ^tBu, 2xCH₂(3',9')), 1.31 – 1.23 (*m*, 10H, 5xCH₂(4',5',6',7',8')).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 155.9 (C=O), 151.2 (quart., C9), 149.3 (quart.), 129.7 (CH), 129.6 (*br*, CH), 122.9 (CH), 122.6 (CH), 116.6 (quart.), 79.0 (quart., ^tBu), 51.0 (CH₂(1')), 40.7 (CH₂(10')), 31.9 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.5 (CH₃, ^tBu), 26.9 (CH₂), 26.8 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 350 (8%) [(M-Boc)H]⁺, 394 (11%) [(M-ⁱButen)H]⁺, 450 (100%) [MH]⁺.

7.5.2.10 *tert*-Butyl *N*-[12-(9-acridinylamino)dodecyl] carbamat (**101**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **92** erfolgt die Umsetzung von 9-Chloracridin (**63**) (2.4 g, 11 mmol) mit **91** (3.6 g, 12 mmol) in Phenol (10 g, 0.11 mol). Nach der Reinigung des Rohproduktes durch mehrfache Säulenchromatographie (Kieselgel, 1. MeOH/EE 1:4, 2. MeOH/EE 1:6.5) wird **101** (3.4 g, 65%) als dunkler, oranger Feststoff erhalten.

R_F (MeOH/EE 1:3): 0.73.

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 282 nm (4.70).

IR (KBr): ν = 2925_s, 1694_s, 1635_s, 1589_s, 1568_s, 1532_s, 1472_s, 1390_s, 1364_m, 1272_m, 1251_m, 1170_s cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (*d*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.94 (*d*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, 2H, H-C(1,8)), 7.41-7.37 (*m*, 2H, H-C(3,6)), 7.14 (*dd*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, ³J_{H,H} = 7.47Hz, 2H, H-C(2,7)), 4.49 (*br s*, 1H, NH), 4.05 – 4.01 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.09 – 3.05 (*m*, 2H, CH₂(12')), 2.04 – 1.97 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.57 – 1.45 (*m*, 2H, CH₂(11')), 1.45 – 1.41 (*m*, 13H, ^tBu, 2xCH₂(3',10')), 1.34 – 1.21 (*m*, 12H, 6xCH₂(4',5',6',7',8',9')).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 156.6 (C=O), 141.0 (quart.), 133.0 (CH), 124.9 (CH), 122.8 (CH), 120.7 (CH), 112.9 (quart.), 79.0 (quart., ^tBu), 48.9 (CH₂(1')), 40.7 (CH₂(12')), 30.6 (CH₂), 30.2 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.5 (CH₃, ^tBu), 27.0 (CH₂), 26.9 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 378 (6%) [(M-Boc)H]⁺, 422 (10%) [(M-ⁱButen)H]⁺, 478 (100%) [MH]⁺.

7.5.2.11 *N*^l-(9-Acridinyl)-1,2-ethan-diamin Bishydrochlorid (**102**)^[206]

Verbindung **92** (4.5 g, 13.35 mmol) wird mit MeOH (100 ml) und 10 %iger HCl (20 ml) versetzt und 10 h bei 35 °C gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird **102** (4.03 g, 97%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 283 nm (4.69).

IR (KBr): ν = 2831_s, 1638_s, 1588_s, 1527_s, 1469_s, 1339_m, 1270_m, 1176_w, 1128_w, 1047_w, 1032_w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.10 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.79 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, ³*J*_{H,H} = 7.47Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.52 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, 2H, H-C(1,8)), 7.40 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, ³*J*_{H,H} = 7.47Hz, 2H, H-C(2,7)), 4.27 – 4.24 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.41 – 3.38 (*m*, 2H, CH₂(2')).

¹³C-NMR (100.6 MHz, D₂O): δ = 156.0 (quart.), 139.3 (quart.), 135.4 (CH), 124.5 (CH), 124.0 (CH), 118.4 (CH), 112.1 (quart.), 45.5 (CH₂(1')), 38.5 (CH₂(2')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 238 (100%) [MH]⁺.

7.5.2.12 *N*^l-(9-Acridinyl)-1,3-propan-diamin Bishydrochlorid (**103**)^[208]

Verbindung **93** (5.5 g, 15.67 mmol) wird mit MeOH (200 ml) und 10 %iger HCl (20 ml) versetzt und 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird **103** (4.9 g, 96%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 282 nm (4.75).

IR (KBr): ν = 3071_m, 3030_m, 2992_m, 1635_s, 1592_s, 1575_s, 1532_s, 1476_s, 1336_m, 1276_m, 1172_m, 1150_w, 1035_w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.85-7.75 (*m*, 2H, H-C(4,5)), 7.67-7.57 (*m*, 2H, H-C(3,6)), 7.29-7.24 (*m*, 2H, H-C(1,8)), 7.16-7.13 (*m*, 2H, H-C(2,7)), 3.80 – 3.75 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.98 – 2.92 (*m*, 2H, CH₂(3')), 2.07 – 2.00 (*m*, 2H, CH₂(2')).

¹³C-NMR (100.6 MHz, D₂O): δ = 156.5 (quart.), 138.5 (quart.), 135.3 (CH), 124.4 (CH), 124.0 (CH), 118.0 (CH), 111.4 (quart.), 45.8 (CH₂(1')), 37.0 (CH₂(3')), 27.2 (CH₂(2')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 µl/min, N₂, Methanol): 252 (100%) [MH]⁺.

7.5.2.13 *N*^l-(9-Acridinyl)-1,4-butan-diamin Bishydrochlorid (**104**)^[209]

In Analogie zur Versuchsvorschrift von **103** erhält man **104** (3.8 g, 95%) als gelb-orangen Feststoff aus **94** (4.3 g, 11.78 mmol) und 10 %iger HCl (15 ml).

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 283 nm (4.76).

IR (KBr): ν = 2928_m, 1635_s, 1592_s, 1571_m, 1535_w, 1474_m, 1346_w, 1271_w, 1174_w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.78 (*d*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, 2H, 2xCH(4,5)), 7.61 (*dd*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, ³J_{H,H} = 7.47Hz, 2H, 2xCH(3,6)), 7.22 (*dd*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, ³J_{H,H} = 7.47Hz, 2H, 2xCH(2,7)), 7.16 (*d*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, 2H, H-C(1,8)), 3.68 – 3.65 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.91 – 2.87 (*m*, 2H, CH₂(4')), 1.75 – 1.66 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.64 – 1.56 (*m*, 2H, CH₂(3')).

¹³C-NMR (125.7 MHz, D₂O): δ = 156.2 (quart.), 138.3 (quart.), 135.3 (CH), 124.05 (CH), 124.03 (CH), 118.0 (CH), 111.2 (quart.), 46.2 (CH₂(1')), 39.3 (CH₂(4')), 26.4 (CH₂), 24.4 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 µl/min, N₂, Methanol): 266 (100%) [MH]⁺.

7.5.2.14 *N*^l-(9-Acridinyl)-1,5-pentan-diamin Bishydrochlorid (**105**)

In Analogie zur Versuchsvorschrift von **103** erhält man **105** (5.1 g, 96%) als orangen Feststoff aus **95** (5.7 g, 15.04 mmol) und 10 %iger HCl (20 ml).

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 284 nm (4.78).

IR (KBr): ν = 2928_m, 1634_s, 1592_s, 1570_m, 1532_w, 1472_m, 1364_w, 1340_w, 1272_w, 1171_w, 1036_w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.92 (*d*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.69 (*dd*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, ³J_{H,H} = 7.47Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.32-7.27 (*m*, 4H, H-C(1,8), H-C(2,7)), 3.77 – 3.73 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.86 – 2.80 (*m*, 2H, CH₂(5')), 1.75 – 1.68 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.59 – 1.52 (*m*, 2H, CH₂(4')), 1.36 – 1.28 (*m*, 2H, CH₂(3')).

¹³C-NMR (125.7 MHz, D₂O): δ = 156.9 (quart.), 135.0 (CH), 123.6 (*br*, CH), 117.9 (CH), 48.4 (CH₂(1')), 39.2 (CH₂(5')), 28.5 (CH₂), 26.4 (CH₂), 23.0 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 280 (100%) [MH]⁺.

7.5.2.15 *N*^l-(9-Acridinyl)-1,6-hexan-diamin Bishydrochlorid (**106**)^[210]

Analog zur Versuchsvorschrift von **103** erhält man **106** (4.5 g, 97%) als gelben Feststoff aus **96** (5.0 g, 12.72 mmol) und 10 %iger HCl (20 ml).

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 283 nm (4.52).

IR (KBr): ν = 2860_s, 1634_s, 1588_s, 1538_m, 1471_s, 1442_m, 1335_m, 1269_w, 1221_w, 1186_m, 1163_m, 1141_m, 1055_w, 1033_m, cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.59 (*d*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.49 (*dd*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, ³J_{H,H} = 7.47Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.10 (*dd*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, ³J_{H,H} = 7.47Hz, 2H, H-C(2,7)), 6.98 (*d*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, 2H, H-C(1,8)), 3.44 – 3.40 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.86 – 2.82 (*m*, 2H, CH₂(6')), 1.56 – 1.48 (*m*, 4H, CH₂(2',5')), 1.28 – 1.23 (*m*, 4H, CH₂(3',4')).

¹³C-NMR (100.6 MHz, D₂O): δ = 155.9 (quart.), 135.1 (CH), 123.8 (CH), 117.8 (CH), 48.6 (CH₂(1')), 39.6 (CH₂(6')), 29.1 (CH₂), 26.9 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.5 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 294 (100%) [MH]⁺.

7.5.2.16 *N*^l-(9-Acridinyl)-1,7-heptan-diamin Bishydrochlorid (**107**)

In Analogie zur Versuchsvorschrift von **103** erhält man **107** (5.7 g, 97%) als gelben Feststoff aus **97** (6.3 g, 15.48 mmol) und 10 %iger HCl (20 ml).

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 284 nm (4.76).

IR (KBr): ν = 2931_m, 1634_s, 1588_s, 1567_s, 1531_s, 1483_m, 1473_m, 1376_w, 1335_w, 1270_w, 1176_w, 1147_w, 1033_w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.59 (*d*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.53 (*dd*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, ³J_{H,H} = 7.47Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.12 (*dd*, ³J_{H,H} = 8.72Hz, ³J_{H,H} = 7.47Hz, 2H,

H-C(2,7)), 7.02 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 2H, H-C(1,8)), 3.46 – 3.42 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.87 – 2.84 (*m*, 2H, CH₂(7')), 1.54 – 1.48 (*m*, 4H, 2xCH₂(2',6')), 1.25 – 1.20 (*m*, 6H, 3xCH₂(3',4',5')).

¹³C-NMR (100.6 MHz, D₂O): $\delta = 155.2$ (quart.), 134.9 (CH), 123.8 (CH), 117.6 (CH), 48.4 (CH₂(1')), 39.6 (CH₂(7')), 29.1 (CH₂), 27.9 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 25.7 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 308 (100%) [MH]⁺.

7.5.2.17 N^l -(9-Acridinyl)-1,8-octan-diamin Bishydrochlorid (**108**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **103** erhält man **108** (1.9 g, 93%) als gelben Feststoff aus **98** (2.2 g, 5.23 mmol) und 10 %iger HCl (10 ml).

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 284 nm (4.66).

IR (KBr): $\nu = 2855s$, 1634s, 1588s, 1540s, 1470s, 1390m, 1363m, 1337m, 1271s, 1190m, 1166m, 1144w, 1035m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 7.80$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 7.64 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 2H, H-C(3,6)), 7.25 – 7.20 (*m*, 4H, H-C(1,8), H-C(2,7)), 3.65 – 3.61 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.85 – 2.80 (*m*, 2H, CH₂(8')), 1.67 – 1.58 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.53 – 1.46 (*m*, 2H, CH₂(7')), 1.25 – 1.15 (*m*, 8H, 4xCH₂(3',4',5',6')).

¹³C-NMR (100.6 MHz, D₂O): $\delta = 156.8$ (quart.), 135.1 (CH), 123.7 (CH), 118.0 (CH), 48.8 (CH₂(1')), 39.6 (CH₂(8')), 29.1 (CH₂), 28.2 (CH₂), 28.2 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 25.6 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 322 (100%) [MH]⁺.

7.5.2.18 N^l -(9-Acridinyl)-1,9-nonan-diamin Bishydrochlorid (**109**)

In Analogie zur Versuchsvorschrift von **103** erhält man **109** (4.0 g, 97%) als gelben Feststoff aus **99** (4.4 g, 10.12 mmol) und 10 %iger HCl (15 ml).

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 284 nm (4.67).

IR (KBr): $\nu = 2931s$, 1634s, 1589s, 1568s, 1540m, 1478s, 1396m, 1362m, 1339m, 1274m, 1191m, 1168m cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.79$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 7.62 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 2H, H-C(3,6)), 7.23 – 7.19 (*m*, 4H, H-C(1,8), H-C(2,7)), 3.63 – 3.59 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 2.82 – 2.78 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(9')$), 1.64 – 1.56 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.49 – 1.42 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(8')$), 1.20 – 1.12 (*m*, 10H, $5 \times \text{CH}_2(3', 4', 5', 6', 7')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O): $\delta = 156.5$ (quart.), 135.0 (CH), 117.9 (CH), 48.7 ($\text{CH}_2(1')$), 39.6 ($\text{CH}_2(9')$), 29.0 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.2 (CH_2), 28.2 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.6 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 168 (18%) $[\text{MH}_2]^{2+}$, 336 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.5.2.19 N^l -(9-Acridinyl)-1,10-decan-diamin Bishydrochlorid (**110**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **103** erhält man **110** (3.3 g, 98%) als orangen Feststoff aus **100** (3.6 g, 8.02 mmol) und 10 %iger HCl (15 ml).

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 281 nm (4.61).

IR (KBr): $\nu = 2924_s$, 1634_s , 1589_s , 1531_s , 1468_s , 1339_m , 1271_m , 1190_m , 1169_w , 1035_w cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.76$ (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 7.60 (*ddd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 2H, H-C(3,6)), 7.22 – 7.17 (*m*, 4H, H-C(1,8), H-C(2,7)), 3.61 – 3.55 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 2.83 – 2.79 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(10')$), 1.59 – 1.56 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.50 – 1.42 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(9')$), 1.08 – 1.16 (*m*, 12H, $6 \times \text{CH}_2(3', 4', 5', 6', 7', 8')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CD_3OD): $\delta = 159.5$ (quart.), 136.3 (CH), 129.7 (CH), 126.1 (CH), 119.5 (CH), 48.4 ($\text{CH}_2(1')$), 40.8 ($\text{CH}_2(11')$), 30.7 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.4 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.2 (CH_2), 28.6 (CH_2), 27.9 (CH_2), 27.5 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 175 (45%) $[\text{MH}_2]^{2+}$, 350 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.5.2.20 N^l -(9-Acridinyl)-1,12-dodecan-diamin Bishydrochlorid (**111**)

In Analogie zur Versuchsvorschrift von **103** erhält man **111** (3.1 g, 97%) als gelben Feststoff aus **101** (3.4 g, 7.13 mmol) und 10 %iger HCl (15 ml).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 283 nm (4.71).

IR (KBr): ν = 2924 m , 1633 s , 1592 s , 1569 s , 1534 m , 1469 s , 1369 m , 1339 m , 1271 m , 1191 w , 1170 m , 1036 w cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 7.68 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.55 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.17 – 7.10 (m , 4H, H-C(1,8), H-C(2,7)), 3.52 – 3.48 (m , 2H, $\text{CH}_2(1')$), 2.81 – 2.78 (m , 2H, $\text{CH}_2(12')$), 1.53 – 1.43 (m , 4H, $2 \times \text{CH}_2(2',11')$), 1.18 – 0.94 (m , 16H, $8 \times \text{CH}_2(3',4',5',6',7',8',9',10')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O): δ = 156.0 (quart.), 135.1 (CH), 118.1 (CH), 48.5 ($\text{CH}_2(1')$), 39.7 ($\text{CH}_2(12')$), 29.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.4 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.1 (CH_2), 25.9 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 189 (39%) [MH_2] $^{2+}$, 378 (100%) [MH] $^+$.

7.5.3 Synthesen der N^1 -[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride

7.5.3.1 *tert*-Butyl N -{2-[9-(2-methoxyacridinyl)amino]ethyl} carbamat (**112**)

Eine Mischung aus 9-Chlor-2-methoxyacridin (**69**) (3.00 g, 12.3 mmol) und Phenol (10 g, 0.1 mol) wird 30 min bei 90 °C gerührt. Die homogene, dunkelrote Lösung wird mit **82** (2.16 g, 13.5 mmol) versetzt, weitere 15 min bei 90 °C gerührt und anschließend auf RT abgekühlt. Nach der Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (Kieselgel, MeOH/EE 1:4) wird **112** (4.39 g, 97%) als rotes, hochviskoses Öl erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 278 nm (4.59).

IR (KBr): ν = 3225 m , 2978 m , 1710 s , 1630 s , 1592 s , 1569 s , 1502 m , 1481 s , 1456 m , 1403 m , 1366 s , 1329 m , 1247 m , 1171 m , 1027 m cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.18 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.23Hz, 1H, H-C(4)), 8.14 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.61Hz, 2H, $2 \times \text{H-C}(5,8)$), 7.53 (d , $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.39Hz, 1H, H-C(1)), 7.47 – 7.42 (m , 1H, H-C(6)), 7.19 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.23Hz, $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.39Hz, 1H, H-C(3)), 7.15 – 7.10 (m , 1H, H-C(7)), 6.12 ($br s$, 1H, NH), 4.28 – 4.24 (m , 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.95 (s , 3H, OCH_3), 3.80 – 3.74 (m , 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.44 (s , 9H, ^tBu).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.3$ (quart.), 156.0 (C=O), 154.4 (quart.), 140.4 (quart.), 134.3 (quart.), 132.5 (CH), 126.4 (CH), 124.6 (CH), 122.9 (CH), 122.5 (CH), 121.0 (CH), 114.1 (quart.), 112.2 (quart.), 101.7 (CH), 80.6 (quart., ^tBu), 56.1 (OCH₃), 52.1 (CH₂(1')), 40.9 (CH₂(2')), 28.5 (CH₃, ^tBu).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 312 (19%) [(M- t Buten)H]⁺, 368 (100%) [MH]⁺.

7.5.3.2 *tert*-Butyl *N*-{3-[9-(2-methoxyacridinyl)amino]propyl} carbamat (**113**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **112** erhält man **113** (4.20 g, 77%) als rotes, hochviskoses Öl aus 9-Chlor-2-methoxyacridin (**69**) (3.50 g, 14.4 mmol), Phenol (10 g, 0.1 mol) und **83** (3.00 g, 17.2 mmol).

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 276 nm (4.48).

IR (KBr): $\nu = 3239m$, 2976 s , 1708 s , 1632 s , 1592 s , 1567 s , 1532 s , 1502 s , 1481 s , 1456 m , 1401 m , 1366 s , 1330 m , 1277 s , 1247 s , 1171 s , 1030 m cm⁻¹.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.14$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 8.12 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.98 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.64 (*s*, 1H, H-C(1)), 7.55 – 7.52 (*m*, 1H, H-C(6)), 7.24 – 7.20 (*m*, 1H, H-C(7)), 7.12 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.39\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 5.75 (*br s*, 1H, NH), 4.14 – 4.10 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.95 (*s*, 3H, OCH₃), 3.44 – 3.40 (*m*, 2H, CH₂(3')), 2.18 – 2.15 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.41 (*s*, 9H, ^tBu).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.2$ (quart.), 156.1 (C=O), 155.3 (quart.), 139.6 (quart.), 134.4 (quart.), 133.3 (CH), 126.7 (CH), 125.1 (CH), 122.9 (CH), 121.8 (CH), 119.7 (CH), 113.9 (quart.), 111.2 (quart.), 101.9 (CH), 79.6 (quart., ^tBu), 56.3 (OCH₃), 45.3 (CH₂(1')), 37.4 (CH₂(3')), 30.8 (CH₂(2')), 28.3 (CH₃, ^tBu).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 326 (12%) [(M- t Buten)H]⁺, 382 (100%) [MH]⁺.

7.5.3.3 *tert*-Butyl *N*-{4-[9-(2-methoxyacridinyl)amino]butyl} carbamat (**114**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **112** erhält man **114** (3.20 g, 79%) als rotes, hochviskoses Öl aus 9-Chlor-2-methoxyacridin (**69**) (2.50 g, 10.3 mmol), Phenol (10 g, 0.1 mol) und **84** (2.12 g, 11.3 mmol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 279 nm (4.57).

IR (KBr): ν = 3425 s , 2932 s , 1689 s , 1632 s , 1591 s , 1566 s , 1528 s , 1503 s , 1391 w , 1366 m , 1276 m , 1247 s , 1170 s , 1030 w cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.06 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.61Hz, 2H, 2xH-C(5,8)), 7.83 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.23Hz, 1H, H-C(4)), 7.56 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.61Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.74Hz, 1H, H-C(6)), 7.46 (d , $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.39Hz, 1H, H-C(1)), 7.26 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.61Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.74Hz, 1H, H-C(7)), 7.01 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.23Hz, $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.39Hz, 1H, H-C(3)), 4.79 ($br s$, 1H, NH), 4.00 – 3.95 (m , 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.95 (s , 3H, OCH_3), 3.25 – 3.18 (m , 2H, $\text{CH}_2(4')$), 2.05 – 1.96 (m , 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.76 – 1.67 (m , 2H, $\text{CH}_2(3')$), 1.41 (s , 9H, ^tBu).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.0 (quart.), 155.7 (C=O), 153.3 (quart.), 142.0 (quart.), 137.9 (quart.), 131.8 (CH), 125.5 (CH), 124.2 (CH), 123.8 (CH), 123.0 (CH), 122.7 (CH), 115.2 (quart.), 113.4 (quart.), 101.7 (CH), 79.2 (quart., ^tBu), 56.1 (OCH_3), 48.9 ($\text{CH}_2(1')$), 40.1 ($\text{CH}_2(4')$), 28.5 (CH_3 , ^tBu), 28.0 (CH_2), 27.7 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 340 (19%) [$(\text{M}^1\text{Buten})\text{H}$] $^+$, 396 (100%) [MH] $^+$.

7.5.3.4 *tert*-Butyl *N*-{5-[9-(2-methoxyacridinyl)amino]pentyl} carbamat (**115**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **112** erhält man **115** (3.72 g, 89%) als rotes, hochviskoses Öl aus 9-Chlor-2-methoxyacridin (**69**) (2.50 g, 10.3 mmol), Phenol (10 g, 0.1 mol) und **85** (2.28 g, 11.3 mmol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 279 nm (4.61).

IR (KBr): ν = 3412 s , 2933 s , 1694 s , 1631 s , 1592 s , 1566 s , 1502 s , 1480 s , 1392 m , 1365 m , 1276 s , 1247 s , 1171 s , 1030 m cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.07 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.71Hz, 1H, H-C(8)), 8.04 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.71Hz, 1H, H-C(5)), 7.76 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.23Hz, 1H, H-C(4)), 7.56 (d , $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.39Hz, 1H, H-C(1)), 7.53 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.71Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.74Hz, 1H, H-C(6)), 7.22 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.71Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.74Hz, 1H, H-C(7)), 6.89 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.23Hz, $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.39Hz, 1H, H-C(3)), 4.75 – 4.70 (m , 1H, NH), 4.05 – 3.99 (m , 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.95 (s , 3H, OCH_3), 3.17 – 3.11 (m , 2H, $\text{CH}_2(5')$), 2.09 – 2.01 (m , 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.63 – 1.49 (m , 4H, 2x $\text{CH}_2(3',4')$), 1.40 (s , 9H, ^tBu).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.0 (quart.), 155.7 (C=O), 154.5 (quart.), 140.4 (quart.), 135.5 (quart.), 132.6 (CH), 125.9 (CH), 124.9 (CH), 122.7 (CH), 121.6 (CH), 120.6 (CH), 114.3 (quart.), 112.1 (quart.), 102.4 (CH), 79.0 (quart., ^tBu), 56.3 (OCH_3), 48.7 ($\text{CH}_2(1')$), 40.2 ($\text{CH}_2(5')$), 30.1 (CH_2), 29.7 (CH_2), 28.5 (CH_3 , ^tBu), 24.1 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 354 (12%) $[(\text{M}^i\text{Buten})\text{H}]^+$, 410 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.5.3.5 *tert*-Butyl *N*-{6-[9-(2-methoxyacridinyl)amino]hexyl} carbamat (**116**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **112** erhält man **116** (2.26 g, 65%) als rotes, hochviskoses Öl aus 9-Chlor-2-methoxyacridin (**69**) (2.00 g, 8.2 mmol), Phenol (10 g, 0.1 mol) und **86** (1.95 g, 9.0 mmol).

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 279 nm (4.61).

IR (KBr): ν = 3329 m , 2930 s , 2857 m , 1690 s , 1632 s , 1590 s , 1565 s , 1390 s , 1365 s , 1246 s , 1169 s , 1030 m cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.05 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.61Hz, 2H, 2xH-C(5,8)), 7.87 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.23Hz, 1H, H-C(4)), 7.56 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.61Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.74Hz, 1H, H-C(6)), 7.44 (*d*, $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.39Hz, 1H, H-C(1)), 7.28 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.61Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.74Hz, 1H, H-C(7)), 7.09 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.23Hz, $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.39Hz, 1H, H-C(3)), 4.57 (*br s*, 1H, NH), 3.94 (*s*, 3H, OCH_3), 3.89 – 3.84 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.12 – 3.05 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(6')$), 1.94 – 1.85 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.48 – 1.39 (*m*, 15H, ^tBu , 3x $\text{CH}_2(3',4',5')$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.0 (quart.), 155.6 (C=O), 152.5 (quart.), 143.3 (quart.), 139.7 (quart.), 131.7 (CH), 125.4 (CH), 125.1 (CH), 124.2 (CH), 123.7 (CH), 123.0 (CH), 115.8 (quart.), 114.3 (quart.), 101.2 (CH), 79.0 (quart., ^tBu), 56.0 (OCH_3), 49.3 ($\text{CH}_2(1')$), 40.2 ($\text{CH}_2(6')$), 30.9 (CH_2), 30.0 (CH_2), 28.5 (CH_3 , ^tBu), 26.5 (CH_2), 26.3 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 324 (7%) $[(\text{M-Boc})\text{H}]^+$, 368 (11%) $[(\text{M}^i\text{Buten})\text{H}]^+$, 424 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.5.3.6 *tert*-Butyl *N*-{7-[9-(2-methoxyacridinyl)amino]heptyl} carbamat (**117**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **112** erhält man **117** (2.83 g, 79%) als rotes, hochviskoses Öl aus 9-Chlor-2-methoxyacridin (**69**) (2.00 g, 8.2 mmol), Phenol (10 g, 0.1 mol) und **87** (2.07 g, 9.0 mmol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 279 nm (4.63).

IR (KBr): ν = 3384 m , 2930 s , 2856 m , 1690 s , 1631 s , 1592 s , 1565 s , 1529 s , 1502 s , 1481 m , 1391 m , 1365 m , 1276 m , 1247 s , 1171 s , 1030 m cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.61Hz, 2H, 2xH-C(5,8)), 7.77 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.23Hz, 1H, H-C(4)), 7.58 – 7.53 (*m*, 1H, H-C(6)), 7.46 (*s*, 1H, H-C(1)), 7.27 – 7.22 (*m*, 1H, H-C(7)), 6.95 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.23Hz, 1H, H-C(3)), 4.54 (*br s*, 1H, NH), 3.97 – 3.92 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.95 (*s*, 3H, OCH₃), 3.10 – 3.05 (*m*, 2H, CH₂(7')), 2.00 – 1.92 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.51 – 1.28 (*m*, 17H, ^tBu, 4xCH₂(3',4',5',6')).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 156.0 (quart.), 155.7 (C=O), 153.7 (quart.), 141.6 (quart.), 137.1 (quart.), 132.1 (CH), 125.6 (CH), 124.5 (CH), 123.1 (CH), 122.9 (CH), 122.1 (CH), 114.9 (quart.), 113.0 (quart.), 101.9 (CH), 79.0 (quart., ^tBu), 56.1 (OCH₃), 48.9 (CH₂(1')), 40.4 (CH₂(7')), 30.6 (CH₂), 29.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.4 (CH₃, ^tBu), 26.8 (CH₂), 26.5 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 338 (9%) [(M-Boc)H]⁺, 382 (15%) [(M-^tButen)H]⁺, 438 (100%) [MH]⁺.

7.5.3.7 *tert*-Butyl *N*-{8-[9-(2-methoxyacridinyl)amino]octyl} carbamat (**118**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **112** erhält man **118** (1.20 g, 26%) als rotes, hochviskoses Öl aus 9-Chlor-2-methoxyacridin (**69**) (2.50 g, 10.3 mmol), Phenol (10 g, 0.1 mol) und **88** (2.76 g, 11.3 mmol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 279 nm (4.64).

IR (KBr): ν = 3335 m , 2929 s , 2856 s , 1694 s , 1633 s , 1591 s , 1505 s , 1391 m , 1365 s , 1245 s , 1171 s , 1033 m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 1H, H-C(8)), 8.01 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 1H, H-C(5)), 7.87 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.23Hz, 1H, H-C(4)), 7.59 (*d*, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.39Hz, 1H, H-

C(1)), 7.32 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.74\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 7.31 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.74\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.21 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.39\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 4.51 (*br s*, 1H, NH), 3.94 (*s*, 3H, OCH₃), 3.78 – 3.73 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.09 – 3.03 (*m*, 2H, CH₂(8')), 1.84 – 1.76 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.45 – 1.38 (*m*, 13H, ^tBu, 2xCH₂(3',7')), 1.34 – 1.21 (*m*, 6H, 3xCH₂(4',5',6')).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.9$ (quart.), 155.51 (C=O), 155.50 (quart.), 150.9 (quart.), 145.7 (quart.), 129.9 (CH), 129.4 (CH), 124.4 (CH), 123.3 (CH), 122.8 (CH), 116.8 (quart.), 115.5 (CH), 114.5 (quart.), 100.3 (CH), 79.0 (quart., ^tBu), 55.6 (OCH₃), 50.1 (CH₂(1')), 40.6 (CH₂(8')), 31.5 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.5 (CH₃, ^tBu), 27.0 (CH₂), 26.7 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 352 (6%) [(M-Boc)H]⁺, 368 (9%) [(M-^tButen)H]⁺, 452 (100%) [MH]⁺.

7.5.3.8 *tert*-Butyl *N*-{3-[10-(2-methoxyacridinyl)amino]decyl} carbamat (**119**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **112** erhält man **119** (3.60 g, 52%) als rotes, hochviskoses Öl aus 9-Chlor-2-methoxyacridin (**69**) (3.50 g, 14.4 mmol), Phenol (10 g, 0.1 mol) und **90** (4.71 g, 17.3 mmol).

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 275 nm (4.41).

IR (Film): $\nu = 3331m$, 2930s, 2855m, 2675m, 2492m, 1702s, 1633s, 1591s, 1534s, 1479s, 1401s, 1366s, 1277s, 1247s, 1171s, 1031m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.97$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.83 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.54 – 7.48 (*m*, 1H, H-C(6)), 7.49 (*s*, 1H, H-C(1)), 7.47 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.15 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.74\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 6.76 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.39\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 4.53 (*br s*, 1H, NH), 3.97 – 3.91 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.90 (*s*, 3H, OCH₃), 3.10 – 3.02 (*m*, 2H, CH₂(10')), 2.03 – 1.94 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.52 – 1.34 (*m*, 13H, ^tBu, 2xCH₂(3',9')), 1.33 – 1.23 (*m*, 10H, 5xCH₂(4',5',6',7',8')).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.4$ (quart.), 154.61 (C=O), 154.60 (quart.), 139.8 (quart.), 134.3 (quart.), 132.7 (CH), 125.7 (CH), 125.2 (CH), 122.2 (CH), 120.6 (CH), 119.9 (CH), 113.8 (quart.), 111.4 (quart.), 102.5 (CH), 79.0 (quart., ^tBu), 56.0 (OCH₃), 48.4

(CH₂(1')), 45.3 (CH₂(10')), 30.4 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.4 (2xCH₂), 29.2 (2xCH₂), 28.4 (CH₃, ^tBu), 27.0 (CH₂), 26.8 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 380 (4%) [(M-Boc)H]⁺, 424 (7%) [(M-^tButen)H]⁺, 480 (100%) [MH]⁺.

7.5.3.9 N^l -[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,2-ethan-diamin Bishydrochlorid (**120**)

Verbindung **112** (4.29 g, 11.7 mmol) wird in MeOH (50 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (25 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel wird **120** (3.73 g, 94%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 278 nm (4.66).

IR (KBr): ν = 3423_s, 2971_s, 1630_s, 1593_s, 1534_m, 1478_m, 1403_w, 1332_w, 1278_m, 1248_m, 1176_w, 1029_w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.95 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, 1H, H-C(8)), 7.69 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, ³*J*_{H,H} = 6.85Hz, 1H, H-C(7)), 7.36 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, 1H, H-C(5)), 7.34 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, ³*J*_{H,H} = 6.85Hz, 1H, H-C(6)), 7.31 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 9.33Hz, ⁴*J*_{H,H} = 2.18Hz, 1H, H-C(3)), 7.29 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 9.33Hz, ⁵*J*_{H,H} = 0.83Hz, 1H, H-C(4)), 7.12 (*d*, ⁴*J*_{H,H} = 2.18Hz, 1H, H-C(1)), 4.20 – 4.16 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.77 (*s*, 3H, OCH₃), 3.38 – 3.33 (*m*, 2H, CH₂(2')).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 155.4 (quart.), 154.9 (quart.), 138.1 (quart.), 134.9 (CH), 133.0 (quart.), 126.9 (CH), 124.5 (CH), 124.2 (CH), 119.7 (CH), 118.2 (CH), 112.8 (quart.), 110.4 (quart.), 101.4 (CH), 56.2 (OCH₃), 45.4 (CH₂(1')), 38.7 (CH₂(2')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 268 (100%) [MH]⁺.

7.5.3.10 N^l -[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,3-propan-diamin Bishydrochlorid (**121**)

Verbindung **113** (3.95 g, 10.4 mmol) wird in MeOH (50 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (10 ml) sowie TFA (2ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel wird **121** (3.55 g, 97%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 277 nm (4.48).

IR (KBr): $\nu = 3417s, 3276s, 2965s, 2657m, 2002w, 1633s, 1592s, 1566s, 1540s, 1499m, 1486s, 1463m, 1438m, 1401m, 1373m, 1334w, 1281m, 1248s, 1172m, 1160m, 1117w, 1032m \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.49 (d, {}^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(8)), 7.90 (dd, {}^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}, {}^3J_{\text{H,H}} = 6.74\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(7)), 7.86 (d, {}^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(1)), 7.80 (d, {}^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(5)), 7.77 (d, {}^3J_{\text{H,H}} = 9.33\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(4)), 7.59 (dd, {}^3J_{\text{H,H}} = 9.33\text{Hz}, {}^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(3)), 7.53 (dd, {}^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}, {}^3J_{\text{H,H}} = 6.74\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(6)), 4.33 - 4.27 (m, 2H, CH₂(1')), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 3.18 - 3.12 (m, 2H, CH₂(3')), 2.43 - 2.35 (m, 2H, CH₂(2')).$

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 158.01$ (quart.), 157.95 (quart.), 140.9 (quart.), 135.9 (quart.), 135.7 (CH), 128.8 (CH), 126.9 (CH), 124.8 (CH), 121.4 (CH), 119.7 (CH), 115.4 (quart.), 113.0 (quart.), 103.9 (CH), 57.1 (OCH₃), 47.0 (CH₂(1')), 38.3 (CH₂(3')), 29.0 (CH₂(2')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 282 (100%) [MH]⁺.

7.5.3.11 *N*¹-[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,4-butan-diamin Bishydrochlorid (**122**)

Verbindung **114** (3.05 g, 7.7 mmol) wird in MeOH (50 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (25 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel wird **122** (2.71 g, 96%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 279 \text{ nm} (4.50)$.

IR (KBr): $\nu = 3424s, 2926m, 1630m, 1594m, 1534w, 1479m, 1246m, 1169w, 1029w \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 7.86 (d, {}^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(8)), 7.63 (dd, {}^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}, {}^3J_{\text{H,H}} = 6.85\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(7)), 7.28 - 7.23 (m, 3\text{H}, 3\text{xH-C}(3,5,6)), 7.18 (d, {}^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(4)), 6.98 (d, {}^4J_{\text{H,H}} = 2.18\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(1)), 3.78 - 3.73 (m, 2\text{H}, \text{CH}_2(1')), 3.72 (s, 3\text{H}, \text{OCH}_3), 2.91 - 2.86 (m, 2\text{H}, \text{CH}_2(4')), 1.78 - 1.70 (m, 2\text{H}, \text{CH}_2(2')), 1.64 - 1.56 (m, 2\text{H}, \text{CH}_2(3')).$

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): $\delta = 154.7$ (quart.), 153.7 (quart.), 137.4 (quart.), 134.5 (CH), 132.6 (quart.), 126.2 (CH), 124.2 (CH), 123.8 (CH), 119.3 (CH), 117.7 (CH), 111.6 (quart.),

109.9 (quart.), 101.5 (CH), 56.0 (OCH₃), 47.7 (CH₂(1')), 38.1 (CH₂(4')), 26.7 (CH₂), 24.3 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 296 (100%) [MH]⁺.

7.5.3.12 N^l -[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,5-pentan-diamin Bishydrochlorid (**123**)

Verbindung **115** (3.42 g, 2.6 mmol) wird in MeOH (50 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (15 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel wird **123** (3.12 g, 98%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 280 nm (4.53).

IR (KBr): ν = 3423_s, 2932_s, 1629_s, 1594_s, 1561_m, 1535_m, 1498_m, 1477_m, 1365_w, 1276_w, 1244_m, 1172_w, 1029_w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.77 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72 Hz, 1H, H-C(8)), 7.57 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72 Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 6.85 Hz, 1H, H-C(7)), 7.19 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72 Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 6.74 Hz, 1H, H-C(6)), 7.18 – 7.14 (*m*, 2H, 2xH-C(3,5)), 7.08 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.23 Hz, 1H, H-C(4)), 6.85 (*s*, 1H, H-C(1)), 3.66 (*s*, 3H, OCH₃), 3.65 – 3.60 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.88 – 2.81 (*m*, 2H, CH₂(5')), 1.70 – 1.62 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.60 – 1.51 (*m*, 2H, CH₂(4')), 1.34 – 1.26 (*m*, 2H, CH₂(3')).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 154.7 (quart.), 154.1 (quart.), 137.6 (quart.), 134.5 (CH), 133.0 (quart.), 126.3 (CH), 124.4 (CH), 123.8 (CH), 119.5 (CH), 117.9 (CH), 111.8 (quart.), 110.2 (quart.), 101.9 (CH), 56.0 (OCH₃), 48.1 (CH₂(1')), 39.5 (CH₂(5')), 29.2 (CH₂), 26.6 (CH₂), 23.3 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 310 (100%) [MH]⁺.

7.5.3.13 N^l -[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,6-hexan-diamin Bishydrochlorid (**124**)

Verbindung **116** (2.06 g, 4.9 mmol) wird in MeOH (30 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (10 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel wird **124** (1.85 g, 96%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 280 nm (4.53).

IR (KBr): $\nu = 3423s, 2926s, 1629m, 1592s, 1499m, 1246m, 1028w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.67$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.53 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.85\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.14 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.74\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 7.12 – 7.08 (*m*, 1H, H-C(5)), 7.09 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.33\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.01 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 6.73 (*s*, 1H, H-C(1)), 3.61 (*s*, 3H, OCH_3), 3.54 – 3.48 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 2.87 – 2.81 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(6')$), 1.62 – 1.47 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(2',5')$) 1.28 – 1.20 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(3',4')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, D_2O): $\delta = 154.8$ (quart.), 153.0 (quart.), 135.9 (quart.), 134.4 (CH), 132.2 (quart.), 126.0 (CH), 123.7 (CH), 120.2 (CH), 119.2 (CH), 117.5 (CH), 109.4 (quart.), 108.6 (quart.), 99.6 (CH), 55.6 (OCH_3), 47.7 ($\text{CH}_2(1')$), 39.3 ($\text{CH}_2(6')$), 29.3 (CH_2), 26.7 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.3 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 324 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.5.3.14 N^l -[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,7-heptan-diamin Bishydrochlorid (**125**)

Verbindung **117** (2.68 g, 6.1 mmol) wird in MeOH (100 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (15 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel wird **125** (2.46 g, 98%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 279 nm (4.49).

IR (KBr): $\nu = 3423s, 2931s, 1630s, 1594s, 1567m, 1535m, 1498m, 1244m, 1172w, 1030w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.69$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.55 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.85\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.16 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.74\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 7.14 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.33\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.13 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.05 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 6.75 (*s*, 1H, H-C(1)), 3.63 (*s*, 3H, OCH_3), 3.54 – 3.49 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 2.88 – 2.83 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(7')$), 1.61 – 1.48 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(2',6')$), 1.26 – 1.20 (*m*, 6H, $3 \times \text{CH}_2(3',4',5')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): $\delta = 154.4$ (quart.), 153.1 (quart.), 137.0 (quart.), 134.4 (CH), 132.6 (quart.), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 123.8 (CH), 119.3 (CH), 117.7 (CH), 111.0 (quart.), 109.6 (quart.), 101.4 (CH), 55.8 (OCH_3), 47.9 ($\text{CH}_2(1')$), 39.7 ($\text{CH}_2(7')$), 29.6 (CH_2), 28.0 (CH_2), 26.8 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.8 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 338 (100%) [MH]⁺.

7.5.3.15 *N*¹-[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,8-octan-diamin Bishydrochlorid (**126**)

Verbindung **118** (1.10 g, 2.4 mmol) wird in MeOH (50 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (25 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel wird **126** (1.00 g, 97%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 279 nm (4.53).

IR (KBr): ν = 3442_s, 2931_s, 1630_s, 1595_s, 1568_s, 1535_m, 1498_s, 1480_s, 1401_m, 1364_m, 1334_w, 1276_m, 1245_s, 1172_m, 1028_m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.71 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, 1H, H-C(8)), 7.57 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, ³*J*_{H,H} = 6.85Hz, 1H, H-C(7)), 7.19 – 7.14 (*m*, 3H, 3xH-C(3,5,6)), 7.09 (*d*, ³*J*_{H,H} = 9.23Hz, 1H, H-C(4)), 6.81 (*s*, 1H, H-C(1)), 3.63 (*s*, 3H, OCH₃), 3.56 – 3.50 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.85 – 2.79 (*m*, 2H, CH₂(8')), 1.61 – 1.52 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.51 – 1.44 (*m*, 2H, CH₂(7')), 1.22 – 1.13 (*m*, 8H, 4xCH₂(3',4',5',6')).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 154.8 (quart.), 154.4 (quart.), 137.7 (quart.), 134.6 (CH), 133.3 (quart.), 128.3 (CH), 126.4 (CH), 123.8 (CH), 119.7 (CH), 118.0 (CH), 111.8 (quart.), 110.5 (quart.), 101.2 (CH), 55.9 (OCH₃), 48.3 (CH₂(1')), 39.7 (CH₂(8')), 29.6 (CH₂), 28.34 (CH₂), 28.31 (CH₂), 26.9 (CH₂), 26.0 (CH₂), 25.7 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 352 (100%) [MH]⁺.

7.5.3.16 *N*¹-[9-(2-Methoxyacridinyl)]-1,10-decan-diamin Bishydrochlorid (**127**)

Verbindung **119** (3.40 g, 7.1 mmol) wird in MeOH (50 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (25 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird **127** (3.04 g, 95%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 276 nm (4.38).

IR (KBr): ν = 3425_s, 2929_s, 2852_s, 2678_m, 2492_w, 1630_s, 1594_s, 1567_s, 1536_m, 1498_m, 1478_m, 1400_m, 1366_w, 1334_w, 1277_m, 1245_m, 1172_m, 1031_w cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.46$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.91 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.74\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.83 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 7.82 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.79 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.33\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.62 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.33\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.52 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.74\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 4.17 – 4.12 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 4.00 (*s*, 3H, OCH_3), 2.92 – 2.87 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(10')$), 2.03 – 1.95 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.68 – 1.59 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(9')$), 1.50 – 1.30 (*m*, 12H, $6 \times \text{CH}_2(3', 4', 5', 6', 7', 8')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 158.0$ (quart.), 157.8 (quart.), 140.8 (quart.), 136.0 (quart.), 135.6 (CH), 128.4 (CH), 126.9 (CH), 124.5 (CH), 121.4 (CH), 119.6 (CH), 115.1 (quart.), 113.0 (quart.), 104.1 (CH), 56.9 (OCH_3), 50.3 ($\text{CH}_2(1')$), 40.8 ($\text{CH}_2(8')$), 30.9 (CH_2), 30.4 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.2 (CH_2), 30.1 (CH_2), 28.5 (CH_2), 27.8 (CH_2), 27.4 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 380 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.5.4 Synthesen der N^1 -[9-(2-Trifluormethoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride

7.5.4.1 *tert*-Butyl *N*-{2-[9-(2-trifluormethoxyacridinyl)amino]ethyl} carbamat (**128**)

Eine Mischung aus 9-Chlor-2-trifluormethoxyacridin (**71**) (2.00 g, 6.7 mmol) und Phenol (10 g, 0.1 mol) wird 30 min bei 90 °C gerührt. Die homogene, dunkelrote Lösung wird mit **82** (1.18 g, 7.4 mmol) versetzt, weitere 15 min bei 90 °C gerührt und anschließend auf RT abgekühlt. Nach der Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (Kieselgel, MeOH/EE 1:4) wird **128** (1.47 g, 52%) als rotes, hochviskoses Öl erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 284 nm (4.68).

IR (Film): $\nu = 3273w$, 2981*m*, 1703*m*, 1652*m*, 1634*m*, 1592*s*, 1533*s*, 1407*m*, 1368*m*, 1334*w*, 1261*s*, 1215*s*, 1166*s*, 1044*w*, 1012*w* cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.14$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.55\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 8.12 (*s*, 1H, H-C(1)), 7.91 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.75 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.41 – 7.36 (*m*, 2H, H-C(3,6)), 7.11 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.74\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 6.33 (*br s*, 1H, NH), 4.02 – 3.98 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.68 – 3.62 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.45 (*s*, 9H, ^tBu).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.8$ (quart.), 155.1 (C=O), 143.8 (quart.), 142.0 (quart.), 140.1 (quart.), 132.9 (CH), 127.0 (CH), 124.6 (CH), 123.8 (CH), 123.2 (CH), 121.6 (CH),

120.5 (*q*, $^1J_{C,F} = 257.4\text{Hz}$, OCF_3), 116.2 (CH), 113.0 (quart.), 112.8 (quart.), 80.4 (quart., ^tBu), 51.2 ($\text{CH}_2(1')$), 40.4 ($\text{CH}_2(2')$), 28.4 (CH_3 , ^tBu).

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -58.7$ (OCF_3).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 366 (10%) [(M- $^t\text{Buten}$)H] $^+$, 422 (100%) [MH] $^+$.

7.5.4.2 *tert*-Butyl *N*-{3-[9-(2-trifluormethoxyacridinyl)amino]propyl} carbamat (**129**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **128** erhält man **129** (1.23 g, 42%) als rotes, hochviskoses Öl aus 9-Chlor-2-trifluormethoxyacridin (**71**) (2.00 g, 6.7 mmol), Phenol (10 g, 0.1 mol) und **83** (1.42 g, 8.2 mmol).

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 284 nm (4.71).

IR (Film): $\nu = 3441s$, 2980*m*, 1690*m*, 1630*m*, 1568*s*, 1524*m*, 1444*w*, 1392*w*, 1368*m*, 1336*w*, 1286*s*, 1262*s*, 1216*m*, 1169*m*, 1084*w*, 1020*w* cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.21$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.55\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 8.10 (*s*, 1H, H-C(1)), 8.08 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 8.07 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.66 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 7.52 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.55\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.39 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 6.55 (*br s*, 1H, NH), 4.78 (*br s*, 1H, NH), 3.78 – 3.75 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.44 – 3.41 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 1.92 – 1.86 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.50 (*s*, 9H, ^tBu).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.2$ (quart.), 152.1 (C=O), 148.9 (quart.), 147.5 (quart.), 144.1 (quart.), 130.1 (2xCH), 124.5 (2xCH), 123.5 (CH), 122.8 (CH), 120.5 (*q*, $^1J_{C,F} = 256.7\text{Hz}$, OCF_3), 117.1 (quart.), 116.5 (quart.), 114.2 (CH), 80.1 (quart., ^tBu), 46.5 ($\text{CH}_2(1')$), 37.4 ($\text{CH}_2(3')$), 32.1 ($\text{CH}_2(2')$), 28.4 (CH_3 , ^tBu).

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -58.5$ (OCF_3).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 380 (20%) [(M- $^t\text{Buten}$)H] $^+$, 436 (100%) [MH] $^+$.

7.5.4.3 *tert*-Butyl *N*-{4-[9-(2-trifluormethoxyacridinyl)amino]butyl} carbamat (**130**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **128** erhält man **130** (2.09 g, 69%) als rotes, hochviskoses Öl aus 9-Chlor-2-trifluormethoxyacridin (**71**) (2.00 g, 6.7 mmol), Phenol (10 g, 0.1 mol) und **84** (1.26 g, 6.7 mmol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 286 nm (4.61).

IR (Film): ν = 3380 m , 2979 m , 1699 s , 1649 m , 1596 s , 1535 s , 1407 m , 1366 m , 1260 s , 1212 s , 1162 s , 1005 m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 1H, H-C(8)), 7.96 (*s*, 1H, H-C(1)), 7.83 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.55Hz, 1H, H-C(4)), 7.74 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 1H, H-C(5)), 7.45 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 6.64Hz, 1H, H-C(6)), 7.36 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.55Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.08Hz, 1H, H-C(3)), 7.15 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 6.64Hz, 1H, H-C(7)), 4.93 (*br s*, 1H, NH), 3.84 – 3.79 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.23 – 3.16 (*m*, 2H, CH₂(4')), 1.97 – 1.88 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.71 – 1.63 (*m*, 2H, CH₂(3')), 1.43 (*s*, 9H, ^tBu).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.2 (quart.), 155.3 (C=O), 143.5 (quart.), 140.7 (quart.), 139.3 (quart.), 133.2 (CH), 127.1 (CH), 124.6 (CH), 123.1 (CH), 122.6 (CH), 120.5 (*q*, ¹ $J_{\text{C,F}}$ = 258.6Hz, OCF₃), 120.4 (CH), 116.6 (CH), 112.6 (quart.), 112.3 (quart.), 79.2 (quart., ^tBu), 48.3 (CH₂(1')), 39.9 (CH₂(4')), 28.4 (CH₃, ^tBu), 27.4 (CH₂), 27.2 (CH₂).

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -58.7 (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 394 (14%) [(M-^tButen)H]⁺, 450 (100%) [MH]⁺.

7.5.4.4 *tert*-Butyl *N*-{5-[9-(2-trifluormethoxyacridinyl)amino]pentyl} carbamat (**131**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **128** erhält man **131** (2.12 g, 68%) als rotes, hochviskoses Öl aus 9-Chlor-2-(trifluormethoxy)acridin (**71**) (2.00 g, 6.7 mmol), Phenol (10 g, 0.1 mol) und **85** (1.49 g, 7.4 mmol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 282 nm (4.69).

IR (Film): ν = 3439 s , 2934 w , 1630 m , 1508 w , 1367 w , 1261 s , 1218 m , 1165 m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.55Hz, 1H, H-C(4)), 8.05 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 1H, H-C(8)), 8.03 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 1H, H-C(5)), 7.92 (*d*, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.08Hz, 1H, H-

C(1)), 7.67 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 7.51 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.55\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.40 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 5.05 (*br s*, 1H, NH), 4.53 (*br s*, 1H, NH), 3.79 – 3.74 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.15 – 3.08 (*m*, 2H, CH₂(5')), 1.84 – 1.76 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.54 – 1.42 (*m*, 4H, 2xCH₂(3',4')), 1.41 (*s*, 9H, ^tBu).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.9$ (C=O), 151.2 (quart.), 149.1 (quart.), 147.5 (quart.), 144.0 (quart.), 131.6 (CH), 130.1 (CH), 129.4 (CH), 124.4 (CH), 123.9 (CH), 121.9 (CH), 120.5 (*q*, $^1J_{\text{C,F}} = 256.6\text{Hz}$, OCF₃), 116.7 (quart.), 115.9 (quart.), 113.9 (CH), 79.2 (quart., ^tBu), 50.7 (CH₂(1')), 40.2 (CH₂(5')), 31.3 (CH₂), 29.9 (CH₂), 28.4 (CH₃, ^tBu), 24.1 (CH₂).

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): $\delta = -58.5$ (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 408 (12%) [(M-^tButen)H]⁺, 464 (100%) [MH]⁺.

7.5.4.5 *tert*-Butyl *N*-{6-[9-(2-trifluormethoxyacridinyl)amino]hexyl} carbamat (**132**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **128** erhält man **132** (1.24 g, 39%) als rotes, hochviskoses Öl aus 9-Chlor-2-trifluormethoxyacridin (**71**) (2.00 g, 6.7 mmol), Phenol (10 g, 0.1 mol) und **86** (1.60 g, 7.4 mmol).

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 287 nm (4.70).

IR (Film): $\nu = 3358m$, 3009m, 2934s, 2860m, 1692s, 1619m, 1561s, 1509s, 1476s, 1392s, 1366s, 1258s, 1167s, 1022m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.08$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.55\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 8.06 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 8.05 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.94 (*s*, 1H, H-C(1)), 7.67 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 7.51 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.55\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.39 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 5.15 (*br s*, 1H, NH), 4.51 (*br s*, 1H, NH), 3.79 – 3.74 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.13 – 3.05 (*m*, 2H, CH₂(6')), 1.81 – 1.73 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.50 – 1.32 (*m*, 15H, ^tBu, 3xCH₂(3',4',5')).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.9$ (C=O), 151.2 (quart.), 149.2 (quart.), 147.5 (quart.), 143.9 (quart.), 131.6 (CH), 130.2 (CH), 129.5 (CH), 124.4 (CH), 123.8 (CH), 121.9 (CH), 120.6 (*q*, $^1J_{\text{C,F}} = 254.6\text{Hz}$, OCF₃), 116.8 (quart.), 115.8 (quart.), 113.9 (CH), 79.1 (quart., ^tBu), 50.5 (CH₂(1')), 40.2 (CH₂(6')), 31.6 (CH₂), 30.1 (CH₂), 28.5 (CH₃, ^tBu), 26.4 (CH₂), 26.3 (CH₂).

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -58.5$ (OCF_3).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 378 (4%) $[(\text{M-Boc})\text{H}]^+$, 422 (12%) $[(\text{M-}^i\text{Buten})\text{H}]^+$, 478 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.5.4.6 *tert*-Butyl *N*-{7-[9-(2-trifluormethoxyacridinyl)amino]heptyl} carbamat (**133**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **128** erhält man **133** (1.59 g, 48%) als rotes, hochviskoses Öl aus 9-Chlor-2-trifluormethoxyacridin (**71**) (2.00 g, 6.7 mmol), Phenol (10 g, 0.1 mol) und **87** (1.70 g, 7.4 mmol).

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 286 nm (4.71).

IR (Film): $\nu = 3425_s$, 2930 $_s$, 2856 $_s$, 1690 $_s$, 1632 $_s$, 1591 $_s$, 1566 $_s$, 1528 $_s$, 1502 $_s$, 1391 $_m$, 1365 $_m$, 1276 $_m$, 1247 $_s$, 1170 $_s$, 1030 $_m$ cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.09$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.55\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 8.06 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 8.03 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.92 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 7.68 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 7.52 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.55\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.41 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 5.00 (*br s*, 1H, NH), 4.47 (*br s*, 1H, NH), 3.80 – 3.75 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.11 – 3.03 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(7')$), 1.81 – 1.73 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.47 – 1.25 (*m*, 17H, ^tBu , $4 \times \text{CH}_2(3',4',5',6')$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.9$ (C=O), 151.2 (quart.), 149.3 (quart.), 147.7 (quart.), 144.0 (quart.), 131.9 (CH), 130.1 (CH), 129.8 (CH), 124.4 (CH), 123.9 (CH), 121.8 (CH), 120.5 (*q*, $^1J_{\text{C,F}} = 256.4\text{Hz}$, OCF_3), 116.7 (quart.), 115.9 (quart.), 113.8 (CH), 79.0 (quart., ^tBu), 50.8 ($\text{CH}_2(1')$), 40.5 ($\text{CH}_2(7')$), 31.7 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.5 (CH_3 , ^tBu), 26.8 (CH_2), 26.6 (CH_2).

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -58.5$ (OCF_3).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 392 (8%) $[(\text{M-Boc})\text{H}]^+$, 436 (15%) $[(\text{M-}^i\text{Buten})\text{H}]^+$, 492 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.5.4.7 *tert*-Butyl *N*-{8-[9-(2-trifluormethoxyacridinyl)amino]octyl} carbamat (**134**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **128** erhält man **134** (3.09 g, 61%) als rotes, hochviskoses Öl aus 9-Chlor-2-trifluormethoxyacridin (**71**) (3.00 g, 10.1 mmol), Phenol (10 g, 0.1 mol) und **88** (2.71 g, 11.1 mmol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 286 nm (4.76).

IR (Film): ν = 3346 m , 2930 s , 2857 m , 1694 s , 1633 m , 1564 s , 1520 s , 1392 m , 1366 s , 1255 s , 1165 s , 1041 m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.55Hz, 1H, H-C(4)), 8.03 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 1H, H-C(8)), 8.02 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 1H, H-C(5)), 7.92 (*d*, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.08Hz, 1H, H-C(1)), 7.65 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 6.64Hz, 1H, H-C(6)), 7.50 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.55Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.08Hz, 1H, H-C(3)), 7.38 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 6.64Hz, 1H, H-C(7)), 4.49 (*br s*, 1H, NH), 3.80 – 3.75 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.10 – 3.03 (*m*, 2H, CH₂(8')), 1.82 – 1.74 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.46 – 1.38 (*m*, 13H, ^tBu, 2xCH₂(3',7')), 1.33 – 1.23 (*m*, 6H, 3xCH₂(4',5',6')).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.9 (C=O), 151.2 (quart.), 149.3 (quart.), 147.6 (quart.), 144.0 (quart.), 131.8 (CH), 130.1 (CH), 129.7 (CH), 124.5 (CH), 123.9 (CH), 121.8 (CH), 120.7 (*q*, ¹ $J_{\text{C,F}}$ = 256.7Hz, OCF₃), 116.7 (quart.), 115.9 (quart.), 113.8 (CH), 79.0 (quart., ^tBu), 50.8 (CH₂(1')), 40.6 (CH₂(8')), 31.7 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.5 (CH₃, ^tBu), 26.8 (CH₂), 26.7 (CH₂).

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -58.5 (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 406 (4%) [(M-Boc)H]⁺, 450 (10%) [(M-^tButen)H]⁺, 506 (100%) [MH]⁺.

7.5.4.8 *tert*-Butyl *N*-{3-[10-(2-trifluormethoxyacridinyl)amino]decyl} carbamat (**135**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **128** erhält man **135** (800 mg, 22%) als rotes, hochviskoses Öl aus 9-Chlor-2-trifluormethoxyacridin (**71**) (2.00 g, 6.7 mmol), Phenol (10 g, 0.1 mol) und **90** (2.01 g, 7.4 mmol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 282 nm (4.61).

IR (Film): $\nu = 3335_s, 2929_s, 2856_s, 1691_s, 1633_m, 1567_s, 1525_s, 1478_s, 1392_m, 1366_s, 1257_s, 1220_s, 1168_s, 1034_s \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.07$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.55\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 8.03 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 2H, H-C(5,8)), 7.93 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 7.65 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 7.50 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.55\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.38 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 4.51 (*br s*, 1H, NH), 3.80 – 3.75 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.11 – 3.04 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(10')$), 1.82 – 1.74 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.47 – 1.38 (*m*, 13H, ^tBu , $2 \times \text{CH}_2(3',9')$), 1.32 – 1.21 (*m*, 10H, $5 \times \text{CH}_2(4',5',6',7',8')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.0$ (C=O), 151.5 (quart.), 148.9 (quart.), 147.3 (quart.), 144.0 (quart.), 131.4 (CH), 130.4 (CH), 129.3 (CH), 124.6 (CH), 123.9 (CH), 122.0 (CH), 120.6 (*q*, $^1J_{\text{C,F}} = 257.8\text{Hz}$, OCF_3), 116.5 (quart.), 115.6 (quart.), 114.0 (CH), 79.0 (quart., ^tBu), 50.7 ($\text{CH}_2(1')$), 40.6 ($\text{CH}_2(10')$), 31.6 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.3 ($2 \times \text{CH}_2$), 29.20 (CH_2), 29.18 (CH_2), 28.5 (CH_3 , ^tBu), 26.8 (CH_2), 26.7 (CH_2).

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -58.5$ (OCF_3).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 434 (4%) $[(\text{M-Boc})\text{H}]^+$, 478 (9%) $[(\text{M-}^t\text{Buten})\text{H}]^+$, 534 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.5.4.9 N^1 -[9-(2-Trifluormethoxyacridinyl)]-1,2-ethan-diamin Bishydrochlorid (**136**)

Verbindung **128** (1.41 g, 3.3 mmol) wird in MeOH (50 ml) gelöst, mit 10%iger HCl (25 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel wird **136** (1.29 g, 98%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 284 nm (4.59).

IR (KBr): $\nu = 3423_s, 1592_m, 1534_m, 1474_m, 1259_m, 1165_m \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 8.12$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 8.07 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 1.97\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 7.82 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.95\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.75 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.97\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.61 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.53 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.44 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.95\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 4.34 – 4.29 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.47 – 3.43 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$).

^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): $\delta = 157.5$ (quart.), 144.3 (quart.), 139.3 (quart.), 137.1 (quart.), 136.0 (CH), 129.4 (CH), 124.8 (2xCH), 120.7 (CH), 120.3 (q , $^1J_{\text{C,F}} = 257\text{Hz}$, OCF_3), 118.4 (CH), 116.2 (CH), 112.2 (quart.), 111.5 (quart.), 45.8 ($\text{CH}_2(1')$), 38.5 ($\text{CH}_2(2')$).

^{19}F -NMR (188 MHz, D_2O): $\delta = -58.8$ (OCF_3).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 322 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.5.4.10 N^1 -[9-(2-Trifluormethoxyacridinyl)]-1,3-propan-diamin Bishydrochlorid (**137**)

Verbindung **129** (1.18 g, 2.7 mmol) wird in MeOH (50 ml) gelöst, mit 10%iger HCl (10 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel wird **137** (1.04 g, 94%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 280 nm (4.55).

IR (KBr): $\nu = 3418s$, 2928s, 1628s, 1594s, 1537m, 1482s, 1400m, 1367m, 1262s, 1204s, 1165s cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.96$ (d , $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.89 (s , 1H, H-C(1)), 7.70 (dd , $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.95\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.64 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.40 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.33 (dd , $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.95\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 7.32 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 3.95 – 3.89 (m , 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.02 – 2.97 (m , 2H, $\text{CH}_2(3')$), 2.17 – 2.09 (m , 2H, $\text{CH}_2(2')$).

^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): $\delta = 157.0$ (quart.), 144.0 (quart.), 139.0 (quart.), 137.1 (quart.), 136.8 (CH), 129.3 (CH), 124.5 (CH), 124.1 (CH), 120.5 (CH), 120.3 (q , $^1J_{\text{C,F}} = 258\text{Hz}$, OCF_3), 118.2 (CH), 116.4 (CH), 111.8 (quart.), 111.4 (quart.), 45.9 ($\text{CH}_2(1')$), 36.9 ($\text{CH}_2(3')$), 27.0 ($\text{CH}_2(2')$).

^{19}F -NMR (188 MHz, D_2O): $\delta = -58.8$ (OCF_3).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 336 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.5.4.11 *N*¹-[9-(2-Trifluormethoxyacridinyl)]-1,4-butan-diamin Bishydrochlorid (**138**)

Verbindung **130** (1.50 g, 3.3 mmol) wird in MeOH (50 ml) gelöst, mit 10%iger HCl (25 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel wird **138** (1.39 g, 99%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 285 nm (4.52).

IR (KBr): ν = 3427_s, 2929_s, 1631_s, 1596_s, 1535_m, 1477_m, 1366_w, 1261_s, 1207_s, 1162_s cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.08 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, 1H, H-C(8)), 7.99 (*s*, 1H, H-C(1)), 7.77 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, ³*J*_{H,H} = 6.95Hz, 1H, H-C(7)), 7.70 (*d*, ³*J*_{H,H} = 9.34Hz, 1H, H-C(3)), 7.55 (*d*, ³*J*_{H,H} = 9.34Hz, 1H, H-C(4)), 7.48 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, ³*J*_{H,H} = 6.95Hz, 1H, H-C(6)), 7.37 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, 1H, H-C(5)), 3.95 – 3.90 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.92 – 2.87 (*m*, 2H, CH₂(4')), 1.86 – 1.78 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.68 – 1.58 (*m*, 2H, CH₂(3')).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 155.8 (quart.), 143.8 (quart.), 138.4 (quart.), 136.7 (quart.), 135.7 (CH), 129.1 (CH), 124.6 (CH), 120.3 (CH), 120.3 (*q*, ¹*J*_{C,F} = 258Hz, OCF₃), 117.8 (CH), 110.8 (quart.), 48.1 (CH₂(1')), 39.2 (CH₂(4')), 26.3 (CH₂), 24.3 (CH₂).

¹⁹F-NMR (188 MHz, D₂O): δ = -58.8 (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 350 (100%) [MH]⁺.

7.5.4.12 *N*¹-[9-(2-Trifluormethoxyacridinyl)]-1,5-pentan-diamin Bishydrochlorid (**139**)

Verbindung **131** (2.02 g, 4.4 mmol) wird in MeOH (50 ml) gelöst, mit 10%iger HCl (10 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel wird **139** (1.86 g, 98%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284 nm (4.49).

IR (KBr): ν = 3418_s, 2966_s, 1629_m, 1594_s, 1538_m, 1485_s, 1363_w, 1258_s, 1207_s, 1165_s cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.55 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, 1H, H-C(8)), 8.51 (*s*, 1H, H-C(1)), 7.99 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, ³*J*_{H,H} = 6.95Hz, 1H, H-C(7)), 7.95 – 7.92 (*m*, 2H, 2xH-C(4,5)), 7.85 (*d*, ³*J*_{H,H} = 9.34Hz, 1H, H-C(3)), 7.60 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.72Hz, ³*J*_{H,H} = 6.95Hz, 1H, H-C(6)), 4.21 – 4.17 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.98 – 2.94 (*m*, 2H, CH₂(5')), 2.10 – 2.00 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.81 – 1.70 (*m*, 2H, CH₂(4')), 1.61 – 1.54 (*m*, 2H, CH₂(3')).

^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 159.4$ (quart.), 146.1 (quart.), 141.1 (quart.), 138.9 (quart.), 136.9 (CH), 130.3 (CH), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 126.3 (CH), 122.0 (q , $^1J_{\text{C,F}} = 257\text{Hz}$, OCF_3), 122.1 (CH), 119.7 (CH), 113.2 (quart.), 113.0 (quart.), 50.2 ($\text{CH}_2(1')$), 40.5 ($\text{CH}_2(5')$), 29.9 (CH_2), 28.1 (CH_2), 24.7 (CH_2).

^{19}F -NMR (188 MHz, CD_3OD): $\delta = -60.1$ (OCF_3).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 364 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.5.4.13 N^1 -[9-(2-Trifluormethoxyacridinyl)]-1,6-hexan-diamin Bishydrochlorid (**140**)
Verbindung **132** (1.19 g, 2.5 mmol) wird in MeOH (50 ml) gelöst, mit 10%iger HCl (10 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel wird **140** (1.09 g, 98%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 284 nm (4.60).

IR (KBr): $\nu = 3445s$, 2936s, 1629m, 1595s, 1538m, 1484m, 1363w, 1260s, 1208s, 1163s cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.96$ (d , $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.85 (s , 1H, H-C(1)), 7.72 (dd , $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.95\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.66 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.44 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.37 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.33 (dd , $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.95\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 3.79 – 3.73 (m , 2H, $\text{CH}_2(1')$), 2.88 – 2.82 (m , 2H, $\text{CH}_2(6')$), 1.76 – 1.68 (m , 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.57 – 1.50 (m , 2H, $\text{CH}_2(5')$), 1.34 – 1.26 (m , 4H, $\text{CH}_2(3',4')$).

^{13}C -NMR (125 MHz, D_2O): $\delta = 156.5$ (quart.), 135.6 (CH), 129.1 (CH), 120.3 (CH), 120.2 (q , $^1J_{\text{C,F}} = 258\text{Hz}$, OCF_3), 122.1 (CH), 118.0 (CH), 48.5 ($\text{CH}_2(1')$), 39.3 ($\text{CH}_2(6')$), 28.7 (CH_2), 26.6 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.2 (CH_2).

^{19}F -NMR (188 MHz, D_2O): $\delta = -58.8$ (OCF_3).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 378 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.5.4.14 N^1 -[9-(2-Trifluormethoxyacridinyl)]-1,7-heptan-diamin Bishydrochlorid (**141**)

Verbindung **133** (1.54 g, 3.1 mmol) wird in MeOH (50 ml) gelöst, mit 10%iger HCl (10 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel wird **141** (1.41 g, 97%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 286 nm (4.62).

IR (KBr): ν = 3421 m , 2930 s , 1629 m , 1596 s , 1540 m , 1477 m , 1367 w , 1257 s , 1212 s , 1156 s cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 7.95 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 1H, H-C(8)), 7.84 (s , 1H, H-C(1)), 7.72 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.95Hz, 1H, H-C(7)), 7.66 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, 1H, H-C(3)), 7.45 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, 1H, H-C(4)), 7.37 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 1H, H-C(5)), 7.33 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.95Hz, 1H, H-C(6)), 3.77 – 3.72 (m , 2H, $\text{CH}_2(1')$), 2.87 – 2.82 (m , 2H, $\text{CH}_2(7')$), 1.74 – 1.66 (m , 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.55 – 1.48 (m , 2H, $\text{CH}_2(6')$), 1.30 – 1.22 (m , 6H, $3 \times \text{CH}_2(3', 4', 5')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ = 156.3 (quart.), 135.6 (CH), 129.1 (CH), 120.4 (CH), 120.2 (q , $^1J_{\text{C,F}}$ = 257Hz, OCF_3), 118.0 (CH), 48.6 ($\text{CH}_2(1')$), 39.6 ($\text{CH}_2(7')$), 29.0 (CH_2), 28.0 (CH_2), 27.8 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.7 (CH_2).

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, D_2O): δ = -58.9 (OCF_3).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 392 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.5.4.15 N^1 -[9-(2-Trifluormethoxyacridinyl)]-1,8-octan-diamin Bishydrochlorid (**142**)

Verbindung **118** (2.99 g, 5.9 mmol) wird in MeOH (50 ml) gelöst, mit 10%iger HCl (10 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel wird **142** (2.6 g, 92%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 285 nm (4.56).

IR (KBr): ν = 3424 m , 2928 s , 1629 m , 1597 s , 1540 m , 1487 s , 1366 w , 1256 s , 1212 s , 1162 s cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.53 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 1H, H-C(8)), 8.47 (s , 1H, H-C(1)), 7.99 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.95Hz, 1H, H-C(7)), 7.95 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, 1H, H-C(4)), 7.92 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.28Hz, 1H, H-C(3)), 7.85 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 1H, H-C(5)),

7.59 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.95\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 4.17 – 4.12 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.93 – 2.88 (*m*, 2H, CH₂(8')), 2.05 – 1.97 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.70 – 1.62 (*m*, 2H, CH₂(7')), 1.54 – 1.38 (*m*, 6H, 4xCH₂(3',4',5',6')).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 159.2$ (quart.), 136.7 (CH), 130.2 (CH), 125.2 (CH), 122.0 (CH), 121.9 (*q*, $^1J_{\text{C,F}} = 257\text{Hz}$, OCF₃), 119.6 (CH), 50.5 (CH₂(1')), 40.8 (CH₂(8')), 30.5 (CH₂), 30.0 (2xCH₂), 28.5 (CH₂), 27.7 (CH₂), 27.4 (CH₂).

¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD): $\delta = -60.4$ (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 406 (100%) [MH]⁺.

7.5.4.16 N^1 -[9-(2-Trifluormethoxyacridinyl)]-1,10-decan-diamin Bishydrochlorid (**143**)

Verbindung **135** (500 mg, 0.94 mmol) wird in MeOH (30 ml) gelöst, mit 10%iger HCl (10 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird **143** (380 mg, 80%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 284 nm (4.57).

IR (KBr): $\nu = 3423s$, 2932s, 2855s, 1629m, 1595s, 1572m, 1540m, 1486m, 1364w, 1256s, 1212s, 1165m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.51$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 8.46 (*s*, 1H, H-C(1)), 7.99 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.95\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.95 – 7.92 (*m*, 2H, H-C(3,4)), 7.85 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.59 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.95\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 4.16 – 4.11 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.93 – 2.88 (*m*, 2H, CH₂(10')), 2.04 – 1.95 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.69 – 1.60 (*m*, 2H, CH₂(9')), 1.52 – 1.32 (*m*, 12H, 6xCH₂(3',4',5',6',7',8')).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 159.5$ (quart.), 146.1 (quart.), 142.6 (quart.), 141.1 (quart.), 136.9 (CH), 130.4 (CH), 128.7 (CH), 123.1 (CH), 122.1 (CH), 122.02 (*q*, $^1J_{\text{C,F}} = 257\text{Hz}$, OCF₃), 121.96 (quart.), 121.5 (quart.), 119.8 (CH), 118.6 (CH), 50.5 (CH₂(1')), 40.8 (CH₂(8')), 30.51 (CH₂), 30.47 (CH₂), 30.42 (CH₂), 30.27 (CH₂), 30.21 (CH₂), 28.6 (2xCH₂), 27.5 (CH₂).

¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD): $\delta = -60.4$ (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 434 (100%) [MH]⁺.

7.5.5 Synthesen der N^1 -[9-(6-Chlor-2-methoxyacridinyl)]-1,x-alkan-diamin Bishydrochloride

7.5.5.1 *tert*-Butyl *N*-{2-[9-(6-chlor-2-methoxyacridinyl)amino]ethyl} carbamat (**145**)

Eine Mischung aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (**70**) (4.00 g, 14.4 mmol) und Phenol (9 g, 95.6 mmol) wird 30 min bei 90 °C gerührt. Die homogene, tiefrote Lösung wird mit **82** (2.65 g, 16.6 mmol) versetzt, weitere 15 min bei 90 °C gerührt und anschließend auf RT abgekühlt. Nach der Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (Kieselgel, MeOH/EE 1:6) wird **145** (1.11 g, 19%) als oranger Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 295 nm (4.67).

IR (KBr): ν = 3441 s , 2978 m , 1678 s , 1630 s , 1589 s , 1367 m , 1271 s , 1248 s , 1171 s , 1090 m , 1032 m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.44Hz, 1H, H-C(8)), 7.81 (*d*, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.08Hz, 1H, H-C(5)), 7.77 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.23Hz, 1H, H-C(4)), 7.43 (*d*, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.49Hz, 1H, H-C(1)), 7.18 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.23Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.49Hz, 1H, H-C(3)), 7.04 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.44Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.08Hz, 1H, H-C(7)), 6.13 (*br s*, 1H, NH), 4.04 – 3.99 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.93 (*s*, 3H, OCH₃), 3.68 – 3.61 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.45 (*s*, 9H, ^tBu).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.7 (C=O), 155.9 (quart.), 153.3 (quart.), 142.5 (quart.), 138.3 (quart.), 138.1 (quart.), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 124.0 (CH), 123.4 (CH), 121.2 (CH), 114.9 (quart.), 111.3 (quart.), 101.4 (CH), 80.1 (^tBu), 55.8 (OCH₃), 51.2 (CH₂(1')), 41.0 (CH₂(2')), 28.4 (CH₃-^tBu).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 346 (16%) [(M-^tButen)H]⁺, 402 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 404 (27%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.5.5.2 *tert*-Butyl *N*-{3-[9-(6-chlor-2-methoxyacridinyl)amino]propyl} carbamat (**146**)^[211]

Analog zur Versuchsvorschrift von **145** erhält man **146** (3.59 g, 80%) als gelben Feststoff aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (**70**) (3.00 g, 10.8 mmol), Phenol (9 g, 95.6 mmol) und **83** (2.30 g, 13.2 mmol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 282 nm (4.72).

IR (KBr): $\nu = 3378s, 2982m, 2934m, 1685s, 1634m, 1608m, 1566s, 1527s, 1470m, 1436m, 1365m, 1341w, 1280s, 1254s, 1240s, 1163m, 1071w, 1036m \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.12 (d, {}^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(8)), 8.03 (d, {}^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(5)), 7.95 (d, {}^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(4)), 7.48 (d, {}^4J_{\text{H,H}} = 2.70\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(1)), 7.38 (dd, {}^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}, {}^4J_{\text{H,H}} = 2.70\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(3)), 7.25 (dd, {}^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}, {}^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(7)), 6.28 (br s, 1H, NH), 4.77 (br s, 1H, NH), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 3.75 – 3.69 (m, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.41 – 3.35 (m, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 1.83 – 1.75 (m, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.48 (s, 9H, ^tBu).$

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.6 (\text{C=O}), 157.8 (\text{quart.}), 156.7 (\text{quart.}), 152.8 (\text{quart.}), 141.6 (\text{quart.}), 131.2 (\text{CH}), 130.7 (\text{CH}), 125.7 (\text{CH}), 122.8 (\text{CH}), 121.8 (\text{CH}), 117.3 (\text{quart.}), 113.0 (\text{quart.}), 99.1 (\text{CH}), 80.3 (^t\text{Bu}), 55.7 (\text{OCH}_3), 45.6 (\text{CH}_2(1')), 37.1 (\text{CH}_2(3')), 31.9 (\text{CH}_2(2')), 28.4 (\text{CH}_3\text{-}^t\text{Bu})$.

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 360 (13%) $[(\text{M-}^t\text{Buten})\text{H}]^+$, 416 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 418 (30%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.5.5.3 *tert*-Butyl *N*-{4-[9-(6-chlor-2-methoxyacridinyl)amino]butyl} carbamat (**147**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **145** erhält man **147** (2.53 g, 55%) als gelben Feststoff aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (**70**) (3.00 g, 10.8 mmol), Phenol (9 g, 95.6 mmol) und **84** (2.43 g, 12.9 mmol).

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 294 \text{ nm} (4.57)$

IR (KBr): $\nu = 3361s, 2974s, 2285w, 1687s, 1630s, 1589s, 1366s, 1272s, 1248s, 1171s, 1092w, 1031m \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.93 (d, {}^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(8)), 7.75 (d, {}^4J_{\text{H,H}} = 1.87\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(5)), 7.55 (d, {}^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(4)), 7.43 (d, {}^4J_{\text{H,H}} = 2.39\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(1)), 7.04 (dd, {}^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}, {}^4J_{\text{H,H}} = 1.87\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(7)), 6.96 (dd, {}^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}, {}^4J_{\text{H,H}} = 2.39\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(3)), 5.03 (br s, 1H, NH), 4.00 – 3.95 (m, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.25 – 3.19 (m, 2H, $\text{CH}_2(4')$), 2.08 – 1.99 (m, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.76 – 1.67 (m, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 1.42 (s, 9H, ^tBu).$

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.1 (C=O), 155.7 (quart.), 154.3 (quart.), 140.1 (quart.), 139.4 (quart.), 134.9 (quart.), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 126.7 (CH), 126.2 (CH), 121.0 (CH), 113.9 (quart.), 110.0 (quart.), 102.7 (CH), 79.3 (^tBu), 56.0 (OCH_3), 48.3 ($\text{CH}_2(1')$), 40.1 ($\text{CH}_2(4')$), 28.5 (CH_3 - ^tBu), 27.6 (CH_2), 27.5 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 374 (9%) $[(\text{M}^i\text{Buten})\text{H}]^+$, 430 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 432 (32%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.5.5.4 *tert*-Butyl *N*-{5-[9-(6-chlor-2-methoxyacridinyl)amino]pentyl} carbamat (**148**)^[210]

Analog zur Versuchsvorschrift von **145** erhält man **148** (4.34 g, 85%) als gelben Feststoff aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (**70**) (3.20 g, 11.5 mmol), Phenol (9 g, 95.6 mmol) und **85** (2.89 g, 14.3 mmol).

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 283 nm (4.75)

IR (KBr): ν = 3432 s , 2932 s , 1689 s , 1631 s , 1562 s , 1520 s , 1466 s , 1436 m , 1391 m , 1365 m , 1238 s , 1170 s , 1033 m .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.03 (d , $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 8.00 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.95 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 9.44\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.36 (dd , $^3J_{\text{H,H}} = 9.44\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.27 (dd , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.20 (d , $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 4.53 ($br s$, 1H, NH), 3.94 (s , 3H, OCH_3), 3.71 – 3.65 (m , 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.14 – 3.07 (m , 2H, $\text{CH}_2(5')$), 1.81 – 1.73 (m , 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.53 – 1.43 (m , 4H, $2 \times \text{CH}_2(3',4')$), 1.41 (s , 9H, ^tBu).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.91 (C=O), 155.88 (quart.), 149.8 (quart.), 147.6 (quart.), 145.9 (quart.), 134.9 (quart.), 130.7 (CH), 127.5 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (CH), 124.1 (CH), 117.7 (quart.), 115.5 (quart.), 99.4 (CH), 79.2 (^tBu), 55.6 (OCH_3), 50.5 ($\text{CH}_2(1')$), 40.2 ($\text{CH}_2(5')$), 31.3 (CH_2), 30.0 (CH_2), 28.5 (CH_3 - ^tBu), 24.2 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 388 (10%) $[(\text{M}^i\text{Buten})\text{H}]^+$, 444 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 446 (30%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.5.5.5 *tert*-Butyl *N*-{6-[9-(6-chlor-2-methoxyacridinyl)amino]hexyl} carbamat (**149**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **145** erhält man **149** (5.63 g, 51%) als gelben Feststoff aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (**70**) (6.65 g, 23.9 mmol), Phenol (18 g, 0.2 mol) und **86** (6.20 g, 28.7 mmol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 282 nm (4.71)

IR (KBr): ν = 3371 s , 2929 s , 2856 m , 1689 s , 1631 s , 1606 m , 1562 s , 1520 s , 1465 s , 1436 s , 1391 m , 1365 s , 1274 m , 1238 s , 1169 s , 1072 w , 1032 m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (*d*, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.08Hz, 1H, H-C(5)), 8.00 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, 1H, H-C(8)), 7.95 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, 1H, H-C(4)), 7.37 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.59Hz, 1H, H-C(3)), 7.27 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.08Hz, 1H, H-C(7)), 7.22 (*d*, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.59Hz, 1H, H-C(1)), 4.51 (*br s*, 1H, NH), 3.94 (*s*, 3H, OCH₃), 3.72 – 3.67 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.12 – 3.05 (*m*, 2H, CH₂(6')), 1.78 – 1.70 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.48 – 1.39 (*m*, 13H, ^tBu, 2xCH₂(3',5')), 1.32 – 1.21 (*m*, 2H, CH₂(4')).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.0 (C=O + quart.), 150.0 (quart.), 147.9 (quart.), 146.1 (quart.), 135.0 (quart.), 130.9 (CH), 127.7 (CH), 124.50 (CH), 124.47 (CH), 124.1 (CH), 117.8 (quart.), 115.6 (quart.), 99.5 (CH), 79.2 (^tBu), 55.6 (OCH₃), 50.3 (CH₂(1')), 40.2 (CH₂(6')), 31.5 (CH₂), 30.0 (CH₂), 28.4 (CH₃-^tBu), 26.4 (CH₂), 26.3 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 402 (7%) [(M-^tButen)H]⁺, 458 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 460 (37%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.5.5.6 *tert*-Butyl *N*-{7-[9-(6-chlor-2-methoxyacridinyl)amino]heptyl} carbamat (**150**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **145** erhält man **150** (2.98 g, 56%) als gelben Feststoff aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (**70**) (3.16 g, 11.4 mmol), Phenol (9 g, 95.6 mmol) und **87** (2.87 g, 12.5 mmol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 295 nm (4.70)

IR (KBr): ν = 3369 m , 2930 s , 2856 m , 1690 s , 1629 s , 1582 s , 1562 s , 1522 s , 1500 s , 1470 s , 1396 m , 1365 m , 1247 s , 1170 s , 1119 w , 1092 m , 1032 m cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.02$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.13\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.95 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.73 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.13\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.50 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 7.08 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.13\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 6.96 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.13\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 4.57 (*br s*, 1H, NH), 4.11 – 4.05 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.96 (*s*, 3H, OCH_3), 3.13 – 3.06 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(7')$), 2.11 – 2.03 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.58 – 1.33 (*m*, 17H, ^tBu , $4 \times \text{CH}_2(3', 4', 5', 6')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.9$ (C=O), 155.8 (quart.), 154.9 (quart.), 140.0 (quart.), 139.4 (quart.), 134.1 (quart.), 126.9 (CH), 126.3 (CH), 123.6 (CH), 120.3 (CH), 117.9 (CH), 113.6 (quart.), 109.7 (quart.), 103.2 (CH), 79.1 (^tBu), 56.2 (OCH_3), 48.5 ($\text{CH}_2(1')$), 40.6 ($\text{CH}_2(7')$), 30.3 (CH_2), 30.0 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.5 (CH_3 - ^tBu), 26.9 (CH_2), 26.6 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 372 (6%) $[(\text{M-Boc})\text{H}]^+$, 416 (12%) $[(\text{M-}^t\text{Buten})\text{H}]^+$, 472 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 474 (34%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.5.5.7 *tert*-Butyl *N*-{8-[9-(6-chlor-2-methoxyacridinyl)amino]octyl} carbamat (**151**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **145** erhält man **151** (4.00 g, 49%) als gelben Feststoff aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (**70**) (4.70 g, 16.9 mmol), Phenol (14 g, 0.15 mol) und **88** (4.60 g, 18.9 mmol).

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 282 nm (4.62)

IR (Film): $\nu = 3352m$, 2929s, 2855m, 1693s, 1632s, 1606m, 1562s, 1520s, 1466s, 1436s, 1391m, 1365s, 1239s, 1170s, 1073m, 1034m cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.05$ (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.99 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.55\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.98 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.55\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.40 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.55\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.29 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.55\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.19 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 4.70 (*br s*, 1H, NH), 4.51 (*br s*, 1H, NH), 3.95 (*s*, 3H, OCH_3), 3.71 – 3.66 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.10 – 3.03 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(8')$), 1.77 – 1.68 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.45 – 1.36 (*m*, 13H, ^tBu , $2 \times \text{CH}_2(3', 7')$), 1.32 – 1.21 (*m*, 6H, $3 \times \text{CH}_2(4', 5', 6')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.91$ (C=O), 155.88 (quart.), 149.8 (quart.), 148.3 (quart.), 146.7 (quart.), 134.8 (quart.), 131.3 (CH), 128.2 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (CH), 123.9 (CH), 117.9 (quart.), 115.8 (quart.), 99.2 (CH), 79.1 (^tBu), 55.6 (OCH_3), 50.7

(CH₂(1')), 40.7 (CH₂(8')), 31.8 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.5 (CH₃-^tBu), 26.8 (CH₂), 26.6 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 µl/min, N₂, Methanol): 386 (3%) [(M-Boc)H]⁺, 430 (7%) [(M-ⁱButen)H]⁺, 486 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 488 (38%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.5.5.8 *tert*-Butyl *N*-{9-[9-(6-chlor-2-methoxyacridinyl)amino]nonyl} carbamat (**152**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **145** erhält man **152** (2.16 g, 48%) als gelben Feststoff aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (**70**) (2.50 g, 9.0 mmol), Phenol (9 g, 95.6 mmol) und **89** (2.97 g, 11.5 mmol).

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 283 nm (4.71)

IR (KBr): ν = 3427_s, 2931_m, 2854_m, 1700_s, 1630_m, 1561_s, 1522_s, 1505_m, 1464_m, 1438_m, 1366_w, 1314_w, 1254_m, 1242_m, 1168_m, 1032_w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.08Hz, 1H, H-C(5)), 7.98 (*d*, ³J_{H,H} = 9.13Hz, 1H, H-C(8)), 7.96 (*d*, ³J_{H,H} = 9.13Hz, 1H, H-C(4)), 7.38 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.55Hz, ⁴J_{H,H} = 2.91Hz, 1H, H-C(3)), 7.27 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.13Hz, ⁴J_{H,H} = 2.08Hz, 1H, H-C(7)), 7.18 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.91Hz, 1H, H-C(1)), 4.71 (*br s*, 1H, NH), 4.52 (*br s*, 1H, NH), 3.93 (*s*, 3H, OCH₃), 3.69 – 3.64 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.09 – 3.02 (*m*, 2H, CH₂(9')), 1.76 – 1.67 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.44 – 1.34 (*m*, 13H, ^tBu, 2xCH₂(3',8')), 1.27 – 1.20 (*m*, 8H, 4xCH₂(4',5',6',7')).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.9 (C=O + quart.), 149.7 (quart.), 148.3 (quart.), 146.7 (quart.), 134.7 (quart.), 131.5 (CH), 128.3 (CH), 124.5 (CH), 124.3 (CH), 123.9 (CH), 117.9 (quart.), 115.9 (quart.), 99.3 (CH), 79.0 (^tBu), 55.6 (OCH₃), 50.8 (CH₂(1')), 40.7 (CH₂(10')), 31.8 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.5 (CH₃-^tBu), 27.0 (CH₂), 26.8 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 µl/min, N₂, Methanol): 400 (7%) [(M-Boc)H]⁺, 444 (17%) [(M-ⁱButen)H]⁺, 500 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 502 (33%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.5.5.9 *tert*-Butyl *N*-{3-[10-(6-chlor-2-methoxyacridinyl)amino]decyl} carbamat (**153**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **145** erhält man **153** (3.04 g, 61%) als gelben Feststoff aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (**70**) (2.70 g, 9.7 mmol), Phenol (9 g, 95.6 mmol) und **90** (2.70 g, 9.9 mmol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 286 nm (4.73)

IR (Film): ν = 3352 m , 3187 m , 2974 m , 2926 s , 2850 s , 1683 s , 1633 s , 1606 m , 1561 s , 1521 s , 1498 s , 1465 s , 1437 s , 1389 m , 1363 m , 1274 s , 1241 s , 1170 s , 1070 m , 1033 m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (*d*, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.08Hz, 1H, H-C(5)), 7.98 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.55Hz, 1H, H-C(8)), 7.97 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.55Hz, 1H, H-C(4)), 7.39 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.55Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.49Hz, 1H, H-C(3)), 7.27 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.55Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.08Hz, 1H, H-C(7)), 7.18 (*d*, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.49Hz, 1H, H-C(1)), 4.69 (*br s*, 1H, NH), 4.53 (*br s*, 1H, NH), 3.94 (*s*, 3H, OCH₃), 3.69 – 3.64 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.10 – 3.03 (*m*, 2H, CH₂(10')), 1.76 – 1.67 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.44 – 1.36 (*m*, 13H, ^tBu, 2xCH₂(3',9')), 1.27 – 1.20 (*m*, 10H, 5xCH₂(4',5',6',7',8')).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.8 (C=O + quart.), 149.6 (quart.), 148.3 (quart.), 146.7 (quart.), 134.6 (quart.), 131.5 (CH), 128.2 (CH), 124.4 (CH), 124.3 (CH), 123.9 (CH), 117.8 (quart.), 115.8 (quart.), 99.1 (CH), 79.0 (^tBu), 55.5 (OCH₃), 50.8 (CH₂(1')), 40.6 (CH₂(10')), 31.8 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.42 (CH₂), 29.40 (CH₂), 29.31 (CH₂), 29.22 (CH₂), 28.5 (CH₃-^tBu), 26.9 (CH₂), 26.8 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 414 (7%) [(M-Boc)H]⁺, 458 (12%) [(M-^tButen)H]⁺, 514 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 516 (33%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.5.5.10 *tert*-Butyl *N*-{12-[9-(6-chlor-2-methoxyacridinyl)amino]dodecyl} carbamat (**154**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **145** erhält man **154** (2.80 g, 26%) als gelben Feststoff aus 6,9-Dichlor-2-methoxyacridin (**70**) (5.56 g, 20.0 mmol), Phenol (18 g, 0.2 mol) und **91** (7.20 g, 24.0 mmol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 283 nm (4.58)

IR (KBr): ν = 3367 m , 2926 s , 2853 s , 2711 m , 1688 s , 1631 s , 1562 s , 1520 s , 1467 s , 1436 s , 1392 m , 1364 s , 1273 s , 1244 s , 1171 s , 1074 m , 1032 m cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98$ (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.98 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.13\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.87 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.29 – 7.24 (*m*, 2H, H-C(3,1)), 7.22 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 4.49 (*br s*, 1H, NH), 3.94 (*s*, 3H, OCH_3), 3.78 – 3.73 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.10 – 3.04 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(12')$), 1.85 – 1.76 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.47 – 1.39 (*m*, 13H, ^tBu , $2 \times \text{CH}_2(3',11')$), 1.35 – 1.19 (*m*, 14H, $5 \times \text{CH}_2(4',5',6',7',8',9',10')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.8$ (C=O), 155.7 (quart.), 150.9 (quart.), 140.1 (quart.), 136.0 (quart.), 124.8 (CH), 124.7 (CH), 124.1 (CH), 101.0 (CH), 79.0 (^tBu), 55.7 (OCH_3), 50.2 ($\text{CH}_2(1')$), 40.7 ($\text{CH}_2(12')$), 31.5 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.57 ($2 \times \text{CH}_2$), 29.54 (CH_2), 29.52 (CH_2), 29.37 (CH_2), 29.32 (CH_2), 28.5 (CH_3 - ^tBu), 27.0 (CH_2), 26.9 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 442 (7%) $[(\text{M-Boc})\text{H}]^+$, 487 (15%) $[(\text{M-}^i\text{Buten})\text{H}]^+$, 542 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 544 (34%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.5.5.11 N^1 -[9-(6-Chlor-2-methoxyacridinyl)]-1,2-ethan-diamin Bishydrochlorid (**155**)^[212,213]
Verbindung **145** (1.06 g, 2.6 mmol) wird in MeOH (100 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (10 ml) sowie TFA (2ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird **155** (0.93 g, 94%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 292 nm (4.66).

IR (KBr): $\nu = 3426s$, 2967s, 1629s, 1590s, 1530m, 1500m, 1470m, 1446m, 1397w, 1373w, 1275m, 1249m, 1174m, 1094m, 1028w cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.48$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.96 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 7.86 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.79 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.66 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.53 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 4.54 – 4.50 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 4.05 (*s*, 3H, OCH_3), 3.64 – 3.59 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 157.6$ (quart.), 157.5 (quart.), 141.9 (quart.), 140.7 (quart.), 135.4 (quart.), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 125.6 (CH), 121.3 (CH), 118.4 (CH), 115.2 (quart.), 110.8 (quart.), 103.6 (CH), 57.2 (OCH_3), 46.9 ($\text{CH}_2(1')$), 39.7 ($\text{CH}_2(2')$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 302 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 304 (30%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.5.5.12 N^1 -[9-(6-Chlor-2-methoxyacridinyl)]-1,3-propan-diamin Bishydrochlorid (156)^[211,212,213]

Verbindung **146** (3.39 g, 8.1 mmol) wird in MeOH (100 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (10 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird **156** (3.07 g, 97%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 294 nm (4.71).

IR (KBr): ν = 3440 s , 2964 s , 2042 w , 1629 s , 1591 s , 1566 s , 1530 m , 1499 s , 1472 s , 1398 m , 1367 m , 1273 m , 1247 s , 1172 m , 1120 w , 1095 m , 1029 m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.51 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, 1H, H-C(8)), 7.92 (d , $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.49Hz, 1H, H-C(1)), 7.83 (d , $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.08Hz, 1H, H-C(5)), 7.78 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, 1H, H-C(4)), 7.66 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.49Hz, 1H, H-C(3)), 7.52 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.08Hz, 1H, H-C(7)), 4.32 – 4.27 (m , 2H, CH₂(1')), 4.04 (s , 3H, OCH₃), 3.17 – 3.11 (m , 2H, CH₂(3')), 2.41 – 2.33 (m , 2H, CH₂(2')).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 158.4 (quart.), 158.2 (quart.), 142.0 (quart.), 141.6 (quart.), 136.0 (quart.), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 125.3 (CH), 121.5 (CH), 118.6 (CH), 115.8 (quart.), 111.5 (quart.), 104.2 (CH), 57.1 (OCH₃), 47.1 (CH₂(1')), 38.2 (CH₂(3')), 28.8 (CH₂(2')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 316 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 318 (30%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.5.5.13 N^1 -[9-(6-Chlor-2-methoxyacridinyl)]-1,4-butan-diamin Bishydrochlorid (157)^[214,213]

Verbindung **147** (2.43 g, 5.7 mmol) wird in MeOH (100 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (10 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird **157** (2.18 g, 96%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 294 nm (4.71).

IR (KBr): ν = 3424 s , 2963 s , 1628 s , 1591 s , 1497 s , 1271 m , 1248 m , 1093 m , 1028 m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.49 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, 1H, H-C(8)), 7.88 (d , $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.49Hz, 1H, H-C(1)), 7.81 (d , $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.08Hz, 1H, H-C(5)), 7.76 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, 1H, H-C(4)), 7.64 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.49Hz, 1H, H-C(3)), 7.50 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, $^4J_{\text{H,H}}$ =

2.08Hz, 1H, H-C(7)), 4.24 – 4.19 (*m*, 2H, CH₂(1')), 4.02 (*s*, 3H, OCH₃), 3.04 – 2.99 (*m*, 2H, CH₂(4')), 2.13 – 2.05 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.88 – 1.79 (*m*, 2H, CH₂(3')).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 157.6 (quart.), 157.5 (quart.), 141.9 (quart.), 140.8 (quart.), 128.5 (CH), 125.3 (CH), 121.3 (CH), 118.3 (CH), 114.9 (quart.), 103.9 (CH), 57.0 (OCH₃), 49.38 (CH₂(1')), 40.1 (CH₂(4')), 27.5 (CH₂), 25.5 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 330 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 332 (32%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.5.5.14 *N*¹-[9-(6-Chlor-2-methoxyacridinyl)]-1,5-pentan-diamin Bishydrochlorid (**158**)^[174]
Verbindung **148** (4.19 g, 9.4 mmol) wird in MeOH (100 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (10 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird **158** (3.65 g, 93%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 294 nm (4.36).

IR (KBr): ν = 3417_s, 2965_s, 2004_w, 1627_s, 1590_s, 1567_s, 1524_m, 1497_s, 1483_s, 1420_m, 1396_m, 1358_m, 1318_m, 1292_m, 1267_m, 1245_s, 1170_m, 1120_m, 1094_m, 1029_m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.67 (*d*, ³J_{H,H} = 9.34Hz, 1H, H-C(8)), 7.21 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.34Hz, ⁴J_{H,H} = 2.49Hz, 1H, H-C(3)), 7.10 – 7.02 (*m*, 3H, H-C(1,4,7)), 6.90 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.08Hz, 1H, H-C(5)), 3.69 (*s*, 3H, OCH₃), 3.66 – 3.60 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.89 – 2.83 (*m*, 2H, CH₂(5')), 1.73 – 1.65 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.62 – 1.54 (*m*, 2H, CH₂(4')), 1.36 – 1.28 (*m*, 2H, CH₂(3')).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 155.5 (quart.), 154.3 (quart.), 140.4 (quart.), 138.2 (quart.), 133.1 (quart.), 126.8 (CH), 124.3 (CH), 119.7 (CH), 116.7 (CH), 112.3 (quart.), 108.6 (quart.), 56.2 (OCH₃), 48.5 (CH₂(1')), 39.5 (CH₂(5')), 29.1 (CH₂), 26.7 (CH₂), 23.3 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 344 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 346 (30%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.5.5.15 *N*¹-[9-(6-Chlor-2-methoxyacridinyl)]-1,6-hexan-diamin Bishydrochlorid (**159**)^[210]
Verbindung **149** (6.50 g, 14.2 mmol) wird in MeOH (100 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (10 ml) und TFA (2ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird **159** (5.98 g, 98%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 294 nm (4.56).

IR (KBr): ν = 3443 s , 1629 m , 1589 m , 1565 w , 1503 m , 1395 w , 1273 w , 1246 w , 1175 w , 1095 w , 1031 w cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.48 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.86 (d , $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 7.81 (d , $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.76 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.67 (dd , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.51 (dd , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 4.19 – 4.14 (m , 2H, $\text{CH}_2(1')$), 4.02 (s , 3H, OCH_3), 2.95 – 2.89 (m , 2H, $\text{CH}_2(6')$), 2.07 – 1.99 (m , 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.72 – 1.65 (m , 2H, $\text{CH}_2(5')$), 1.57 – 1.46 (m , 4H, $2 \times \text{CH}_2(3',4')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ = 158.3 (quart.), 158.1 (quart.), 141.9 (quart.), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 125.1 (CH), 121.5 (CH), 118.5 (CH), 115.6 (quart.), 111.4 (quart.), 104.1 (CH), 56.9 (OCH_3), 50.3 ($\text{CH}_2(1')$), 40.6 ($\text{CH}_2(6')$), 30.6 (CH_2), 28.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 27.1 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 358 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 360 (32%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.5.5.16 N^1 -[9-(6-Chlor-2-methoxyacridinyl)]-1,7-heptan-diamin Bishydrochlorid (**160**)

Verbindung **150** (3.11 g, 6.6 mmol) wird in MeOH (100 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (10 ml) und TFA (3ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird **160** (2.77 g, 95%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 295 nm (4.61).

IR (KBr): ν = 3427 m , 2930 s , 1676 s , 1629 s , 1590 s , 1562 s , 1527 m , 1500 s , 1468 s , 1397 m , 1364 m , 1275 m , 1246 s , 1173 s , 1092 s , 1031 m cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.45 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.83 (d , $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 7.79 (d , $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.75 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.63 (dd , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.48 (dd , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 4.16 – 4.11 (m , 2H, $\text{CH}_2(1')$), 4.00 (s , 3H, OCH_3), 2.94 – 2.88 (m , 2H, $\text{CH}_2(7')$), 2.05 – 1.96 (m , 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.70 – 1.62 (m , 2H, $\text{CH}_2(6')$), 1.54 – 1.41 (m , 6H, $3 \times \text{CH}_2(3',4',5')$).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 158.1 (quart.), 157.9 (quart.), 141.8 (quart.), 141.4 (quart.), 135.9 (quart.), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 125.0 (CH), 121.4 (CH), 118.4 (CH), 115.4 (quart.), 111.4 (quart.), 104.2 (CH), 56.9 (OCH₃), 50.4 (CH₂(1')), 40.7 (CH₂(7')), 30.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.7 (CH₂), 27.3 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 372 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 374 (31%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.5.5.17 *N*¹-[9-(6-Chlor-2-methoxyacridinyl)]-1,8-octan-diamin Bishydrochlorid (**161**)^[210]
Verbindung **151** (3.90 g, 8.0 mmol) wird in MeOH (100 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (8 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird **161** (3.52 g, 96%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 294 nm (4.62).

IR (KBr): ν = 3423_s, 2931_s, 1629_s, 1592_s, 1565_s, 1502_s, 1477_m, 1399_w, 1363_m, 1275_m, 1249_s, 1175_w, 1093_w, 1030_w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.44 (*d*, ³J_{H,H} = 9.34Hz, 1H, H-C(8)), 7.83 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.49Hz, 1H, H-C(1)), 7.80 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.08Hz, 1H, H-C(5)), 7.75 (*d*, ³J_{H,H} = 9.34Hz, 1H, H-C(4)), 7.61 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.34Hz, ⁴J_{H,H} = 2.49Hz, 1H, H-C(3)), 7.46 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.34Hz, ⁴J_{H,H} = 2.08Hz, 1H, H-C(7)), 4.15 – 4.09 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.99 (*s*, 3H, OCH₃), 2.91 – 2.86 (*m*, 2H, CH₂(8')), 2.02 – 1.94 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.67 – 1.59 (*m*, 2H, CH₂(7')), 1.51 – 1.34 (*m*, 8H, 4xCH₂(3',4',5',6')).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 156.7 (quart.), 156.4 (quart.), 140.4 (quart.), 140.0 (quart.), 134.4 (quart.), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 123.6 (CH), 120.0 (CH), 117.1 (CH), 114.1 (quart.), 110.0 (quart.), 102.9 (CH), 55.6 (OCH₃), 49.1 (CH₂(1')), 39.5 (CH₂(8')), 29.5 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.1 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 194 (30%) [M(³⁵Cl)H₂]²⁺, 195 (11%) [M(³⁷Cl)H₂]²⁺, 386 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 388 (34%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.5.5.18 N^1 -[9-(6-Chlor-2-methoxyacridinyl)]-1,9-nonan-diamin Bishydrochlorid (**162**)

Verbindung **152** (1.91 g, 3.8 mmol) wird in MeOH (100 ml) gelöst, mit 10 %iger HCl (10 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird **162** (1.71 g, 95%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 289 nm (4.64).

IR (KBr): ν = 3422 s , 2927 s , 2850 s , 1630 s , 1591 s , 1561 s , 1528 m , 1502 m , 1468 s , 1399 m , 1362 m , 1275 m , 1248 s , 1176 m , 1092 m , 1026 m cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ = 8.45 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.28Hz, 1H, H-C(8)), 7.83 (s , 1H, H-C(1)), 7.80 (s , 1H, H-C(5)), 7.76 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.17Hz, 1H, H-C(4)), 7.63 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.17Hz, 1H, H-C(3)), 7.47 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.28Hz, 1H, H-C(7)), 4.16 – 4.10 (m , 2H, $\text{CH}_2(1')$), 4.00 (s , 3H, OCH_3), 2.92 – 2.88 (m , 2H, $\text{CH}_2(9')$), 2.03 – 1.95 (m , 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.51 – 1.45 (m , 2H, $\text{CH}_2(8')$), 1.44 – 1.33 (m , 10H, $5 \times \text{CH}_2(3',4',5',6',7')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): δ = 158.3 (quart.), 158.2 (quart.), 141.9 (quart.), 141.6 (quart.), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 125.0 (CH), 121.5 (CH), 118.5 (CH), 115.6 (quart.), 111.5 (quart.), 104.1 (CH), 56.9 (OCH_3), 50.5 ($\text{CH}_2(1')$), 40.8 ($\text{CH}_2(9')$), 30.8 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.2 (CH_2), 30.1 (CH_2), 28.6 (CH_2), 27.8 (CH_2), 27.4 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 201 (38%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}_2]^{2+}$, 202 (13%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}_2]^{2+}$, 400 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 402 (32%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.5.5.19 N^1 -[9-(6-Chlor-2-methoxyacridinyl)]-1,10-decan-diamin Bishydrochlorid (**163**)

Verbindung **153** (2.89 g, 5.6 mmol) wird in MeOH (100 ml), mit 10 %iger HCl (10 ml) und TFA (2ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird **163** (2.68 g, 98%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 294 nm (4.65).

IR (KBr): ν = 3787 w , 3410 s , 2927 s , 2852 s , 2048 w , 1724 w , 1628 s , 1590 s , 1566 s , 1527 m , 1501 s , 1470 m , 1398 w , 1361 m , 1272 m , 1248 m , 1174 w , 1146 w , 1091 w , 1030 w cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.47 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, 1H, H-C(8)), 7.85 (d , $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.49Hz, 1H, H-C(1)), 7.82 (d , $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.08Hz, 1H, H-C(5)), 7.77 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.34Hz, 1H, H-

C(4)), 7.65 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.49 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 4.16 – 4.11 (*m*, 2H, CH₂(1')), 4.01 (*s*, 3H, OCH₃), 2.92 – 2.87 (*m*, 2H, CH₂(10')), 2.03 – 1.94 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.68 – 1.60 (*m*, 2H, CH₂(9')), 1.51 – 1.31 (*m*, 12H, 6xCH₂(3',4',5',6',7',8')).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 158.1$ (quart.), 158.0 (quart.), 141.8 (quart.), 141.5 (quart.), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 125.0 (CH), 121.4 (CH), 118.5 (CH), 56.9 (OCH₃), 50.5 (CH₂(1')), 40.8 (CH₂(10')), 30.8 (CH₂), 30.45 (CH₂), 30.37 (CH₂), 30.25 (CH₂), 30.16 (CH₂), 28.6 (CH₂), 27.8 (CH₂), 27.5 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 208 (73%) [M(³⁵Cl)₂]²⁺, 209 (23%) [M(³⁷Cl)₂]²⁺, 414 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 416 (32%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.5.5.20 *N*¹-[9-(6-Chlor-2-methoxyacridinyl)]-1,12-dodecan-diamin Bishydrochlorid (**164**)
Verbindung **154** (2.75 g, 5.1 mmol) wird in MeOH (100 ml), mit 10 %iger HCl (10 ml) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird **164** (2.53 g, 97%) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 283 nm (4.58).

IR (KBr): $\nu = 3367\text{m}$, 2926 s , 2853 s , 2711 m , 1688 s , 1631 s , 1562 s , 1520 s , 1467 s , 1436 s , 1392 m , 1364 s , 1273 s , 1244 s , 1171 s , 1074 m , 1032 m .

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.46$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.28\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.83 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.44\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 7.80 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 1.95\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.76 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.28\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.67 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.28\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.44\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.50 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.28\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.95\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 4.16 – 4.11 (*m*, 2H, CH₂(1')), 4.00 (*s*, 3H, OCH₃), 2.93 – 2.87 (*m*, 2H, CH₂(12')), 2.02 – 1.93 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.68 – 1.59 (*m*, 2H, CH₂(11')), 1.51 – 1.27 (*m*, 16H, 8xCH₂(3',4',5',6',7',8',9',10')).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 158.2$ (quart.), 158.0 (quart.), 155.7 (quart.), 141.8 (quart.), 141.5 (quart.), 135.8 (quart.), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 125.0 (CH), 121.4 (CH), 118.4 (CH), 115.5 (quart.), 111.3 (quart.), 104.1, 79.0 (^tBu), 55.7 (OCH₃), 50.2 (CH₂(1')), 40.7 (CH₂(12')), 31.5 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.57 (CH₂), 29.54 (CH₂), 29.52 (2xCH₂), 29.37 (CH₂), 29.32 (CH₂), 28.5 (CH₃-^tBu), 27.0 (CH₂), 26.9 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 442 (7%) [(M-Boc)H]⁺, 487 (15%) [(M-ⁱButen)H]⁺, 542 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 544 (34%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.6 Synthesen von EDTA-Monointerkalatoren (Grundstruktur A)

7.6.1 Synthese des EDTA-Triethylesters

7.6.1.1 EDTA-Tetraethylester (**165**)

Für die Veresterung wird EDTA (15.0 g, 51.3 mmol) in Ethanol (600 ml) und H₂SO₄ (10 ml) 6 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Lösung mit NaHCO₃ neutralisiert und die Suspension zur Trockene eingengt. Der erhaltene, weiße Feststoff wird mit H₂O (200 ml) versetzt und mit Chloroform (3 x 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man **165** (14.5 g, 70%) als farbloses viskoses Öl.

IR (Film): $\nu = 2982_s, 2940_m, 1736_s, 1614_w, 1447_m, 1421_m, 1368_s, 1348_s, 1190_s, 1030_s \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.12 (q, {}^3J_{\text{H,H}} = 7.10\text{Hz}, 8\text{H}, 4 \times \text{CH}_2(\text{Et})), 3.56 (s, 8\text{H}, 4 \times \text{CH}_2(2)), 2.87 (s, 4\text{H}, 2 \times \text{CH}_2(1)), 1.23 (t, {}^3J_{\text{H,H}} = 7.10\text{Hz}, 12\text{H}, 4 \times \text{CH}_3(\text{Et}))$.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.3 (\text{C}=\text{O}), 60.4 (\text{CH}_2(\text{Et})), 55.2 (\text{CH}_2(2)), 52.3 (\text{CH}_2(1)), 14.2 (\text{CH}_3(\text{Et}))$.

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 405 (19%) [MH]⁺, 427 (100%) [MNa]⁺.

7.6.1.2 EDTA-Triethylester (**166**)

Eine Emulsion von **165** (2.00 g, 4.9 mmol) in Wasser (190 ml) wird mittels Na₂HPO₄ (3.92 g, 27.6 mmol) und KH₂PO₄ (116.3 mg, 0.85 mmol) auf pH 8 eingestellt. Zu dieser Mischung gibt man bei 27°C PLE (BioChemica, 0.25 ml (351 units) einer Suspension von 9.9 mg Enzym/ml) und rührt 5h bei 27°C. Die Lösung wird mit Hexan (2 x 50 ml) gewaschen, und anschließend wird die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, und nach der Entfernung des Lösungsmittels erhält man **166** (1.45 g, 78%) als hellgelbes viskoses Öl.

IR (Film): $\nu = 2983_m, 2938_m, 1738_s, 1634_m, 1378_s, 1199_s, 1097_s, 1028_m \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.15$ (*m*, 6H, $3 \times \text{CH}_2(\text{Et})$), 3.53 (*s*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(5)$), 3.47 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4)$), 3.45 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3)$), 2.84 (*s*, 4H, $\text{CH}_2(1,2)$), 1.24 (*t*, $^3J_{\text{H,H}} = 7.10\text{Hz}$, 9H, $3 \times \text{CH}_3(\text{Et})$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.0$ (C=O), 170.9 (C=O), 170.6 (C=O), 70.0 ($\text{CH}_2(3)$), 60.8 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 57.0 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 56.1 ($\text{CH}_2(4)$), 54.6 ($\text{CH}_2(5)$), 52.5 ($\text{CH}_2(1)$), 51.7 ($\text{CH}_2(2)$), 14.1 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 377 (39%) $[\text{MH}]^+$, 399 (100%) $[\text{MNa}]^+$, 415 (28%) $[\text{MK}]^+$, 791 (93%) $[\text{M}_2\text{K}]^+$.

7.6.2 Synthesen der unsubstituierten EDTA-Monointerkalatoren

7.6.2.1 Ethyl 2-((2-([2-(9-acridinylamino)ethyl]amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl}amino)-acetat (**167**)

Verbindung **166** (1.2 g, 2.67 mmol) und NMM (1 ml) werden in DMF / EE (1:1, 50 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung gibt man Chlorameisensäureisobutylester (438 mg, 3.2 mmol) und rührt 1 h bei 0 °C. Anschließend wird **102** (830 mg, 2.67 mmol) und NMM (2 ml) zugegeben und weitere 12 h gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel und der Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, MeOH / EE 1:9) wird **167** (600 mg, 36%) als grün-gelbes viskoses Öl erhalten.

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.63.

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 281 nm (4.70).

IR (Film): $\nu = 3314m$, 2981w, 1737s, 1669s, 1560s, 1522s, 1474m, 1430m, 1382w, 1342w, 1261m, 1198s, 1141s, 1028m cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.85$ (*m*, 1H, NH), 8.23 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 8.05 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 2H, H-C(1,8)), 7.62 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 2H, H-C(3,6)), 7.31 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 2H, H-C(2,7)), 4.08 – 4.01 (*m*, 8H, $3 \times \text{CH}_2(\text{Et})$, $\text{CH}_2(1')$), 3.77 – 3.72 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 3.39 (*s*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(5'')$), 3.33 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4'')$), 3.21 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3'')$), 2.67 (*s*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(1'',2'')$), 1.22 – 1.16 (*m*, 9H, $3 \times \text{CH}_3(\text{Et})$).

^{13}C -NMR (125.7 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.0$ (C=O), 170.7 (C=O), 170.6 (C=O), 152.4 (quart.), 147.5 (quart.), 130.0 (CH), 126.8 (CH), 123.5 (CH), 122.0 (CH), 115.0 (quart.), 60.3 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 60.2 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 57.9 ($\text{CH}_2(4'')$), 56.0 ($\text{CH}_2(3'')$), 55.0 ($\text{CH}_2(5'')$), 53.6 ($\text{CH}_2(1'')$), 52.2 ($\text{CH}_2(2'')$), 50.1 ($\text{CH}_2(1')$), 39.7 ($\text{CH}_2(2')$), 13.7 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 596 (100%) $[\text{MH}]^+$, 618 (7%) $[\text{MNa}]^+$.

7.6.2.2 Ethyl 2-((2-([3-(9-acridinylamino)propyl]amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl}amino)-acetat (**168**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **167** erhält man **168** (845 mg, 47%) als grün-gelbes viskoses Öl aus **103** (670 mg, 2.06 mmol), **166** (930 mg, 2.47 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (337 mg, 2.47 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.53.

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 282 nm (4.72).

IR (Film): $\nu = 3262m$, 2981w, 1738s, 1635s, 1590s, 1538m, 1471m, 1372m, 1273m, 1196s, 1028m cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.96 - 8.91$ (m, 1H, NH), 8.49 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 8.28 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 2H, H-C(1,8)), 7.72 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 2H, H-C(3,6)), 7.37 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 2H, H-C(2,7)), 4.18 – 4.10 (m, 6H, 3x $\text{CH}_2(\text{Et})$), 4.07 – 4.04 (m, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.63 – 3.56 (m, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 3.52 (s, 4H, 2x $\text{CH}_2(5')$), 3.45 (s, 2H, $\text{CH}_2(4')$), 3.43 (s, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 2.81 (s, 4H, 2x $\text{CH}_2(1'',2'')$), 2.16 – 2.11 (m, 2H, $\text{CH}_2(2'')$), 1.27 – 1.22 (m, 9H, 3x $\text{CH}_3(\text{Et})$).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.3$ (C=O), 171.1 (C=O), 171.0 (C=O), 156.9 (quart.), 140.6 (quart.), 133.9 (CH), 123.8 (CH), 123.6 (CH), 121.0 (CH), 60.8 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 60.7 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 58.3 ($\text{CH}_2(4'')$), 55.8 ($\text{CH}_2(3'')$), 54.7 ($\text{CH}_2(5'')$), 53.0 ($\text{CH}_2(1'')$), 52.3 ($\text{CH}_2(2'')$), 45.0 ($\text{CH}_2(1')$), 36.1 ($\text{CH}_2(3')$), 30.6 ($\text{CH}_2(2')$), 14.3 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 610 (100%) $[\text{MH}]^+$, 632 (2%) $[\text{MNa}]^+$.

7.6.2.3 Ethyl 2-((2-([4-(9-acridinylamino)butyl]amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl}amino)-acetat (**169**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **167** erhält man **169** (720 mg, 43%) als grün-gelbes viskoses Öl aus **104** (900 mg, 2.66 mmol), **166** (1.2 g, 3.19 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (435 mg, 3.19 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.50.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 283 nm (4.65).

IR (Film): ν = 3280_s, 2981_w, 2920_s, 1736_s, 1657_m, 1562_m, 1473_m, 1195_s, 1027_m cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.16 (*m*, 1H, NH), 8.11 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.71Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.98 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.71Hz, 2H, H-C(1,8)), 7.57 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.71Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.33Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.28 (*t*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.56Hz, 2H, H-C(2,7)), 4.11 – 4.04 (*m*, 6H, 3xCH₂(Et)), 3.86 – 3.83 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.47 (*s*, 4H, 2xCH₂(5')), 3.36 (*s*, 2H, CH₂(4')), 3.34 – 3.30 (*m*, 2H, CH₂(4')), 3.26 (*s*, 2H, CH₂(3')), 2.79 – 2.72 (*m*, 4H, 2xCH₂(1',2')), 1.86 – 1.81 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.71 – 1.67 (*m*, 2H, CH₂(3')), 1.21 – 1.16 (*m*, 9H, 3xCH₃(Et)).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.6 (C=O), 171.3 (C=O), 171.0 (C=O), 152.1 (quart.), 147.9 (quart.), 130.2 (CH), 128.0 (CH), 123.2 (CH), 122.8 (CH), 116.0 (quart.), 60.7 (CH₂(Et)), 60.6 (CH₂(Et)), 58.7 (CH₂(4')), 56.0 (CH₂(3')), 54.7 (CH₂(5')), 53.0 (CH₂(1')), 52.2 (CH₂(2')), 50.2 (CH₂(1')), 38.5 (CH₂(4')), 28.6 (CH₂), 27.1 (CH₂), 14.1 (CH₃(Et)).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 624 (100%) [MH]⁺, 646 (7%) [MNa]⁺.

7.6.2.4 Ethyl 2-((2-([5-(9-acridinylamino)pentyl]amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl}amino)-acetat (**170**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **167** erhält man **170** (950 mg, 52%) als grün-gelbes viskoses Öl aus **105** (1.0 g, 2.84 mmol), **166** (1.26 g, 3.36 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (458 mg, 3.36 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.46.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 283 nm (4.73).

IR (kap.): $\nu = 3324m, 2981m, 2935m, 2860m, 1738s, 1660s, 1616m, 1560s, 1522s, 1474m, 1428m, 1372m, 1344m, 1260m, 1196s, 1138s, 1028m \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (499.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.01$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 8.06 – 8.03 (*m*, 1H, NH), 8.02 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 2H, H-C(1,8)), 7.62 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.33\text{Hz}$, 2H, H-C(3,6)), 7.32 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.33\text{Hz}$, 2H, H-C(2,7)), 4.10 – 4.04 (*m*, 6H, $3\times\text{CH}_2(\text{Et})$), 3.81 – 3.78 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.46 (*s*, 4H, $2\times\text{CH}_2(5')$), 3.35 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4')$), 3.26 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 3.28 – 3.24 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(5')$), 2.78 – 2.71 (*m*, 4H, $2\times\text{CH}_2(1'',2'')$), 1.84 – 1.78 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.58 – 1.53 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(4')$), 1.49 – 1.45 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 1.20 – 1.16 (*m*, 9H, $3\times\text{CH}_3(\text{Et})$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.2$ (C=O), 171.1 (C=O), 170.8 (C=O), 151.2 (quart.), 149.2 (quart.), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 122.8 (CH), 122.7 (CH), 116.5 (quart.), 60.7 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 60.6 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 58.7 ($\text{CH}_2(4')$), 56.0 ($\text{CH}_2(3')$), 54.8 ($\text{CH}_2(5')$), 53.0 ($\text{CH}_2(1')$), 52.3 ($\text{CH}_2(2')$), 50.9 ($\text{CH}_2(1')$), 38.7 ($\text{CH}_2(5')$), 31.2 (CH_2), 29.5 (CH_2), 24.2 (CH_2), 14.3 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 638 (100%) $[\text{MH}]^+$, 660 (5%) $[\text{MNa}]^+$.

7.6.2.5 Ethyl 2-((2-([6-(9-acridinylamino)hexyl]amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl}amino)-acetat (**171**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **167** erhält man **171** (600 mg, 45%) als grünes viskoses Öl aus **106** (811 mg, 2.06 mmol), **166** (930 mg, 2.47 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (337 mg, 2.47 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.47.

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 281 nm (4.55).

IR (Film): $\nu = 3325m, 2981m, 2934m, 2857m, 1738s, 1668s, 1561m, 1522m, 1428m, 1383w, 1344m, 1261m, 1199s, 1138m, 1028m \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.07$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 7.97 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 2H, H-C(1,8)), 7.58 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.33\text{Hz}$, 2H, H-C(3,6)), 7.28 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.33\text{Hz}$, 2H, H-C(2,7)), 4.12 – 4.06 (*m*, 6H, $3\times\text{CH}_2(\text{Et})$), 3.79 – 3.76 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.46 (*s*, 4H, $2\times\text{CH}_2(5')$), 3.35 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4')$), 3.23 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 3.22 – 3.17 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(6')$), 2.76 – 2.72 (*m*, 4H, $2\times\text{CH}_2(1'',2'')$), 1.79 – 1.73 (*m*, 2H,

$\text{CH}_2(2'')$, 1.53 – 1.41 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(3',5')$), 1.37 – 1.31 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(4')$), 1.24 – 1.17 (*m*, 9H, $3 \times \text{CH}_3(\text{Et})$).

^{13}C -NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ = 171.3 (C=O), 171.1 (C=O), 170.9 (C=O), 151.8 (quart.), 149.0 (quart.), 130.1 (CH), 128.5 (CH), 122.9 (CH), 122.8 (CH), 116.1 (quart.), 60.6 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 60.5 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 58.7 ($\text{CH}_2(4'')$), 55.9 ($\text{CH}_2(3'')$), 54.8 ($\text{CH}_2(5'')$), 52.9 ($\text{CH}_2(1'')$), 52.2 ($\text{CH}_2(2'')$), 50.4 ($\text{CH}_2(1')$), 38.7 ($\text{CH}_2(6')$), 31.4 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.3 (CH_2), 14.1 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 652 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.6.2.6 Ethyl 2-((2-([7-(9-acridinylamino)heptyl]amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl}amino)-acetat (**172**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **167** erhält man **172** (490 mg, 42%) als grün-gelbes viskoses Öl aus **107** (665 mg, 1.75 mmol), **166** (788 mg, 2.09 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (287 mg, 2.09 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.53.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 284 nm (4.66).

IR (KBr): ν = 3335 s , 2932 s , 2857 s , 1738 s , 1667 s , 1560 s , 1521 s , 1473 s , 1383 s , 1344 s , 1260 s , 1197 s , 1028 m cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.06 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 8.00 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 2H, H-C(1,8)), 7.90 (*m*, 1H, NH), 7.61 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 2H, H-C(3,6)), 7.30 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 2H, H-C(2,7)), 4.12 – 4.04 (*m*, 6H, $3 \times \text{CH}_2(\text{Et})$), 3.77 – 3.74 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.46 (*s*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(5'')$), 3.35 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4'')$), 3.23 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3'')$), 3.22 – 3.16 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(7')$), 2.79 – 2.70 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(1'',2'')$), 1.77 – 1.71 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2'')$), 1.48 – 1.43 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(6')$), 1.42 – 1.33 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 1.30 – 1.28 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(4',5')$), 1.21 – 1.16 (*m*, 9H, $3 \times \text{CH}_3(\text{Et})$).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 171.0 (C=O), 170.9 (C=O), 170.7 (C=O), 151.3 (quart.), 148.9 (quart.), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 122.8 (CH), 122.7 (CH), 116.4 (quart.), 60.6 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 60.5 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 58.7 ($\text{CH}_2(4'')$), 55.9 ($\text{CH}_2(3'')$), 54.8 ($\text{CH}_2(5'')$), 52.9 ($\text{CH}_2(1'')$), 52.2 ($\text{CH}_2(2'')$), 50.8 ($\text{CH}_2(1')$), 39.0 ($\text{CH}_2(7')$), 31.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.9 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.7 (CH_2), 14.2 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 666 (100%) [MH]⁺, 688 (5%) [MNa]⁺.

7.6.2.7 Ethyl 2-((2-([8-(9-acridinylamino)octyl]amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl}amino)-acetat (**173**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **167** erhält man **173** (865 mg, 42%) als grün-gelbes viskoses Öl aus **108** (1.2 g, 3.04 mmol), **166** (1.35 g, 3.6 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (492 mg, 3.6 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.60.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 281 nm (4.73).

IR (Film): ν = 3328_s, 2930_s, 2855_s, 1739_s, 1661_s, 1560_s, 1521_s, 1474_s, 1370_s, 1344_s, 1260_s, 1195_s, 1139_s, 1028_s cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.71 Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.95 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.71 Hz, 2H, H-C(1,8)), 7.87 (*m*, 1H, NH), 7.54 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.71 Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.33 Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.23 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.71 Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.33 Hz, 2H, H-C(2,7)), 4.07 – 4.02 (*m*, 6H, 3xCH₂(Et)), 3.70 – 3.67 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.42 (*s*, 4H, 2xCH₂(5')), 3.31 (*s*, 2H, CH₂(4')), 3.19 (*s*, 2H, CH₂(3')), 3.16 – 3.12 (*m*, 2H, CH₂(8')), 2.74 – 2.66 (*m*, 4H, 2xCH₂(1'',2'')), 1.68 – 1.62 (*m*, 2H, CH₂(2'')), 1.41 – 1.39 (*m*, 2H, CH₂(7')), 1.31 – 1.28 (*m*, 2H, CH₂(3')), 1.21 – 1.18 (*m*, 6H, 3xCH₂(4',5',6')), 1.16 – 1.12 (*m*, 9H, 3xCH₃(Et)).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.1 (C=O), 171.0 (C=O), 170.8 (C=O), 151.3 (quart.), 148.9 (quart.), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (CH), 116.3 (quart.), 60.5 (CH₂(Et)), 60.3 (CH₂(Et)), 58.5 (CH₂(4')), 55.7 (CH₂(3')), 54.7 (CH₂(5')), 52.7 (CH₂(1')), 52.0 (CH₂(2'')), 50.6 (CH₂(1')), 38.8 (CH₂(8')), 31.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 26.5 (CH₂), 14.0 (CH₃(Et)).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 340 (8%) [MH₂]²⁺, 680 (100%) [MH]⁺, 703 (9%) [MNa]⁺.

7.6.2.8 Ethyl 2-((2-([9-(9-acridinylamino)nonyl]amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl}amino)-acetat (**174**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **167** erhält man **174** (790 mg, 39%) als oranges viskoses Öl aus **109** (1.2 g, 2.94 mmol), **166** (1.36 g, 3.52 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (482 mg, 3.52 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.63.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 281 nm (4.69).

IR (Film): ν = 3323 m , 2928 s , 2854 m , 1738 s , 1667 s , 1561 s , 1521 m , 1384 m , 1261 m , 1196 s , 1138 s , 1027 m cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (d , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.71 Hz, 2H, H-C(4,5)), 8.03 (d , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.71 Hz, 2H, H-C(1,8)), 7.91 – 7.87 (m , 1H, NH), 7.62 (dd , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.71 Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.33 Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.32 (dd , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.71 Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.33 Hz, 2H, H-C(2,7)), 4.12 (q , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.33 Hz, 2H, CH₂(Et)), 4.11 (q , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.33 Hz, 4H, 2xCH₂(Et)), 3.80 – 3.77 (m , 2H, CH₂(1')), 3.49 (s , 4H, 2xCH₂(5')), 3.38 (s , 2H, CH₂(4')), 3.25 (s , 2H, CH₂(3')), 3.23 – 3.19 (m , 2H, CH₂(9')), 2.81 – 2.73 (m , 4H, 2xCH₂(1'',2'')), 1.79 – 1.73 (m , 2H, CH₂(2')), 1.48 – 1.45 (m , 2H, CH₂(8')), 1.44 – 1.39 (m , 2H, CH₂(3')), 1.33 – 1.26 (m , 8H, 4xCH₂(4',5',6',7')), 1.22 (t , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.33 Hz, 9H, 3xCH₃(Et)).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (C=O), 171.2 (C=O), 171.0 (C=O), 151.6 (quart.), 149.0 (quart.), 129.9 (CH), 129.1 (CH), 122.9 (CH), 122.7 (CH), 116.4 (quart.), 60.7 (CH₂(Et)), 60.5 (CH₂(Et)), 58.7 (CH₂(4')), 56.0 (CH₂(3')), 54.9 (CH₂(5')), 53.0 (CH₂(1')), 52.3 (CH₂(2')), 50.8 (CH₂(1')), 39.1 (CH₂(9')), 31.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 26.83 (CH₂), 26.78 (CH₂), 14.2 (CH₃(Et)).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 347 (9%) [MH₂]²⁺, 694 (100%) [MH]⁺, 716 (7%) [MNa]⁺.

7.6.2.9 Ethyl 2-((2-([10-(9-acridinylamino)decyl]amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl}amino)-acetat (**175**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **167** erhält man **175** (605 mg, 40 %) als grün-gelbes viskoses Öl aus **110** (900 mg, 2.13 mmol), **166** (961 mg, 2.56 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (350 mg, 2.56 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.64.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 283 nm (4.69).

IR (Film): ν = 3316 m , 2928 s , 2854 m , 1740 s , 1670 s , 1617 m , 1560 w , 1521 m , 1474 m , 1427 m , 1370 m , 1344 m , 1260 m , 1195 m , 1095 w , 1029 m cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.01 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.90 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 2H, H-C(1,8)), 7.87 – 7.82 (m , 1H, NH), 7.50 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.20 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 2H, H-C(2,7)), 4.04 (q , $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.05Hz, 6H, 3xCH₂(Et)), 3.71 – 3.68 (m , 2H, CH₂(1')), 3.42 (s , 4H, 2xCH₂(5')), 3.31 (s , 2H, CH₂(4')), 3.18 (s , 2H, CH₂(3')), 3.17 – 3.12 (m , 2H, CH₂(10')), 2.72 – 2.65 (m , 4H, 2xCH₂(1'',2'')), 1.70 – 1.63 (m , 2H, CH₂(2')), 1.42 – 1.37 (m , 2H, CH₂(9')), 1.34 – 1.27 (m , 2H, CH₂(3')), 1.20 – 1.12 (m , 10H, 5xCH₂(4',5',6',7',8')), 1.14 (t , $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.05Hz, 9H, 2xCH₃(Et)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.9 (C=O), 170.7 (C=O), 170.6 (C=O), 151.5 (quart.), 148.0 (quart.), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 122.8 (CH), 122.4 (CH), 115.9 (quart.), 60.4 (CH₂(Et)), 60.3 (CH₂(Et)), 58.5 (CH₂(4')), 55.8 (CH₂(3')), 54.7 (CH₂(5')), 52.8 (CH₂(1')), 52.1 (CH₂(2')), 50.4 (CH₂(1')), 39.0 (CH₂(10')), 31.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.08 (CH₂), 26.06 (CH₂), 26.7 (CH₂), 14.1 (CH₃(Et)).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 708 (100%) [MH]⁺, 730 (7%) [MNa]⁺.

7.6.2.10 Ethyl 2-((2-([12-(9-acridinylamino)dodecyl]amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl}amino)-acetat (**176**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **167** erhält man **176** (730 mg, 48 %) als gelb-rotes viskoses Öl aus **111** (930 mg, 2.06 mmol), **166** (930 mg, 2.47 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (337 mg, 2.47 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.66.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 281 nm (4.74).

IR (KBr): ν = 2927 m , 2854 w , 1739 s , 1667 s , 1561 m , 1522 w , 1474 w , 1373 w , 1260 s , 1196 m , 1029 m , 858 m , 761 w , 651 w cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (499.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.74\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 8.04 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.74\text{Hz}$, 2H, H-C(1,8)), 7.90 – 7.85 (*m*, 1H, NH), 7.64 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.74\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.49\text{Hz}$, 2H, H-C(3,6)), 7.34 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.74\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.49\text{Hz}$, 2H, H-C(2,7)), 4.16 – 4.10 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(\text{Et})$), 3.81 – 3.78 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.50 (*s*, 4H, $\text{CH}_2(5')$), 3.39 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4')$), 3.26 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 3.24 – 3.19 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(12')$), 2.82 – 2.74 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(1'', 2'')$), 1.78 – 1.74 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.50 – 1.45 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(11')$), 1.44 – 1.39 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 1.32 – 1.22 (*m*, 14H, $7 \times \text{CH}_2(4', 5', 6', 7', 8', 9', 10')$), 1.25 – 1.21 (*m*, 9H, $3 \times \text{CH}_3(\text{Et})$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.3$ (C=O), 171.1 (C=O), 171.0 (C=O), 151.4 (quart.), 129.8 (CH), 123.0 (CH), 122.7 (CH), 116.6 (quart.), 60.7 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 60.6 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 58.8 ($\text{CH}_2(4')$), 56.0 ($\text{CH}_2(3')$), 54.9 ($\text{CH}_2(5')$), 53.0 ($\text{CH}_2(1')$), 52.3 ($\text{CH}_2(2')$), 51.0 ($\text{CH}_2(1')$), 39.2 ($\text{CH}_2(12')$), 31.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.52 (CH_2), 29.46 (CH_2), 29.45 (CH_2), 29.3 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.9 (CH_2), 14.2 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 368 (2%) $[\text{MH}_2]^{2+}$, 736 (100%) $[\text{MH}]^+$, 758 (6%) $[\text{MNa}]^+$.

7.6.2.11 2-[(2-[(2-[(2-(9-Acridinylamino)ethyl]amino)-2-oxoethyl] (carboxymethyl)-amino]ethyl] (carboxymethyl)amino]-essigsäure (**177**)

Für die Verseifung werden **167** (180 mg, 0.302 mmol) und NaOH (72.5 mg, 1.81 mmol) gelöst in Ethanol / H_2O (5:1, 40 ml) 10h bei RT gerührt. Anschließend wird mit wässriger HCl (10%ig) neutralisiert, die Lösungsmittel bei Raumtemperatur abdestilliert und mit Chloroform (150 ml) gewaschen. Man erhält **177** als orange-roten Feststoff (207 mg, 29 gew.-% NaCl^*).

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 282 nm (4.66).

IR (KBr): $\nu = 3854s$, $2832m$, $1590s$, $1474w$, $1407s$, $1337m$, $1261w$, $1172w$, $1123w$, $1024w \text{ cm}^{-1}$.

* Da das NaCl nicht abgetrennt werden konnte, kann keine Ausbeute berechnet werden. Da Verseifungen aber im allgemeinen mit sehr guten Ausbeuten verlaufen, kann eine Ausbeute von 95% zugrunde gelegt werden. Damit ist der Überschussanteil NaCl berechenbar und in %-Anteil an der Gesamtmasse angegeben.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): $\delta = 7.53$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.68\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 7.42 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.68\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.37\text{Hz}$, 2H, H-C(3,6)), 7.11 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.55\text{Hz}$, 2H, H-C(1,8)), 7.04 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.68\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.37\text{Hz}$, 2H, H-C(2,7)), 3.59 – 3.54 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.33 – 3.28 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 3.01 (*s*, 4H, $2\times\text{CH}_2(5')$), 2.91 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4')$), 2.83 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 2.46 – 2.41 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 2.37 – 2.31 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, D_2O): $\delta = 178.8$ (C=O), 175.1 (C=O), 154.1 (quart.), 142.1 (quart.), 133.1 (CH), 123.6 (CH), 123.3 (CH), 121.5 (CH), 112.6 (quart.), 58.5 ($\text{CH}_2(3')$), 58.3 ($\text{CH}_2(5')$), 57.8 ($\text{CH}_2(4')$), 51.9 ($\text{CH}_2(1')$), 51.7 ($\text{CH}_2(2')$), 48.7 ($\text{CH}_2(1')$), 39.1 ($\text{CH}_2(2')$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 510 (100%) [M-H] $^-$.

7.6.2.12 2-[{2-[(2-{[3-(9-Acridinylamino)propyl]amino}-2-oxoethyl) (carboxymethyl)amino]ethyl}(carboxymethyl)amino]-essigsäure (**178**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **177** erhält man **178** (876 mg, 28 gew.-% NaCl) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **168** (740 mg, 1.2 mmol) mit NaOH (312 mg, 7.8 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 284 nm (4.63).

IR (KBr): $\nu = 3423\text{s}$, 1591 s , 1474 m , 1409 s , 1337 m , 1261 m , 1171 w , 1123 m cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.46$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 7.82 – 7.80 (*m*, 4H, H-C(1,8), H-C(3,6)), 7.48 – 7.43 (*m*, 2H, H-C(2,7)), 4.11 – 4.07 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.39 – 3.36 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 3.19 (*s*, 4H, $2\times\text{CH}_2(5')$), 3.12 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4')$), 3.05 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 2.70 – 2.52 (*m*, 4H, $2\times\text{CH}_2(1',2')$), 2.15 – 2.08 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, D_2O): $\delta = 179.0$ (C=O), 174.1 (C=O), 154.6 (quart.), 140.7 (quart.), 133.6 (CH), 123.7 (CH), 123.3 (CH), 120.2 (CH), 111.8 (quart.), 58.8 ($\text{CH}_2(3')$), 58.4 ($\text{CH}_2(5')$), 58.2 ($\text{CH}_2(4')$), 52.1 ($\text{CH}_2(1')$), 51.9 ($\text{CH}_2(2')$), 45.9 ($\text{CH}_2(1')$), 36.2 ($\text{CH}_2(3')$), 28.9 ($\text{CH}_2(2')$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 524 (100%) [M-H] $^-$.

7.6.2.13 2-[[2-[(2-[[4-(9-Acridinylamino)butyl]amino]-2-oxoethyl) (carboxymethyl)-amino]ethyl](carboxymethyl)amino]-essigsäure (**179**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **177** erhält man **179** (157 mg, 24 gew.-% NaCl) als gelb-orangen Feststoff durch Umsetzung von **169** (136 mg, 0.22 mmol) mit NaOH (52 mg, 1.31 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284 nm (4.60).

IR (KBr): ν = 3424_s, 2927_m, 2853_m, 1636_s, 1589_s, 1471_m, 1404_m, 1336_m, 1272_m, 1191_w, 1170_w, 1121_w cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ = 7.52 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.71 Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.43 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.71 Hz, ³*J*_{H,H} = 6.88 Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.04 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.71 Hz, 2H, CH(1,8)), 7.02 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.71 Hz, ³*J*_{H,H} = 6.88 Hz, 2H, H-C(2,7)), 3.36 – 3.33 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.17 (*s*, 4H, 2xCH₂(5')), 3.11 – 3.07 (*m*, 2H, CH₂(4')), 3.08 (*s*, 2H, CH₂(4')), 3.01 (*s*, 2H, CH₂(3')), 2.69 – 2.63 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.60 – 2.55 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.50 – 1.46 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.43 – 1.39 (*m*, 2H, CH₂(3')).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): δ = 178.9 (C=O), 173.9 (C=O), 154.6 (quart.), 140.3 (quart.), 133.8 (CH), 123.9 (CH), 123.3 (CH), 119.7 (CH), 111.7 (quart.), 58.7 (CH₂(3')), 58.3 (CH₂(5')), 58.1 (CH₂(4')), 52.0 (CH₂(1')), 51.7 (CH₂(2')), 48.0 (CH₂(1')), 38.4 (CH₂(4')), 25.5 (CH₂), 25.7 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 538 (100%) [M-H]⁻.

7.6.2.14 2-[[2-[(2-[[5-(9-Acridinylamino)pentyl]amino]-2-oxoethyl) (carboxymethyl)-amino]ethyl](carboxymethyl)amino]-essigsäure (**180**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **177** erhält man **180** (503 mg, 24 gew.-% NaCl) als gelben Feststoff durch Umsetzung von **170** (440 mg, 0.69 mmol) mit NaOH (165 mg, 4.14 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284 nm (4.53).

IR (KBr): ν = 3425_s, 2935_m, 1591_s, 1473_w, 1407_m, 1337_w, 1261_w, 1171_w, 1123_w cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ = 7.28 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.71 Hz, ³*J*_{H,H} = 7.33 Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.24 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.71 Hz, 2H, H-C(4,5)), 6.87 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.71 Hz, ³*J*_{H,H} = 7.33 Hz, 2H, H-C(2,7)),

6.76 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 2H, H-C(1,8)), 3.33 – 3.26 (*m*, 4H, 2xCH₂(1',3'')), 3.13 (*s*, 2H, CH₂(4'')), 3.10 – 3.02 (*m*, 2H, CH₂(5')), 3.05 (*s*, 4H, CH₂(5'')), 2.81 – 2.72 (*m*, 2H, CH₂(1'')), 2.69 – 2.63 (*m*, 2H, CH₂(2'')), 1.39 – 1.29 (*m*, 4H, 2xCH₂(2',4')), 1.14 – 1.06 (*m*, 2H, CH₂(3')).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): $\delta = 178.8$ (C=O), 173.4 (C=O), 154.4 (quart.), 138.6 (quart.), 134.4 (CH), 123.7 (CH), 123.4 (CH), 118.3 (CH), 110.7 (quart.), 58.5 (CH₂(3'')), 58.3 (CH₂(5'')), 57.9 (CH₂(4'')), 52.2 (CH₂(1'')), 51.3 (CH₂(2'')), 48.0 (CH₂(1')), 38.8 (CH₂(5')), 28.6 (CH₂), 27.9 (CH₂), 23.2 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 552 (100%) [M-H]⁻.

7.6.2.15 2-[[2-[(2-[[6-(9-Acridinylamino)hexyl]amino]-2-oxoethyl) (carboxymethyl)-amino]ethyl](carboxymethyl)amino]-essigsäure (**181**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **177** erhält man **181** (762 mg, 29 gew.-% NaCl) als gelb-orangen Feststoff durch Umsetzung von **171** (620 mg, 0.95 mmol) mit NaOH (266 mg, 6.67 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 283 nm (4.53).

IR (KBr): $\nu = 3423s$, 2934*m*, 1590*s*, 1408*w*, 1336*m*, 1260*m*, 1171*w*, 1122*w* cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): $\delta = 7.51$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 7.42 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.33\text{Hz}$, 2H, H-C(3,6)), 7.11 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 2H, H-C(1,8)), 7.01 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.33\text{Hz}$, 2H, CH(2,7)), 3.29 – 3.24 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.09 (*s*, 4H, 2xCH₂(5'')), 3.07 (*s*, 2H, CH₂(4'')), 3.06 – 3.02 (*m*, 2H, CH₂(6')), 3.02 (*s*, 2H, CH₂(3'')), 2.60 – 2.53 (*m*, 4H, CH₂(1'', 2'')), 1.45 – 1.37 (*m*, 2H, CH₂(2'')), 1.35 – 1.31 (*m*, 2H, CH₂(5')), 1.15 – 1.09 (*m*, 4H, 2xCH₂(3',4')).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): $\delta = 179.1$ (C=O), 173.8 (C=O), 154.2 (quart.), 141.5 (quart.), 133.3 (CH), 123.8 (CH), 123.0 (CH), 120.7 (CH), 112.1 (quart.), 58.8 (CH₂(3'')), 58.4 (CH₂(5'')), 58.2 (CH₂(4'')), 52.0 (CH₂(1'')), 51.9 (CH₂(2'')), 48.4 (CH₂(1')), 38.8 (CH₂(6')), 29.1 (CH₂), 28.1 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.4 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 566 (100%) [M-H]⁻.

7.6.2.16 2- $\{2-[(2-\{7-(9\text{-Acridinylamino})\text{heptyl})\text{amino}\}-2\text{-oxoethyl})\text{(carboxymethyl)-amino}]\text{ethyl}\}$ (carboxymethyl)amino]- essigsäure (**182**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **177** erhält man **182** (284 mg, 23 gew.-% NaCl) als gelben Feststoff durch Umsetzung von **172** (250 mg, 0.375 mmol) mit NaOH (90 mg, 2.25 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 281 nm (4.68).

IR (KBr): $\nu = 3425s, 2935w, 2856w, 1635s, 1592s, 1473w, 1407m, 1338w, 1272w, 1171w, 1123w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): $\delta = 7.28$ (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.33\text{Hz}$, 2H, H-C(3,6)), 7.25 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 6.85 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.33\text{Hz}$, 2H, H-C(2,7)), 6.83 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 2H, H-C(1,8)), 3.34 (*s*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(5'')$), 3.17 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4'')$), 3.06 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3'')$), 3.07 – 3.01 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(1',7')$), 2.88 – 2.80 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(1'')$), 2.74 – 2.68 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(2'')$), 1.35 – 1.22 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(2',6')$), 1.09 – 1.00 (*m*, 6H, $3 \times \text{CH}_2(3',4',5')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, D_2O): $\delta = 178.7$ (C=O), 173.5 (C=O), 154.3 (quart.), 139.1 (quart.), 134.1 (CH), 123.6 (CH), 123.2 (CH), 118.8 (CH), 110.9 (quart.), 58.6 ($\text{CH}_2(3'')$), 58.3 ($\text{CH}_2(5'')$), 57.7 ($\text{CH}_2(4'')$), 52.2 ($\text{CH}_2(1'')$), 51.4 ($\text{CH}_2(2'')$), 48.1 ($\text{CH}_2(1')$), 38.9 ($\text{CH}_2(7')$), 28.8 (CH_2), 28.2 (CH_2), 27.7 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.6 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 580 (100%) $[\text{M-H}]^-$.

7.6.2.17 2- $\{2-[(2-\{8-(9\text{-Acridinylamino})\text{octyl})\text{amino}\}-2\text{-oxoethyl})\text{(carboxymethyl)-amino}]\text{ethyl}\}$ (carboxymethyl)amino]- essigsäure (**183**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **177** erhält man **183** (152 mg, 23 gew.-% NaCl) als gelborangen Feststoff durch Umsetzung von **173** (134 mg, 0.197 mmol) mit NaOH (47 mg, 1.18 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 284 nm (4.57).

IR (KBr): $\nu = 3425s, 2853m, 1589s, 1473m, 1407m, 1336w, 1260w, 1170w, 1122w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): $\delta = 7.57$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 7.45 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.33\text{Hz}$, 2H, H-C(3,6)), 7.20 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 2H, H-C(1,8)), 7.03 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$

= 8.71Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.33\text{Hz}$, 2H, H-C(2,7)), 3.32 – 3.29 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.14 (*s*, 4H, 2xCH₂(5')), 3.09 (*s*, 2H, CH₂(4')), 3.03 (*s*, 2H, CH₂(3')), 3.02 – 2.98 (*m*, 2H, CH₂(8')), 2.66 – 2.55 (*m*, 4H, 2xCH₂(1',2')), 1.43 – 1.37 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.30 – 1.23 (*m*, 2H, CH₂(7')), 1.07 – 0.98 (*m*, 8H, 4xCH₂(3',4',5',6')).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): $\delta = 179.0$ (C=O), 173.7 (C=O), 154.4 (quart.), 141.8 (quart.), 133.3 (CH), 123.8 (CH), 123.0 (CH), 121.0 (CH), 112.3 (quart.), 58.8 (CH₂(3')), 58.3 (CH₂(5')), 58.2 (CH₂(4')), 52.0 (CH₂(1')), 51.9 (CH₂(2')), 48.5 (CH₂(1')), 38.9 (CH₂(8')), 29.1 (CH₂), 28.2 (CH₂), 28.0 (CH₂), 27.9 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.6 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 594 (100%) [M-H]⁻.

7.6.2.18 2-[[2-[(2-[[9-(9-Acridinylamino)nonyl]amino]-2-oxoethyl) (carboxymethyl)-amino]ethyl](carboxymethyl)amino]-essigsäure (**184**)

Analog zur Versuchsvorschrift **177** erhält man **184** (824 mg, 22 gew.-% NaCl) als gelben Feststoff durch Umsetzung von **174** (730 mg, 1.05 mmol) mit NaOH (252 mg, 6.31 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 284 nm (4.55).

IR (KBr): $\nu = 3442\text{s}$, 1591 s , 1408 m , 1337 w , 1124 w cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): $\delta = 7.42$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.68\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 7.36 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.68\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.63\text{Hz}$, 2H, H-C(3,6)), 7.04 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.68\text{Hz}$, 2H, H-C(1,8)), 6.92 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.68\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.63\text{Hz}$, 2H, H-C(2,7)), 3.38 (*s*, 4H, 2xCH₂(5')), 3.20 – 3.15 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.17 (*s*, 2H, CH₂(4')), 3.07 (*s*, 2H, CH₂(3')), 2.99 – 2.96 (*m*, 2H, CH₂(9')), 2.91 – 2.85 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.75 – 2.70 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.31 – 1.20 (*m*, 4H, 2xCH₂(2',8')), 0.98 – 0.85 (*m*, 10H, 5xCH₂(3',4',5',6',7')).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): $\delta = 178.6$ (C=O), 173.2 (C=O), 154.9 (quart.), 139.5 (quart.), 134.2 (CH), 123.8 (CH), 123.3 (CH), 119.1 (CH), 111.3 (quart.), 58.5 (CH₂(3')), 58.3 (CH₂(5')), 57.6 (CH₂(4')), 52.3 (CH₂(1')), 51.0 (CH₂(2')), 48.2 (CH₂(1')), 39.1 (CH₂(9')), 28.9 (CH₂), 28.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 28.2 (CH₂), 28.0 (CH₂), 26.1 (CH₂), 25.7 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 608 (100%) [M-H]⁻.

7.6.2.19 2-[[2-[(2-[[10-(9-Acridinylamino)decyl]amino]-2-oxoethyl) (carboxymethyl)-amino]ethyl](carboxymethyl)amino]-essigsäure (**185**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **177** erhält man **185** (310 mg, 26 gew.-% NaCl) als gelben Feststoff durch Umsetzung von **175** (260 mg, 0.367 mmol) mit NaOH (103 mg, 2.5 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 285 nm (4.66).

IR (KBr): ν = 3418_s, 2924_m, 2851_s, 1644_s, 1590_s, 1473_m, 1408_m, 1337_m, 1272_w, 1172_w, 1122_w, 1024_w cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ = 7.50 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.71 Hz, 2H, H-C(4,5)), 7.36 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.71 Hz, ³*J*_{H,H} = 7.33 Hz, 2H, H-C(3,6)), 7.18 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.48 Hz, 2H, H-C(1,8)), 6.92 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.71 Hz, ³*J*_{H,H} = 7.33 Hz, 2H, H-C(2,7)), 3.29 (*s*, 4H, 2xCH₂(5')), 3.23 – 3.20 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.13 (*s*, 2H, CH₂(4')), 3.04 (*s*, 2H, CH₂(3')), 2.95 – 2.92 (*m*, 2H, CH₂(10')), 2.80 – 2.74 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.68 – 2.63 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.31 – 1.28 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.21 – 1.16 (*m*, 2H, CH₂(9')), 0.89 – 0.87 (*m*, 4H, 2xCH₂(3',8')), 0.82 – 0.76 (*m*, 8H, 4xCH₂(4',5',6',7')).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): δ = 178.7 (C=O), 173.2 (C=O), 154.6 (quart.), 140.8 (quart.), 133.6 (CH), 123.7 (CH), 123.1 (CH), 120.3 (CH), 112.0 (quart.), 58.6 (CH₂(3')), 58.2 (CH₂(5')), 57.9 (CH₂(4')), 52.2 (CH₂(1')), 51.3 (CH₂(2')), 48.4 (CH₂(1')), 39.1 (CH₂(10')), 29.1 (CH₂), 28.60 (CH₂), 28.56 (CH₂), 28.40 (CH₂), 28.38 (CH₂), 28.2 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.9 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 622 (100%) [M-H]⁻.

7.6.2.20 2-[[2-[(2-[[12-(9-Acridinylamino)dodecyl]amino]-2-oxoethyl) (carboxymethyl)-amino]ethyl](carboxymethyl)amino]-essigsäure (**186**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **177** erhält man **186** (495 mg, 29 gew.-% NaCl) als orangenen Feststoff durch Umsetzung von **176** (400 mg, 0.54 mmol) mit NaOH (163 mg, 4.07 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 285 nm (4.35).

IR (KBr): $\nu = 3424_s, 2925_m, 2852_s, 1590_s, 1471_m, 1407_s, 1337_m, 1272_m, 1191_w, 1170_w, 1122_w, 1022_w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): $\delta = 7.62$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 2H, H-C(4,5)), 7.40 – 7.34 (*m*, 4H, H-C(1,8), H-C(3,6)), 6.95 – 6.89 (*m*, 2H, H-C(2,7)), 3.35 – 3.29 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.26 (*s*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(5'')$), 3.11 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4'')$), 3.04 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3'')$), 2.92 – 2.87 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(12')$), 2.78 – 2.68 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(1'')$), 2.64 – 2.59 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(2'')$), 1.40 – 1.33 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.18 – 1.10 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 0.93 – 0.61 (*m*, 16H, $7 \times \text{CH}_2(4', 5', 6', 7', 8', 9', 10', 11')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, D_2O): $\delta = 178.6$ (C=O), 172.9 (C=O), 154.4 (quart.), 142.0 (quart.), 133.1 (CH), 123.7 (CH), 122.9 (CH), 121.5 (CH), 112.7 (quart.), 58.6 ($\text{CH}_2(3'')$), 58.1 ($\text{CH}_2(5'')$), 58.0 ($\text{CH}_2(4'')$), 52.2 ($\text{CH}_2(1'')$), 51.2 ($\text{CH}_2(2'')$), 48.6 ($\text{CH}_2(1')$), 39.1 ($\text{CH}_2(12')$), 29.6 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.8 (CH_2), 28.6 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.2 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 650 (100%) $[\text{M-H}]^-$.

7.6.3 Synthesen der 6-chlor-2-methoxy-substituierten EDTA-Monointerkalatoren

7.6.3.1 Ethyl 2-((2-([2-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)ethyl]amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl}amino)-acetat (**187**)

EDTA-Triethylester **166** (410 mg, 1.09 mmol) und NMM (1 ml) werden in DMF/EE (1:1, 50 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung gibt man Chlorameisensäureisobutylester (147 mg, 1.08 mmol) und rührt 1 h bei 0 °C. Anschließend wird **155** (336 mg, 0.90 mmol) und NMM (2 ml) zugegeben und weitere 12 h unter langsamer Erwärmung auf RT gerührt. Nach der Entfernung der Lösungsmittel und der Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, MeOH/EE 1:9) wird **187** (355 mg, 60 %) als viskoses oranges Öl erhalten.

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.63.

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 287 nm (4.64).

IR (Film): $\nu = 3305_m, 2981_m, 2361_w, 1738_s, 1634_s, 1608_m, 1564_s, 1523_s, 1440_s, 1372_m, 1347_m, 1241_s, 1199_s, 1030_s \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.83$ (*br m*, 1H, NH), 8.15 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 8.01 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.95 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.43 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 7.35 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.18 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 4.08 – 3.99 (*m*, 8H, 3x $\text{CH}_2(\text{Et})$), 3.99 (*s*, 3H, OCH_3), $\text{CH}_2(1')$, 3.78 – 3.73 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 3.37 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(5')$), 3.31 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4')$), 3.20 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 2.66 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1',2')$), 1.21 – 1.16 (*m*, 9H, 3x $\text{CH}_3(\text{Et})$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.3$ (C=O), 171.0 (C=O), 170.9 (C=O), 156.0 (quart.), 150.9 (quart.), 148.2 (quart.), 146.0 (quart.), 135.0 (quart.), 130.1 (CH), 127.0 (CH), 125.6 (CH), 124.6 (CH), 123.2 (CH), 116.5 (quart.), 113.8 (quart.), 99.8 (CH), 60.7 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 60.6 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 58.5 ($\text{CH}_2(4')$), 55.8 (OMe), 55.6 ($\text{CH}_2(5')$), 54.6 ($\text{CH}_2(3')$), 52.9 ($\text{CH}_2(1')$), 52.5 ($\text{CH}_2(2')$), 52.3 ($\text{CH}_2(1')$), 40.0 ($\text{CH}_2(2')$), 14.2 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 660 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 661 (34%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.6.3.2 Ethyl 2-((2-([3-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)propyl] amino)-2-oxoethyl) {2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl} amino)-acetat (**188**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **187** erhält man **188** (730 mg, 42%) als viskoses oranges Öl aus **156** (1.00 g, 2.6 mmol), **166** (1.16 g, 3.1 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (423 mg, 3.10 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.63.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 285 nm (4.66).

IR (Film): $\nu = 3855w$, 3322*m*, 2981*m*, 1740*s*, 1668*s*, 1633*m*, 1607*m*, 1563*m*, 1472*m*, 1436*m*, 1384*m*, 1238*s*, 1197*s*, 1137*m*, 1068*w*, 1029*m* cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.47$ (*br m*, 1H, NH), 8.15 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 8.02 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.95 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.56 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 7.37 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.25 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 6.47 (*br s*, 1H, NH), 4.16 – 4.07 (*m*, 6H, 3x $\text{CH}_2(\text{Et})$), 3.98 (*s*, 3H, OCH_3), 3.71 – 3.64 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.57 – 3.50 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 3.49 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(5')$), 3.39 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4')$), 3.38 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 2.79 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1',2')$), 1.88 – 1.81 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.26 – 1.19 (*m*, 9H, 3x $\text{CH}_3(\text{Et})$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.9$ (C=O), 171.0 (C=O), 170.9 (C=O), 155.9 (quart.), 150.7 (quart.), 148.2 (quart.), 146.2 (quart.), 134.7 (quart.), 130.8 (CH), 127.7 (CH), 124.9 (CH), 124.6 (CH), 123.9 (CH), 118.0 (quart.), 115.5 (quart.), 99.7 (CH), 60.8 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 60.7 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 58.6 ($\text{CH}_2(4'')$), 55.9 ($\text{CH}_2(3'')$), 55.8 (OMe), 54.7 ($\text{CH}_2(5'')$), 53.0 ($\text{CH}_2(1'')$), 52.3 ($\text{CH}_2(2'')$), 46.0 ($\text{CH}_2(1')$), 35.9 ($\text{CH}_2(3')$), 31.2 ($\text{CH}_2(2')$), 14.2 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 674 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 676 (34%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.6.3.3 Ethyl 2-((2-([4-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)butyl] amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl} amino)-acetat (**189**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **187** erhält man **188** (1.35 g, 79%) als viskoses oranges Öl aus **156** (1.00 g, 2.5 mmol), **166** (1.12 g, 3.0 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (408 mg, 2.99 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.63.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 291 nm (4.53).

IR (Film): $\nu = 3338m$, 2936m, 1739s, 1668s, 1632s, 1564s, 1520s, 1438s, 1386s, 1237s, 1198s, 1138m, 1096m, 1070m, 1030s cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.19$ (*br m*, 1H, NH), 8.06 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 8.02 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.95 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.38 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.29 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 7.26 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 5.30 (*br s*, 1H, NH), 4.12 – 4.06 (*m*, 6H, 3x $\text{CH}_2(\text{Et})$), 3.94 (*s*, 3H, OCH_3), 3.76 – 3.71 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.48 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(5'')$), 3.37 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4'')$), 3.35 – 3.29 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(4')$), 3.27 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3'')$), 2.81 – 2.72 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1'',2'')$), 1.84 – 1.76 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.73 – 1.64 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 1.24 – 1.16 (*m*, 9H, 3x $\text{CH}_3(\text{Et})$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.5$ (C=O), 171.1 (C=O), 170.9 (C=O), 155.9 (quart.), 149.9 (quart.), 148.1 (quart.), 146.4 (quart.), 134.7 (quart.), 131.1 (CH), 127.9 (CH), 124.34 (CH), 124.28 (CH), 124.2 (CH), 117.9 (quart.), 115.7 (quart.), 99.6 (CH), 60.8 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 60.6 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 58.8 ($\text{CH}_2(4'')$), 56.1 ($\text{CH}_2(3'')$), 55.6 (OMe), 54.8 ($\text{CH}_2(5'')$), 53.1 ($\text{CH}_2(1'')$), 52.4 ($\text{CH}_2(2'')$), 50.2 ($\text{CH}_2(1')$), 38.6 ($\text{CH}_2(4')$), 28.7 (CH_2), 27.2 (CH_2), 14.3 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 688 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 690 (45%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.6.3.4 Ethyl 2-((2-([5-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)pentyl] amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl} amino)-acetat (**190**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **187** erhält man **190** (785 mg, 58%) als viskoses oranges Öl aus **158** (800 mg, 1.92 mmol), **166** (866 mg, 2.30 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (315 mg, 2.31 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.63.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 286 nm (4.66).

IR (Film): ν = 3300 m , 2936 m , 1738 s , 1660 s , 1634 s , 1564 s , 1440 m , 1397 m , 1244 s , 1196 s , 1140 s , 1030 s cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.07 (*br m*, 1H, NH), 7.96 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.88 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.74 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.33 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 7.24 – 7.14 (*m*, 2H, H-C(3,7)), 4.12 – 4.07 (*m*, 6H, 3x $\text{CH}_2(\text{Et})$), 3.90 (*s*, 3H, OCH_3), 3.77 – 3.74 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.48 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(5')$), 3.37 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4')$), 3.29 – 3.26 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(5')$), 3.26 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 2.78 – 2.74 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1'',2'')$), 1.89 – 1.83 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.60 – 1.53 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(4')$), 1.50 – 1.47 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 1.21 – 1.19 (*m*, 9H, 3x $\text{CH}_3(\text{Et})$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.4 (C=O), 171.2 (C=O), 170.9 (C=O), 155.7 (quart.), 151.6 (quart.), 145.0 (quart.), 139.9 (quart.), 125.2 (CH), 124.9 (CH), 123.8 (CH), 117.2 (quart.), 115.4 (quart.), 100.8 (CH), 60.8 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 60.6 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 58.8 ($\text{CH}_2(4')$), 56.1 ($\text{CH}_2(3')$), 55.7 (OMe), 54.9 ($\text{CH}_2(5')$), 53.1 ($\text{CH}_2(1')$), 52.4 ($\text{CH}_2(2')$), 49.8 ($\text{CH}_2(1')$), 38.7 ($\text{CH}_2(5')$), 30.8 (CH_2), 29.6 (CH_2), 24.4 (CH_2), 14.3 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 702 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 704 (55%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.6.3.5 Ethyl 2-((2-([6-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)hexyl] amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl} amino)-acetat (**191**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **187** erhält man **191** (649 mg, 71%) als viskoses oranges Öl aus **159** (550 mg, 1.28 mmol), **166** (578 mg, 1.54 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (210 mg, 1.54 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.63.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 285 nm (4.66).

IR (Film): ν = 3307 m , 2934 m , 2858 m , 1738 s , 1667 s , 1633 s , 1606 m , 1521 m , 1466 m , 1437 m , 1372 m , 1238 s , 1199 s , 1137 m , 1030 m cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.32Hz, 1H, H-C(8)), 8.04 (*d*, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.07Hz, 1H, H-C(5)), 8.00 (*br m*, 1H, NH), 7.96 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.32Hz, 1H, H-C(4)), 7.37 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.32Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.59Hz, 1H, H-C(3)), 7.27 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.32Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.07Hz, 1H, H-C(7)), 7.26 (*d*, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.59Hz, 1H, H-C(1)), 4.12 (*q*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.10Hz, 2H, CH₂(Et)), 4.11 (*q*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.10Hz, 4H, 2xCH₂(Et)), 3.95 (*s*, 3H, OCH₃), 3.74 – 3.70 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.50 (*s*, 4H, 2xCH₂(5')), 3.39 (*s*, 2H, CH₂(4')), 3.27 (*s*, 2H, CH₂(3')), 3.27 – 3.23 (*m*, 2H, CH₂(6')), 2.82 – 2.74 (*m*, 4H, 2xCH₂(1'',2'')), 1.80 – 1.74 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.56 – 1.44 (*m*, 4H, 2xCH₂(3',5')), 1.40 – 1.35 (*m*, 2H, CH₂(4')), 1.24 – 1.17 (*t*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.10Hz, 9H, 3xCH₃(Et)).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.33 (C=O), 171.27 (C=O), 170.0 (C=O), 155.9 (quart.), 150.3 (quart.), 139.6 (quart.), 135.2 (quart.), 131.9 (CH), 125.7 (CH), 124.6 (CH), 124.4 (CH), 124.2 (CH), 117.4 (quart.), 115.1 (quart.), 99.7 (CH), 60.7 (CH₂(Et)), 60.5 (CH₂(Et)), 58.7 (CH₂(4')), 56.0 (CH₂(3')), 55.6 (OMe), 54.9 (CH₂(5')), 53.0 (CH₂(1')), 52.3 (CH₂(2')), 50.2 (CH₂(1')), 38.6 (CH₂(6')), 31.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 26.35 (CH₂), 26.28 (CH₂), 14.2 (CH₃(Et)).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 716 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 718 (45%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.6.3.6 Ethyl 2-((2-([7-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)heptyl] amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl} amino)-acetat (**192**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **187** erhält man **192** (710 mg, 43%) als viskoses oranges Öl aus **160** (1.00 g, 2.3 mmol), **166** (1.02 g, 2.7 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (369 mg, 2.70 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.63.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 286 nm (4.78).

IR (Film): $\nu = 3325m, 2933s, 2856m, 1740s, 1657s, 1632s, 1607m, 1563s, 1522s, 1466s, 1438s, 1372m, 1349m, 1238s, 1196s, 1139s, 1071m, 1031s \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.03$ (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 8.00 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.96 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.93 (*br m*, 1H, NH), 7.39 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.28 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.21 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 4.85 (*br s*, 1H, NH), 4.15 – 4.08 (*m*, 6H, $3 \times \text{CH}_2(\text{Et})$), 3.95 (*s*, 3H, OCH_3), 3.71 – 3.66 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.50 (*s*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(5'')$), 3.38 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4'')$), 3.26 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3'')$), 3.25 – 3.19 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(7')$), 2.82 – 2.73 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(1'', 2'')$), 1.79 – 1.70 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2'')$), 1.53 – 1.46 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(6'')$), 1.45 – 1.38 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 1.37 – 1.28 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(4', 5')$), 1.25 – 1.19 (*m*, 9H, $3 \times \text{CH}_3(\text{Et})$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.1$ (C=O), 171.0 (C=O), 170.8 (C=O), 155.9 (quart.), 149.9 (quart.), 148.0 (quart.), 134.8 (quart.), 131.0 (CH), 127.8 (CH), 124.39 (CH), 124.37 (CH), 124.1 (CH), 117.8 (quart.), 115.6 (quart.), 99.4 (CH), 60.7 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 60.6 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 58.8 ($\text{CH}_2(4'')$), 56.1 ($\text{CH}_2(3'')$), 55.6 (OMe), 55.0 ($\text{CH}_2(5'')$), 53.1 ($\text{CH}_2(1'')$), 52.4 ($\text{CH}_2(2'')$), 50.7 ($\text{CH}_2(1')$), 39.0 ($\text{CH}_2(7')$), 31.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.0 (CH_2), 26.9 (CH_2), 26.8 (CH_2), 14.3 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 730 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 732 (43%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.6.3.7 Ethyl 2-((2-([8-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)octyl] amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl} amino)-acetat (**193**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **187** erhält man **193** (298 mg, 56%) als viskoses oranges Öl aus **161** (330 mg, 0.72 mmol), **166** (325 mg, 0.86 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (118 mg, 0.86 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.63.

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 285 nm (4.66).

IR (Film): $\nu = 3325m, 2933s, 1740s, 1657s, 1632s, 1607m, 1563s, 1522s, 1466s, 1438s, 1372m, 1349m, 1238s, 1196s, 1139m, 1070m, 1030s \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.02$ (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 8.00 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.93 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.90 (*br m*, 1H, NH), 7.34 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.26 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-

C(7)), 7.24 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 4.14 (*q*, $^3J_{\text{H,H}} = 7.14\text{Hz}$, 2H, CH₂(Et)), 4.12 (*q*, $^3J_{\text{H,H}} = 7.10\text{Hz}$, 4H, 2xCH₂(Et)), 3.95 (*s*, 3H, OCH₃), 3.73 – 3.69 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.50 (*s*, 4H, 2xCH₂(5')), 3.38 (*s*, 2H, CH₂(4')), 3.25 (*s*, 2H, CH₂(3')), 3.25 – 3.20 (*m*, 2H, CH₂(8')), 2.82 – 2.73 (*m*, 4H, 2xCH₂(1'',2'')), 1.81 – 1.72 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.52 – 1.38 (*m*, 4H, 2xCH₂(3',7')), 1.35 – 1.27 (*m*, 6H, 3xCH₂(4',5',6')), 1.23 (*t*, $^3J_{\text{H,H}} = 7.10\text{Hz}$, 9H, 3xCH₃(Et)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.1$ (C=O), 171.0 (C=O), 170.9 (C=O), 155.8 (quart.), 150.3 (quart.), 147.1 (quart.), 135.3 (quart.), 130.0 (CH), 126.9 (CH), 124.5 (CH), 124.3 (CH), 124.2 (CH), 117.4 (quart.), 115.1 (quart.), 99.8 (CH), 60.7 (CH₂(Et)), 60.6 (CH₂(Et)), 58.8 (CH₂(4')), 56.1 (CH₂(3')), 55.6 (OMe), 55.0 (CH₂(5')), 53.1 (CH₂(1')), 52.4 (CH₂(2')), 50.5 (CH₂(1')), 38.1 (CH₂(8')), 31.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.1 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.9 (CH₂), 14.3 (CH₃(Et)).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 744 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 746 (63%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.6.3.8 Ethyl 2-((2-([9-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)nonyl] amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl} amino)-acetat (**194**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **187** erhält man **194** (258 mg, 65%) als viskoses oranges Öl aus **162** (247 mg, 0.52 mmol), **166** (235 mg, 0.62 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (85 mg, 0.62 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.63.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 292 nm (4.66).

IR (Film): $\nu = 3307m$, 2929_s, 2855_s, 1732_s, 1652_s, 1634_s, 1558_s, 1520_s, 1506_m, 1435_m, 1372_m, 1196_s, 1030_m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.04$ (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 8.01 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.96 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.90 (*br m*, 1H, NH), 7.38 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.28 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.24 (*m*, 1H, H-C(1)), 4.16 – 4.09 (*m*, 6H, 3xCH₂(Et)), 3.95 (*s*, 3H, OCH₃), 3.74 – 3.66 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.50 (*s*, 4H, 2xCH₂(5')), 3.39 (*s*, 2H, CH₂(4')), 3.26 (*s*, 2H, CH₂(3')), 3.25 – 3.19 (*m*, 2H, CH₂(9')), 2.83 – 2.74 (*m*, 4H, 2xCH₂(1'',2'')), 1.80 – 1.70 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.52 – 1.38 (*m*, 4H, 2xCH₂(3',8')), 1.33 – 1.23 (*m*, 8H, 4xCH₂(4',5',6',7')), 1.26 – 1.21 (*m*, 9H, 3xCH₃(Et)).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.2$ (C=O), 171.1 (C=O), 171.0 (C=O), 155.9 (quart.), 150.4 (quart.), 137.8 (quart.), 135.3 (quart.), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 124.6 (CH), 124.3 (CH), 117.4 (quart.), 115.1 (quart.), 99.7 (CH), 60.7 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 60.5 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 58.7 ($\text{CH}_2(4'')$), 56.0 ($\text{CH}_2(3'')$), 55.6 (OMe), 54.9 ($\text{CH}_2(5'')$), 53.0 ($\text{CH}_2(1'')$), 52.2 ($\text{CH}_2(2'')$), 50.5 ($\text{CH}_2(1')$), 39.0 ($\text{CH}_2(9')$), 31.6 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.0 (CH_2), 26.81 (CH_2), 26.79 (CH_2), 14.2 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 758 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 760 (43%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.6.3.9 Ethyl 2-((2-([10-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)decyl] amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl} amino)-acetat (**195**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **187** erhält man **195** (1.21 g, 76%) als viskoses oranges Öl aus **163** (1.00 g, 2.1 mmol), **166** (930 mg, 2.47 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (337 mg, 2.47 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.63.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 284 nm (4.70).

IR (Film): $\nu = 3322w$, 2928s, 2854m, 1741s, 1663s, 1632m, 1606w, 1562s, 1521m, 1466m, 1437m, 1371m, 1237s, 1195s, 1140m, 1070w, 1030m cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.02$ (m, 1H, H-C(5)), 7.99 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.94 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.89 (br m, 1H, NH), 7.36 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.26 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.22 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 4.15 – 4.10 (m, 6H, 3x $\text{CH}_2(\text{Et})$), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.71 – 3.67 (m, 2H, $\text{CH}_2(1')$), 3.50 (s, 4H, 2x $\text{CH}_2(5'')$), 3.39 (s, 2H, $\text{CH}_2(4'')$), 3.25 (s, 2H, $\text{CH}_2(3'')$), 3.24 – 3.19 (m, 2H, $\text{CH}_2(10')$), 2.82 – 2.74 (m, 4H, 2x $\text{CH}_2(1'',2'')$), 1.78 – 1.71 (m, 2H, $\text{CH}_2(2')$), 1.51 – 1.44 (m, 2H, $\text{CH}_2(9')$), 1.44 – 1.38 (m, 2H, $\text{CH}_2(3')$), 1.32 – 1.22 (m, 10H, 5x $\text{CH}_2(4',5',6',7',8')$), 1.14 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.10\text{Hz}$, 9H, 2x $\text{CH}_3(\text{Et})$).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.3$ (C=O), 171.1 (C=O), 171.0 (C=O), 155.9 (quart.), 126.5 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (CH), 99.5 (CH), 60.7 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 60.5 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 58.7 ($\text{CH}_2(4'')$), 56.0 ($\text{CH}_2(3'')$), 55.5 (OMe), 54.9 ($\text{CH}_2(5'')$), 53.0 ($\text{CH}_2(1'')$), 52.3 ($\text{CH}_2(2'')$), 50.6 ($\text{CH}_2(1')$), 39.1 ($\text{CH}_2(10')$), 31.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.38 (CH_2), 29.37 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 26.90 (CH_2), 26.89 (CH_2), 14.2 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 772 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 774 (70%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.6.3.10 Ethyl 2-((2-([12-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)dodecyl] amino)-2-oxoethyl){2-[di-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]ethyl} amino)-acetat (**196**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **187** erhält man **196** (442 mg, 47%) als viskoses oranges Öl aus **164** (600 mg, 1.17 mmol), **166** (528 mg, 1.40 mmol) und Chlorameisensäureisobutylester (192 mg, 1.41 mmol).

R_F (MeOH/EE 1:6) 0.63.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284 nm (4.74).

IR (Film): ν = 3308 m , 2927 s , 2854 s , 1738 s , 1652 m , 1634 s , 1558 s , 1520 m , 1472 m , 1197 s , 1031 m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (m , 1H, H-C(5)), 8.01 (d , ³ $J_{H,H}$ = 9.32Hz, 1H, H-C(8)), 7.94 (d , ³ $J_{H,H}$ = 9.32Hz, 1H, H-C(4)), 7.89 ($br\ m$, 1H, NH), 7.34 (d , ³ $J_{H,H}$ = 9.32Hz, 1H, H-C(3)), 7.26 (d , ³ $J_{H,H}$ = 9.32Hz, 1H, H-C(7)), 7.25 (m , 1H, H-C(1)), 4.14 (q , ³ $J_{H,H}$ = 7.14Hz, 4H, 2xCH₂(Et)), 4.13 (q , ³ $J_{H,H}$ = 7.10Hz, 2H, CH₂(Et)), 3.95 (s , 3H, OCH₃), 3.77 – 3.72 (m , 2H, CH₂(1')), 3.50 (s , 4H, 2xCH₂(5')), 3.39 (s , 2H, CH₂(4')), 3.26 (s , 2H, CH₂(3')), 3.25 – 3.20 (m , 2H, CH₂(12')), 2.82 – 2.74 (m , 4H, 2xCH₂(1',2')), 1.82 – 1.73 (m , 2H, CH₂(2')), 1.52 – 1.38 (m , 4H, 2xCH₂(3',11')), 1.31-1.18 (m , 14H, 7xCH₂(4',5',6',7',8',9',10')), 1.26 – 1.22 (m , 9H, 3xCH₃(Et)).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.1 (C=O), 171.0 (C=O), 170.9 (C=O), 156.0 (quart.), 150.4 (quart.), 147.2 (quart.), 135.5 (quart.), 129.9 (CH), 126.8 (CH), 124.6 (CH), 124.4 (CH), 124.3 (CH), 117.4 (quart.), 115.0 (quart.), 99.9 (CH), 60.7 (CH₂(Et)), 60.5 (CH₂(Et)), 58.8 (CH₂(4')), 56.1 (CH₂(3')), 55.6 (OMe), 55.0 (CH₂(5')), 53.1 (CH₂(1')), 52.4 (CH₂(2')), 50.4 (CH₂(1')), 39.2 (CH₂(10')), 31.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.1 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.9 (CH₂), 14.2 (CH₃(Et)).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 800 (100%) [M(³⁵Cl)H]⁺, 802 (74%) [M(³⁷Cl)H]⁺.

7.6.3.11 2-[[2-[(2-[[2-(9-[[6-Chlor-2-methoxyacridinyl]amino)ethyl]amino]-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]-essigsäure (**197**)

Für die Verseifung werden **187** (335 mg, 0.51 mmol) und NaOH (142 mg, 3.55 mmol) gelöst in Ethanol/H₂O (5:1, 50 ml) 10h bei RT gerührt. Anschließend wird mit wässriger HCl (10%ig) neutralisiert, die Lösungsmittel bei Raumtemperatur abdestilliert und mit Chloroform (150 ml) gewaschen. Man erhält **197** als orange-roten Feststoff (485 mg, 43 gew.-% NaCl*).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 286 nm (4.45).

IR (KBr): ν = 3324_s, 1582_s, 1526_m, 1403_s, 1338_m, 1256_m, 1172_w, 1114_w, 1027_w cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O / CD₃OD): δ = 7.53 (*d*, ³J_{H,H} = 9.31Hz, 1H, H-C(8)), 7.27 (*d*, ³J_{H,H} = 9.31Hz, 1H, H-C(4)), 7.22 (*s*, 1H, H-C(5)), 7.02 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.31Hz, ⁴J_{H,H} = 2.59Hz, 1H, H-C(3)), 6.88 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.31Hz, ⁴J_{H,H} = 2.07Hz, 1H, H-C(7)), 6.64 (*s*, 1H, H-C(1)), 3.68 (*s*, 3H, OCH₃), 3.56 – 3.53 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.29 – 3.24 (*m*, 2H, CH₂(2')), 2.80 (*s*, 4H, 2xCH₂(5')), 2.72 (*s*, 2H, CH₂(4')), 2.70 (*s*, 2H, CH₂(4')), 2.22 – 2.16 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.10 – 2.04 (*m*, 2H, CH₂(1')).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 178.6 (C=O), 178.3 (C=O), 174.3 (C=O), 154.6 (quart.), 150.5 (quart.), 145.9 (quart.), 143.4 (quart.), 135.4 (quart.), 127.9 (CH), 125.1 (CH), 124.39 (CH), 124.38 (CH), 123.4 (CH), 115.7 (quart.), 113.2 (quart.), 99.9 (CH), 58.73 (CH₂(5')), 58.72 (CH₂(4')), 58.5 (CH₂(3')), 55.6 (OMe), 52.0 (CH₂(1')), 51.8 (CH₂(2')), 48.6 (CH₂(1')), 39.9 (CH₂(2')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 574 (60%) [M(³⁵Cl)-H]⁻, 576 (100%) [M(³⁷Cl)-H]⁻.

7.6.3.12 2-[[2-[(2-[[3-(9-[[6-Chlor-2-methoxyacridinyl]amino)propyl]amino]-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]-essigsäure (**198**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **197** erhält man **198** (1.04 g, 42 gew.-% NaCl) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **188** (722 mg, 1.07 mmol) mit NaOH (300 mg, 7.50 mmol) in Ethanol.

* Da das NaCl nicht abgetrennt werden konnte, kann keine Ausbeute berechnet werden. Da Verseifungen aber im allgemeinen mit sehr guten Ausbeuten verlaufen, kann eine Ausbeute von 95% zugrunde gelegt werden. Damit ist der Überschussanteil NaCl berechenbar und in %-Anteil an der Gesamtmasse angegeben.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 286 nm (4.48).

IR (KBr): ν = 3422 s , 2926 m , 2853 m , 1589 s , 1500 m , 1400 s , 1247 m , 1171 w , 1120 w , 1091 w , 1030 w cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ = 7.57 (d , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.31Hz, 1H, H-C(8)), 7.30 (d , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.31Hz, 1H, H-C(4)), 7.29 (d , ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.07Hz, 1H, H-C(5)), 7.08 (dd , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.31Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.59Hz, 1H, H-C(3)), 6.95 (dd , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.31Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.07Hz, 1H, H-C(7)), 6.71 (s , 1H, H-C(1)), 3.72 (s , 3H, OCH₃), 3.44 – 3.39 (m , 2H, CH₂(1')), 3.09 – 3.04 (m , 2H, CH₂(3')), 3.00 (s , 4H, 2xCH₂(5')), 2.89 – 2.86 (m , 4H, 2xCH₂(4',3')), 2.47 – 2.38 (m , 4H, 2xCH₂(1'',2'')), 1.76 – 1.69 (m , 2H, CH₂(2')).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): δ = 179.2 (C=O), 179.0 (C=O), 174.0 (C=O), 154.4 (quart.), 150.4 (quart.), 145.9 (quart.), 143.5 (quart.), 135.3 (quart.), 127.9 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (CH), 124.2 (CH), 123.2 (CH), 115.4 (quart.), 113.0 (quart.), 100.3 (CH), 59.05 (CH₂(5')), 59.04 (CH₂(4')), 58.3 (CH₂(3')), 55.7 (OMe), 52.3 (CH₂(1')), 52.2 (CH₂(2')), 46.4 (CH₂(1')), 36.6 (CH₂(3')), 30.0 (CH₂(2')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 588 (100%) [M(³⁵Cl)-H]⁻, 590 (30%) [M(³⁷Cl)-H]⁻.

7.6.3.13 2-[[2-[(2-[[4-(9-{6-Chlor-2-methoxyacridinyl}amino)butyl]amino]-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]-essigsäure (**199**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **197** erhält man **199** (1.34 g, 42 gew.-% NaCl) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **189** (940 mg, 1.37 mmol) mit NaOH (382 mg, 9.55 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 297 nm (4.50).

IR (KBr): ν = 3424 s , 2958 m , 1633 s , 1592 s , 1501 m , 1404 s , 1273 m , 1247 m , 1171 w , 1122 w , 1093 w , 1030 w cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 8.11 (d , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.31Hz, 1H, H-C(8)), 7.67 (d , ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.07Hz, 1H, H-C(5)), 7.62 (d , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.31Hz, 1H, H-C(4)), 7.42 (s , 1H, H-C(1)), 7.30 (dd , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.31Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.59Hz, 1H, H-C(3)), 7.17 (dd , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.31Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.07Hz, 1H, H-

C(7)), 3.93 – 3.88 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.85 (*s*, 4H, 2xCH₂(5')), 3.82 (*s*, 3H, OCH₃), 3.41 – 3.35 (*m*, 6H, 3xCH₂(4',1'',3'')), 3.24 (*s*, 2H, CH₂(4')), 3.05 – 3.00 (*m*, 2H, CH₂(2')), 2.04 – 1.97 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.76 – 1.69 (*m*, 2H, CH₂(3')).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 179.3 (C=O), 179.2 (C=O), 173.5 (C=O), 157.5 (quart.), 156.5 (quart.), 141.6 (quart.), 140.9 (quart.), 136.3 (quart.), 129.0 (CH), 128.0 (CH), 124.7 (CH), 122.2 (CH), 119.2 (CH), 115.1 (quart.), 111.3 (quart.), 98.8 (CH), 61.2 (CH₂(5')), 60.5 (CH₂(4')), 57.8 (CH₂(3')), 56.5 (OMe), 54.5 (CH₂(1')), 52.8 (CH₂(2')), 50.0 (CH₂(1')), 39.3 (CH₂(4')), 28.1 (CH₂(2')), 28.1 (CH₂(3')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 602 (100%) [M(³⁵Cl)-H]⁻, 604 (28%) [M(³⁷Cl)-H]⁻.

7.6.3.14 2-[[2-[(2-[[5-(9-{6-Chlor-2-methoxyacridinyl}amino)pentyl]amino}-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl] (carboxymethyl)amino]-essigsäure (**200**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **197** erhält man **200** (1.10 g, 41 gew.-% NaCl) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **190** (773 mg, 1.10 mmol) mit NaOH (308 mg, 7.70 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 285 nm (4.43).

IR (KBr): ν = 3424_s, 2927_m, 1592_s, 1410_m, 1330_m, 1245_m, 1121_w cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 8.24 (*d*, ³J_{H,H} = 9.31Hz, 1H, H-C(8)), 7.76 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.07Hz, 1H, H-C(5)), 7.73 (*d*, ³J_{H,H} = 9.31Hz, 1H, H-C(4)), 7.56 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.59Hz, 1H, H-C(1)), 7.40 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.31Hz, ⁴J_{H,H} = 2.59Hz, 1H, H-C(3)), 7.25 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.31Hz, ⁴J_{H,H} = 2.07Hz, 1H, H-C(7)), 3.93 (*s*, 3H, OCH₃), 3.89 – 3.84 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.21 – 3.16 (*m*, 2H, CH₂(5')), 3.12 (*s*, 2H, CH₂(4')), 3.10 (*s*, 4H, 2xCH₂(5')), 3.02 (*s*, 2H, CH₂(3')), 2.60 – 2.54 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.52 – 2.48 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.88 – 1.82 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.58 – 1.51 (*m*, 2H, CH₂(4')), 1.46 – 1.38 (*m*, 2H, CH₂(3')).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 179.1 (C=O), 178.7 (C=O), 173.3 (C=O), 157.1 (quart.), 154.0 (quart.), 146.2 (quart.), 142.8 (quart.), 137.8 (quart.), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.5 (CH), 124.2 (CH), 124.0 (CH), 117.1 (quart.), 113.9 (quart.), 102.3 (CH), 60.7 (CH₂(5')), 60.2 (CH₂(4')), 59.7 (CH₂(3')), 56.5 (OMe), 53.7 (CH₂(1')), 53.5 (CH₂(2')), 50.5 (CH₂(1')), 40.2 (CH₂(5')), 31.4 (CH₂), 30.0 (CH₂), 25.3 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 616 (100%) [M(³⁵Cl)-H]⁻, 618 (55%) [M(³⁷Cl)-H]⁻.

7.6.3.15 2-[{2-[2-([6-(9-{6-Chlor-2-methoxyacridinyl}amino)hexyl)amino]-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl}(carboxymethyl)amino]-essigsäure (**201**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **197** erhält man **201** (838 mg, 40 gew.-% NaCl) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **191** (595 mg, 0.83 mmol) mit NaOH (232 mg, 5.80 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 287 nm (4.56).

IR (KBr): ν = 3424_s, 2932_m, 1589_s, 1501_m, 1404_s, 1326_m, 1245_s, 1178_w, 1120_m, 1092_m, 1031_w cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 7.27 (*d*, ³J_{H,H} = 9.31Hz, 1H, H-C(8)), 7.03 (*d*, ³J_{H,H} = 9.31Hz, 1H, H-C(4)), 6.96 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.07Hz, 1H, H-C(5)), 6.94 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.31Hz, ⁴J_{H,H} = 2.59Hz, 1H, H-C(3)), 6.76 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.31Hz, ⁴J_{H,H} = 2.07Hz, 1H, H-C(7)), 6.37 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.59Hz, 1H, H-C(1)), 3.55 (*s*, 3H, OCH₃), 3.31 (*br s*, 4H, 2xCH₂(5')), 3.14 (*s*, 2H, CH₂(4')), 3.12 – 3.07 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.07 – 3.02 (*m*, 2H, CH₂(6')), 3.05 (*s*, 2H, CH₂(3')), 2.85 – 2.77 (*m*, 2H, CH₂(1')), 2.72 – 2.66 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.41 – 1.31 (*m*, 4H, 2xCH₂(2',5')), 1.15 – 1.07 (*m*, 4H, 2xCH₂(3',4')).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): δ = 178.8 (C=O), 178.7 (C=O), 173.5 (C=O), 154.0 (quart.), 151.0 (quart.), 142.7 (quart.), 139.5 (quart.), 136.6 (quart.), 124.9 (CH), 124.6 (CH), 124.5 (CH), 123.0 (CH), 121.4 (CH), 113.3 (quart.), 110.7 (quart.), 100.4 (CH), 58.6 (CH₂(5')), 58.3 (CH₂(4')), 57.7 (CH₂(3')), 55.3 (OMe), 52.1 (CH₂(1')), 51.4 (CH₂(2')), 48.2 (CH₂(1')), 38.9 (CH₂(6')), 29.8 (CH₂), 28.2 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.6 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 630 (45%) [M(³⁵Cl)-H]⁻, 632 (100%) [M(³⁷Cl)-H]⁻.

7.6.3.16 2-[{2-[(2-{[7-(9-{6-Chlor-2-methoxyacridinyl})amino]heptyl} amino)-2-oxoethyl](carboxymethyl)amino]ethyl} (carboxymethyl)amino]-essigsäure (**202**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **197** erhält man **202** (1.03 g, 43 gew.-% NaCl) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **192** (698 mg, 0.96 mmol) mit NaOH (302 mg, 7.55 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 285 nm (4.53).

IR (KBr): ν = 3420 s , 2931 s , 2855 m , 1593 s , 1521 s , 1411 s , 1338 s , 1238 s , 1122 m , 1075 m , 1031 m cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 8.25 (d , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.31 Hz, 1H, H-C(8)), 7.84 (d , ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.07 Hz, 1H, H-C(5)), 7.81 (d , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.31 Hz, 1H, H-C(4)), 7.53 (d , ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.59 Hz, 1H, H-C(1)), 7.39 (dd , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.31 Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.59 Hz, 1H, H-C(3)), 7.26 (dd , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.31 Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.07 Hz, 1H, H-C(7)), 3.95 (s , 3H, OCH₃), 3.85 – 3.77 (m , 2H, CH₂(1')), 3.14 – 3.10 (m , 2H, CH₂(7')), 3.06 (s , 2H, CH₂(3')), 2.98 (s , 2H, CH₂(4')), 2.94 (s , 4H, 2xCH₂(5')), 2.42 – 2.38 (m , 4H, 2xCH₂(1'',2'')), 1.79 – 1.73 (m , 2H, CH₂(2')), 1.45 – 1.38 (m , 2H, CH₂(6')), 1.38 – 1.32 (m , 2H, CH₂(3')), 1.31 – 1.22 (m , 4H, 2xCH₂(4',5')).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): δ = 179.3 (C=O), 179.2 (C=O), 173.6 (C=O), 154.2 (quart.), 150.3 (quart.), 145.4 (quart.), 142.7 (quart.), 135.5 (quart.), 127.4 (CH), 125.0 (CH), 124.3 (CH), 124.0 (CH), 122.9 (CH), 114.7 (quart.), 112.3 (quart.), 100.1 (CH), 59.0 (CH₂(5')), 58.4 (CH₂(4')), 57.7 (CH₂(3')), 55.6 (OMe), 52.22 (CH₂(1')), 52.17 (CH₂(2')), 48.7 (CH₂(1')), 39.3 (CH₂(7')), 30.3 (CH₂), 28.5 (CH₂), 28.3 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.2 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 644 (60%) [M(³⁵Cl)-H]⁻, 646 (100%) [M(³⁷Cl)-H]⁻.

7.6.3.17 2-[{2-[(2-{[8-(9-{6-Chlor-2-methoxyacridinyl})amino]octyl} amino)-2-oxoethyl](carboxymethyl)amino]ethyl} (carboxymethyl)amino]-essigsäure (**203**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **197** erhält man **203** (351 mg, 40 gew.-% NaCl) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **193** (252 mg, 0.34 mmol) mit NaOH (95 mg, 2.37 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 286 nm (4.52).

IR (KBr): $\nu = 3422s, 2929m, 2854m, 1594s, 1521m, 1412s, 1338m, 1237m, 1122m, 1075w, 1032w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): $\delta = 7.43$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.26 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.24 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.03 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.64\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 6.83 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.07\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 6.58 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.64\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 3.62 (*s*, 3H, OCH_3), 3.17 – 3.12 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(1'')$), 3.09 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4'')$), 3.08 (*s*, 4H, $2\times\text{CH}_2(5'')$), 3.02 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(3'')$), 3.01 – 2.97 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(8'')$), 2.58 – 2.53 (*m*, 4H, $2\times\text{CH}_2(1'',2'')$), 1.36 – 1.30 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(2'')$), 1.27 – 1.22 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(7'')$), 1.01 – 0.95 (*m*, 8H, $4\times\text{CH}_2(3',4',5',6'')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, D_2O): $\delta = 179.01$ (C=O), 179.00 (C=O), 173.4 (C=O), 154.1 (quart.), 150.4 (quart.), 145.2 (quart.), 142.5 (quart.), 135.3 (quart.), 127.1 (CH), 124.9 (CH), 124.1 (CH), 123.8 (CH), 122.6 (CH), 114.7 (quart.), 112.2 (quart.), 99.9 (CH), 58.7 ($\text{CH}_2(5'')$), 58.1 ($\text{CH}_2(4'')$), 57.4 ($\text{CH}_2(3'')$), 55.3 (OMe), 51.93 ($\text{CH}_2(1'')$), 51.89 ($\text{CH}_2(2'')$), 48.7 ($\text{CH}_2(1'')$), 39.0 ($\text{CH}_2(8'')$), 30.1 (CH_2), 28.32 (CH_2), 28.30 (CH_2), 28.27 (CH_2), 26.00 (CH_2), 25.97 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 658 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{-H}]^-$, 660 (60%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{-H}]^-$.

7.6.3.18 2-[[2-[(2-[[9-(9-{6-Chlor-2-methoxyacridinyl}amino)nonyl]amino]-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]-essigsäure (**204**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **197** erhält man **204** (285 mg, 39 gew.-% NaCl) als orangenen Feststoff durch Umsetzung von **194** (206 mg, 0.27 mmol) mit NaOH (76 mg, 1.90 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 286 \text{ nm} (4.44)$.

IR (KBr): $\nu = 3424s, 2926m, 2853m, 1590s, 1500m, 1400m, 1246m, 1170w, 1120w, 1091w, 1030w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.25$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.11 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.05 (*s*, 1H, H-C(1)), 6.94 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 6.59 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.32\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 6.53 (*s*, 1H, H-C(5)), 3.61 – 3.52 (*m*, 4H, $2\times\text{CH}_2(1',3'')$), 3.55 (*s*, 3H, OCH_3), 3.21 (*s*, 2H, $\text{CH}_2(4'')$), 3.19 – 3.10 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(9'')$), 3.08 (*s*, 4H, $2\times\text{CH}_2(5'')$), 3.00 –

2.93 (*m*, 2H, CH₂(1'')), 2.86 – 2.80 (*m*, 2H, CH₂(2'')), 1.40 – 1.30 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.27 – 1.19 (*m*, 2H, CH₂(8')), 1.00 – 0.87 (*m*, 10H, 5xCH₂(3',4',5',6',7')).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): δ = 178.6 (C=O), 173.2 (C=O), 155.0 (quart.), 152.1 (quart.), 144.2 (quart.), 142.2 (quart.), 137.4 (quart.), 125.7 (CH), 125.5 (CH), 124.1 (CH), 123.0 (CH), 122.9 (CH), 113.8 (quart.), 110.5 (quart.), 101.0 (CH), 58.64 (CH₂(5'')), 58.57 (CH₂(4'')), 57.0 (CH₂(3'')), 55.7 (OMe), 52.7 (CH₂(1'')), 50.7 (CH₂(2'')), 48.7 (CH₂(1')), 39.4 (CH₂(9')), 29.0 (CH₂), 28.68 (CH₂), 28.66 (CH₂), 28.63 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.36 (CH₂), 26.32 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 672 (90%) [M(³⁵Cl)-H]⁻, 674 (100%) [M(³⁷Cl)-H]⁻.

7.6.3.19 2-[{2-[(2-[[10-(9-{6-Chlor-2-methoxyacridinyl}amino)decyl]amino} -2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl}(carboxymethyl)amino] -essigsäure (**205**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **197** erhält man **205** (922 mg, 39 gew.-% NaCl) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **195** (669 mg, 0.87 mmol) mit NaOH (243 mg, 6.08 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 286 nm (4.48).

IR (KBr): ν = 3424_s, 2927_s, 2853_w, 1589_s, 1501_m, 1408_s, 1336_m, 1171_w, 1122_m, 1091_w, 1032_w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.28 (*d*, ³J_{H,H} = 9.32Hz, 1H, H-C(8)), 7.85 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.18, 1H, H-C(1)), 7.82 (*d*, ³J_{H,H} = 9.32Hz, 1H, H-C(4)), 7.58 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.70Hz, 1H, H-C(5)), 7.44 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.32Hz, ⁴J_{H,H} = 2.18Hz, 1H, H-C(3)), 7.26 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.32Hz, ⁴J_{H,H} = 2.70Hz, 1H, H-C(7)), 3.94 (*s*, 3H, OCH₃), 3.89 – 3.84 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.18 – 3.12 (*m*, 2H, CH₂(10')), 3.16 (*s*, 2H, CH₂(4')), 3.14 (*s*, 4H, 2xCH₂(5')), 3.04 (*s*, 2H, CH₂(3')), 2.67 – 2.60 (*m*, 2H, CH₂(1'')), 2.59 – 2.54 (*m*, 2H, CH₂(2'')), 1.84 – 1.81 (*m*, 2H, CH₂(2')), 1.49 – 1.41 (*m*, 2H, CH₂(9')), 1.40 – 1.31 (*m*, 2H, CH₂(3')), 1.31 – 1.17 (*m*, 10H, 5xCH₂(4',5',6',7',8')).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): δ = 178.9 (C=O), 173.0 (C=O), 155.2 (quart.), 151.2 (quart.), 144.9 (quart.), 141.5 (quart.), 136.0 (quart.), 126.7 (CH), 125.8 (CH), 125.0 (CH), 123.6 (CH), 122.6 (CH), 115.2 (quart.), 112.0 (quart.), 100.3 (CH), 58.9 (CH₂(5'')), 58.3

(CH₂(4'')), 57.7 (CH₂(3'')), 55.8 (OMe), 52.5 (CH₂(1'')), 51.4 (CH₂(2'')), 49.3 (CH₂(1')), 39.4 (CH₂(10')), 30.6 (CH₂), 29.37 (CH₂), 29.34 (CH₂), 29.14 (CH₂), 29.05 (CH₂), 28.8 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.7 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 µl/min, N₂, Methanol): 686 (100%) [M(³⁵Cl)-H]⁻, 688 (15%) [M(³⁷Cl)-H]⁻.

7.6.3.20 2-[{2-[(2-{{12-(9-{{6-Chlor-2-methoxyacridinyl}}amino)dodecyl} amino)-2-oxoethyl](carboxymethyl)amino]ethyl} (carboxymethyl)amino]-essigsäure (**206**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **197** erhält man **206** (560 mg, 38 gew.-% NaCl) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **196** (411 mg, 0.51 mmol) mit NaOH (144 mg, 3.60 mmol) in Ethanol.

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 286 nm (4.57).

IR (KBr): ν = 3424_s, 2926_s, 2852_s, 1593_s, 1522_s, 1466_s, 1413_s, 1338_m, 1238_s, 1122_m, 1076_w, 1033_w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.60 – 7.46 (*m*, 2H, 2xCH), 7.07 – 6.60 (*m*, 4H, 4xCH), 3.58 (*s*, 3H, OCH₃), 3.20 – 3.06 (*m*, 2H, CH₂(1')), 3.02 – 2.90 (*m*, 8H, 4xCH₂(12', 4'', 5'')), 2.83 (*s*, 2H, CH₂(3'')), 2.39 – 2.30 (*m*, 4H, 2xCH₂(1'', 2'')), 1.30 – 1.15 (*m*, 4H, CH₂(2', 11')), 0.85 – 0.44 (*m*, 16H, 8xCH₂(3', 4', 5', 6', 7', 8', 9', 10')).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): δ = 179.1 (C=O), 172.9 (C=O), 155.2 (quart.), 150.5 (quart.), 135.0 (quart.), 128.1 (*br*, CH), 125.6 (*br*, CH), 124.6 (*br*, CH), 116.2 (quart.), 112.0 (quart.), 59.1 (CH₂(5'')), 58.91 (CH₂(4'')), 58.87 (CH₂(3'')), 55.6 (OMe), 52.3 (CH₂(1'')), 52.0 (CH₂(2'')), 51.9 (CH₂(1')), 39.4 (CH₂(12')), 30.9 (2xCH₂), 29.6 (3xCH₂), 29.2 (2xCH₂), 28.9 (CH₂), 26.8 (2xCH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 µl/min, N₂, Methanol): 714 (100%) [M(³⁵Cl)-H]⁻, 716 (30%) [M(³⁷Cl)-H]⁻.

7.7 Synthesen von EDTA-Bisinterkalatoren (Grundstruktur B)

7.7.1 Synthesen der unsubstituierten EDTA-Bisinterkalatoren

7.7.1.1 2-((2-([2-(9-Acridinylamino)ethyl]amino)-2-oxoethyl){2-([2-(9-acridinylamino)ethyl]amino)-2-oxoethyl}(carboxymethyl) amino]ethyl)amino)-essigsäure (**207**)

Verbindung **102** (950 mg, 3.06 mmol) wird in DMF (60 ml) und TEA (3 ml) gelöst. Nach 30 min wird EDTA-Dianhydrid (368 mg, 1.44 mmol) zugegeben und 20 h gerührt. Als nächstes fügt man Aceton (10 ml) hinzu und saugt den entstandenen Feststoff ab. Nach Waschen mit MeOH (50 ml) und anschließendem Trocknen wird **207** (399 mg, 38 %) als gelber Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284 nm (4.91).

IR (KBr): ν = 3324_s, 2928_m, 1637_s, 1589_s, 1533_s, 1475_m, 1375_w, 1272_w, 1171_w, 1036_w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.35 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.72 Hz, 4H, H-C(4,5)), 7.73 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.72 Hz, ³*J*_{H,H} = 7.47 Hz, 4H, H-C(3,6)), 7.58 (*d*, ³*J*_{H,H} = 8.72, 4H, H-C(1,8)), 7.40 (*dd*, ³*J*_{H,H} = 8.72 Hz, ³*J*_{H,H} = 7.47 Hz, 4H, H-C(2,7)), 4.22 – 4.17 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.79 – 3.73 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 3.71 (*s*, 4H, 2xCH₂(3')), 3.59 (*s*, 4H, 2xCH₂(2')), 3.16 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 172.5 (C=O), 159.1 (quart.), 136.1 (CH), 119.3 (CH), 58.9 (CH₂(3')), 58.7 (CH₂(2')), 54.2 (CH₂(1')), 51.2 (CH₂(1')), 40.5 (CH₂(2')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 366 (15%) [MH₂]²⁺, 731 (100%) [MH]⁺.

7.7.1.2 2-((2-([3-(9-Acridinylamino)propyl]amino)-2-oxoethyl){2-([3-(9-acridinylamino)propyl]amino)-2-oxoethyl}(carboxymethyl) amino]ethyl)amino)-essigsäure (**208**)

Verbindung **103** (1.0 g, 3.09 mmol) wird in gesättigter NaHCO₃-Lösung (50 ml) gelöst und mit EDTA-Dianhydrid (371 mg, 1.45 mmol) versetzt. Nach 20 h Rühren wird der entstandene gelbe Feststoff **208** (846 mg, 77 %) abgesaugt und getrocknet.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284 nm (4.94).

IR (KBr): $\nu = 3396s, 2986m, 1736s, 1672s, 1634s, 1592s, 1570s, 1534m, 1472m, 1372w, 1271m, 1171w, 1037w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.42$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, 4H, H-C(4,5)), 7.86 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.33\text{Hz}$, 4H, H-C(3,6)), 7.70 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71$, 4H, H-C(1,8)), 7.49 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.33\text{Hz}$, 4H, H-C(2,7)), 4.16 – 4.11 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1')$), 4.06 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(3')$), 4.03 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(2')$), 3.50 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1')$), 3.47 – 3.42 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(3')$), 2.21 – 2.14 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(2')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 169.7$ (C=O), 168.2 (C=O), 158.7 (quart.), 136.2 (CH), 125.0 (CH), 119.4 (CH), 57.5 ($\text{CH}_2(3')$), 56.3 ($\text{CH}_2(2')$), 52.9 ($\text{CH}_2(1')$), 47.4 ($\text{CH}_2(1')$), 37.8 ($\text{CH}_2(3')$), 30.6 ($\text{CH}_2(2')$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 380 (62%) [MH_2] $^{2+}$, 399 (100%) [MHK] $^{2+}$, 759 (100%) [MH] $^+$, 797 (30%) [MK] $^+$.

7.7.1.3 2-((2-([4-(9-Acridinylamino)butyl]amino)-2-oxoethyl){2-([4-(9-acridinylamino)butyl]amino)-2-oxoethyl}(carboxymethyl) amino)ethyl}amino)-essigsäure (**209**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **208** erhält man **209** (680 mg, 65 %) als gelben Feststoff durch Umsetzung von **104** (1.0 g, 2.96 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (341 mg, 1.33 mmol) in gesättigter NaHCO_3 -Lösung (60 ml).

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 280 nm (4.86).

IR (KBr): $\nu = 3418s, 2939m, 1645s, 1591s, 1471m, 1402m, 1338m, 1273m, 1171w, 1126w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.28$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 4H, H-C(4,5)), 7.72 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 4H, H-C(1,8)), 7.64 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 4H, H-C(3,6)), 7.29 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 4H, H-C(2,7)), 3.89 – 3.85 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1')$), 3.26 – 3.23 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(4')$), 3.16 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(3')$), 3.11 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(2')$), 2.62 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1')$), 1.87 – 1.83 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(2')$), 1.62 – 1.58 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(3')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 178.7$ (C=O), 174.1 (C=O), 147.8 (quart.), 132.5 (CH), 125.9 (CH), 125.4 (CH), 123.7 (CH), 116.2 (quart.), 61.1 ($\text{CH}_2(3')$), 60.2 ($\text{CH}_2(2')$), 54.6 ($\text{CH}_2(1')$), 50.7 ($\text{CH}_2(1')$), 39.7 ($\text{CH}_2(4')$), 29.1 (CH_2), 27.9 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 394 (7%) [MH₂]²⁺, 405 (23%) [MHNa]²⁺, 416 (6%) [MNa₂]²⁺, 787 (100%) [MH]⁺, 809 (44%) [MNa]⁺, 831 (7%) [(M-H)Na₂]⁺, 854 (4%) [(M-H₂)Na₃]⁺.

7.7.1.4 2-((2-([5-(9-Acridinylamino)pentyl]amino)-2-oxoethyl){2-([5-(9-acridinylamino)pentyl]amino)-2-oxoethyl}(carboxymethyl) amino]ethyl)amino)-essigsäure (**210**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **208** erhält man **210** (785 mg, 72 %) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **105** (1.01 g, 2.87 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (343 mg, 1.34 mmol) in gesättigter NaHCO₃-Lösung (60 ml).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284 nm (4.91).

IR (KBr): ν = 3406s, 2930m, 1737m, 1672m, 1634s, 1591s, 1568s, 1532m, 1470m, 1363m, 1270m, 1169m cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 8.47 (*d*, ³J_{H,H} = 8.71Hz, 4H, H-C(4,5)), 7.93 (*dd*, ³J_{H,H} = 8.71Hz, ³J_{H,H} = 7.33Hz, 4H, H-C(3,6)), 7.77 (*d*, ³J_{H,H} = 8.71Hz, 4H, H-C(1,8)), 7.54 (*dd*, ³J_{H,H} = 8.71Hz, ³J_{H,H} = 7.33Hz, 4H, H-C(2,7)), 4.15 – 4.10 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.98 (*s*, 4H, 2xCH₂(3')), 3.91 (*s*, 4H, 2xCH₂(2')), 3.41 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.29 – 3.24 (*m*, 4H, 2xCH₂(5')), 2.04 – 1.96 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.67 – 1.60 (*m*, 4H, 2xCH₂(4')), 1.55 – 1.48 (*m*, 4H, 2xCH₂(3')).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 169.4 (C=O), 167.1 (C=O), 159.1 (quart.), 136.3 (CH), 124.9 (CH), 119.5 (CH), 57.5 (CH₂(3')), 56.3 (CH₂(2')), 52.9 (CH₂(1')), 50.2 (CH₂(1')), 40.4 (CH₂(5')), 30.3 (CH₂), 29.7 (CH₂), 25.1 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 408 (100%) [MH₂]²⁺, 815 (35%) [MH]⁺.

7.7.1.5 2-((2-([6-(9-Acridinylamino)hexyl]amino)-2-oxoethyl){2-([6-(9-acridinylamino)hexyl]amino)-2-oxoethyl}(carboxymethyl) amino]ethyl)amino)-essigsäure (**211**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **208** erhält man **211** (740 mg, 66 %) als orange-gelben Feststoff durch Umsetzung von **106** (1.0 g, 2.73 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (341 mg, 1.33 mmol) in gesättigter NaHCO₃-Lösung (50 ml).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284 nm (4.81).

IR (KBr): ν = 3416 s , 2935 s , 1636 s , 1591 s , 1536 s , 1473 m , 1399 m , 1341 m , 1273 m , 1171 w , 1146 w , 1036 w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.36 (d , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 4H, H-C(4,5)), 7.79 (dd , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 4H, H-C(3,6)), 7.67 (d , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 4H, H-C(1,8)), 7.39 (dd , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 4H, H-C(2,7)), 3.99 – 3.96 (m , 4H, 2xCH₂(1')), 3.24 (s , 4H, 2xCH₂(3')), 3.24 – 3.20 (m , 4H, 2xCH₂(6')), 3.21 (s , 4H, 2xCH₂(2')), 2.81 (s , 4H, 2xCH₂(1')), 1.95 – 1.86 (m , 4H, 2xCH₂(2')), 1.59 – 1.51 (m , 4H, 2xCH₂(5')), 1.48 – 1.37 (m , 8H, 4xCH₂(3',4')).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 178.5 (C=O), 174.3 (C=O), 158.3 (quart.), 141.7 (quart.), 135.5 (CH), 126.4 (CH), 124.4 (CH), 120.2 (CH), 113.8 (quart.), 61.5 (CH₂(3')), 60.7 (CH₂(2')), 55.4 (CH₂(1')), 50.1 (CH₂(1')), 39.7 (CH₂(6')), 30.6 (CH₂), 30.1 (CH₂), 27.4 (CH₂), 27.2 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 422 (16%) [MH₂]²⁺, 843 (100%) [MH]⁺.

7.7.1.6 2-((2-([7-(9-Acridinylamino)heptyl]amino)-2-oxoethyl){2-([7-(9-acridinylamino)heptyl]amino)-2-oxoethyl}(carboxymethyl) amino)ethyl)amino)-essigsäure (**212**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **208** erhält man **212** (380 mg, 46 %) als dunklen, gelben Feststoff durch Umsetzung von **107** (800 mg, 2.11 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (243 mg, 0.95 mmol) in gesättigter NaHCO₃-Lösung (40 ml).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284 nm (4.78).

IR (KBr): ν = 3424 s , 2927 s , 2853 m , 1643 s , 1591 s , 1471 m , 1406 m , 1329 m , 1273 m , 1170 w , 1125 w , 1036 w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.36 (d , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 4H, H-C(4,5)), 7.79 – 7.71 (m , 8H, H-C(3,6), H-C(1,8)), 7.40 (ddd , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 1.66Hz, 4H, H-C(2,7)), 3.98 – 3.94 (m , 4H, 2xCH₂(1')), 3.19 (s , 4H, 2xCH₂(3')), 3.18 – 3.15 (m , 4H, 2xCH₂(7')), 3.15 (s , 4H, 2xCH₂(2')), 2.73 (s , 4H, 2xCH₂(1')), 1.90 – 1.83 (m , 4H, 2xCH₂(2')), 1.50 – 1.27 (m , 16H, 8xCH₂(3',4',5',6')).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 178.6$ (C=O), 174.0 (C=O), 157.7 (quart.), 143.5 (quart.), 134.8 (CH), 126.1 (CH), 124.2 (CH), 121.9 (CH), 114.5 (quart.), 61.2 ($\text{CH}_2(3'')$), 60.3 ($\text{CH}_2(2'')$), 54.9 ($\text{CH}_2(1'')$), 50.6 ($\text{CH}_2(1')$), 40.0 ($\text{CH}_2(7')$), 30.7 (CH_2), 30.2 (CH_2), 29.7 (CH_2), 27.60 (CH_2), 27.59 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 437 (9%) $[\text{MH}_2]^{2+}$, 448 (11%) $[\text{MNa}]^{2+}$, 455 (25%) $[\text{MHK}]^{2+}$, 871 (100%) $[\text{MH}]^+$, 893 (16%) $[\text{MNa}]^+$, 909 (12%) $[\text{MK}]^+$.

7.7.1.7 2-((2-([8-(9-Acridinylamino)octyl]amino)-2-oxoethyl){2-((2-([8-(9-acridinylamino)octyl]amino)-2-oxoethyl)(carboxymethyl) amino)ethyl} amino)-essigsäure (**213**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **207** erhält man **213** (271 mg, 44 %) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **108** (600 mg, 1.52 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (175 mg, 0.68 mmol) in DMF (35 ml).

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 284nm (4.89).

IR (KBr): $\nu = 3431_s$, 2928 m , 2854 m , 1635 s , 1590 s , 1472 m , 1397 w , 1340 w , 1272 w , 1170 w , 1036 w cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.48$ (d , $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 4H, H-C(4,5)), 7.95 (dd , $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 4H, H-C(3,6)), 7.80 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 4H, H-C(1,8)), 7.55 (dd , $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 4H, H-C(2,7)), 4.15 – 4.12 (m , 4H, 2x $\text{CH}_2(1')$), 3.68 (s , 4H, 2x $\text{CH}_2(3'')$), 3.63 (s , 4H, 2x $\text{CH}_2(2'')$), 3.21 – 3.18 (m , 4H, 2x $\text{CH}_2(8')$), 3.17 (s , 4H, 2x $\text{CH}_2(1'')$), 1.98 – 1.95 (m , 4H, 2x $\text{CH}_2(2')$), 1.48 – 1.32 (m , 8H, 4x $\text{CH}_2(3',7')$), 1.30 – 1.27 (m , 12H, 6x $\text{CH}_2(4',5',6')$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 172.3$ (C=O), 169.9 (C=O), 159.3 (quart.), 136.2 (CH), 119.5 (CH), 100.8 (CH), 58.0 ($\text{CH}_2(3'')$), 56.7 ($\text{CH}_2(2'')$), 53.1 ($\text{CH}_2(1'')$), 50.4 ($\text{CH}_2(1')$), 40.4 ($\text{CH}_2(8')$), 30.6 (CH_2), 30.2 (CH_2), 30.1 (CH_2), 27.8 (CH_2), 27.7 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 450 (24%) $[\text{MH}_2]^{2+}$, 462 (14%) $[\text{MNa}]^{2+}$, 469 (15%) $[\text{MHK}]^{2+}$, 899 (100%) $[\text{MH}]^+$, 921 (16%) $[\text{MNa}]^+$, 937 (9%) $[\text{MK}]^+$.

7.7.1.8 2-((2-([9-(9-Acridinylamino)nonyl]amino)-2-oxoethyl){2-[(2-([9-(9-acridinylamino)nonyl]amino)-2-oxoethyl)(carboxymethyl) amino]ethyl} amino)-essigsäure (**214**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **207** erhält man **214** (383 mg, 36 %) als gelben Feststoff durch Umsetzung von **109** (1.0 g, 2.5 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (295 mg, 1.15 mmol) in DMF (50 ml).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 283nm (4.95).

IR (KBr): ν = 3426s, 2930s, 2855m, 1736m, 1633s, 1592s, 1570s, 1536m, 1470m, 1365w, 1272m, 1171w, 1037w cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.45 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 4H, H-C(4,5)), 7.89 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 4H, H-C(3,6)), 7.79 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, 4H, H-C(1,8)), 7.51 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.72Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.47Hz, 4H, H-C(2,7)), 4.12 – 4.08 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 4.01 (*s*, 4H, 2xCH₂(3')), 3.94 (*s*, 4H, 2xCH₂(2')), 3.45 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.22 – 3.19 (*m*, 4H, 2xCH₂(9')), 2.00 – 1.91 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.55 – 1.24 (*m*, 24H, 12xCH₂(3',4',5',6',7',8')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ = 170.9 (C=O), 168.4 (C=O), 159.1 (quart.), 136.2 (CH), 124.8 (CH), 119.5 (CH), 57.7 (CH₂(3')), 55.8 (CH₂(2')), 53.2 (CH₂(1')), 50.4 (CH₂(1')), 40.6 (CH₂(9')), 30.6 (CH₂), 30.5 (CH₂), 30.23 (CH₂), 30.18 (CH₂), 28.0 (CH₂), 27.8 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 464 (27%) [MH_2]²⁺, 476 (17%) [MHN_a]²⁺, 483 (100%) [MHK]²⁺, 927 (66%) [MH]⁺, 949 (10%) [MNa]⁺, 965 (17%) [MK]⁺.

7.7.1.9 2-((2-([10-(9-Acridinylamino)decyl]amino)-2-oxoethyl){2-[(2-([10-(9-acridinylamino)decyl]amino)-2-oxoethyl)(carboxymethyl) amino]ethyl} amino)-essigsäure (**215**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **207** erhält man **215** (437 mg, 43 %) als roten Feststoff durch Umsetzung von **110** (1.0 g, 2.37 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (273 mg, 1.06 mmol) in DMF (70 ml).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284nm (4.96).

IR (KBr): ν = 3423s, 2925s, 2851s, 1648s, 1590s, 1560s, 1522m, 1473m, 1405m, 1334m, 1259m, 1125w, 1024w cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.32$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 4H, H-C(4,5)), 7.85 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 4H, H-C(1,8)), 7.72 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 4H, H-C(3,6)), 7.36 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 4H, H-C(2,7)), 3.92 – 3.89 (*m*, 4H, $2\times\text{CH}_2(1')$), 3.18 – 3.12 (*m*, 4H, $2\times\text{CH}_2(10')$), 3.16 (*s*, 4H, $2\times\text{CH}_2(3'')$), 3.10 (*s*, 4H, $2\times\text{CH}_2(2'')$), 2.65 (*s*, 4H, $2\times\text{CH}_2(1'')$), 1.84 – 1.75 (*m*, 4H, $2\times\text{CH}_2(2')$), 1.49 – 1.41 (*m*, 4H, $2\times\text{CH}_2(9')$), 1.36 – 1.13 (*m*, 24H, $12\times\text{CH}_2(3',4',5',6',7',8')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 178.6$ (C=O), 173.2 (C=O), 155.4 (quart.), 147.3 (quart.), 132.6 (CH), 125.8 (CH), 125.2 (CH), 123.6 (CH), 116.0 (quart.), 60.6 ($\text{CH}_2(3'')$), 59.5 ($\text{CH}_2(2'')$), 53.8 ($\text{CH}_2(1'')$), 50.8 ($\text{CH}_2(1')$), 40.4 ($\text{CH}_2(10')$), 31.6 (CH_2), 30.6 (CH_2), 30.45 (CH_2), 30.44 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.2 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.8 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 478 (38%) $[\text{MH}_2]^{2+}$, 490 (58%) $[\text{MHN a}]^{2+}$, 955 (100%) $[\text{MH}]^+$, 977 (42%) $[\text{MNa}]^+$.

7.7.1.10 2-((2-([12-(9-Acridinylamino)dodecyl]amino)-2-oxoethyl){2-([12-(9-acridinylamino)dodecyl]amino)-2-oxoethyl}(carboxy methyl)amino)ethyl}amino)-essigsäure (**216**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **207** erhält man **216** (349 mg, 48 %) als dunklen, gelben Feststoff durch Umsetzung von **111** (700 mg, 1.55 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (184 mg, 0.72 mmol) in DMF (30 ml).

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 284nm (4.99).

IR (KBr): $\nu = 3430s$, 2924*m*, 2852*s*, 1723*m*, 1635*s*, 1590*s*, 1535*m*, 1470*m*, 1363*m*, 1272*m*, 1170*m*, 1035*w* cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.48$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 4H, H-C(4,5)), 7.95 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 4H, H-C(3,6)), 7.81 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 4H, H-C(1,8)), 7.56 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.47\text{Hz}$, 4H, H-C(2,7)), 4.16 – 4.12 (*m*, 4H, $2\times\text{CH}_2(1')$), 3.69 (*s*, 4H, $2\times\text{CH}_2(3'')$), 3.65 (*s*, 4H, $2\times\text{CH}_2(2'')$), 3.23 – 3.18 (*m*, 4H, $2\times\text{CH}_2(12')$), 3.18 (*s*, 4H, $2\times\text{CH}_2(1'')$), 2.01 – 1.93 (*m*, 4H, $2\times\text{CH}_2(2')$), 1.52 – 1.42 (*m*, 8H, $4\times\text{CH}_2(3',11')$), 1.40 – 1.21 (*m*, 28H, $14\times\text{CH}_2(4',5',6',7',8',9',10')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 172.3$ (C=O), 169.8 (C=O), 159.4 (quart.), 136.3 (CH), 119.6 (CH), 58.0 ($\text{CH}_2(3'')$), 56.6 ($\text{CH}_2(2'')$), 53.1 ($\text{CH}_2(1'')$), 50.5 ($\text{CH}_2(1')$), 40.5

(CH₂(12')), 30.63 (CH₂), 30.60 (CH₂), 30.55 (CH₂), 30.51 (CH₂), 30.39 (CH₂), 30.36 (CH₂), 30.2 (CH₂), 28.1 (CH₂), 27.8 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 µl/min, N₂, Methanol): 506 (100%) [MH₂]²⁺, 525 (30%) [MHNa]²⁺, 1011 (23%) [MH]⁺.

7.7.2 Synthesen der 2-methoxy-substituierten EDTA-Bisinterkalatoren

7.7.2.1 2-((2-([2-(9-{2-Methoxyacridinyl}amino)ethyl]amino)-2-oxoethyl){2-([2-(9-{2-methoxyacridinyl}amino)ethyl]amino)-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl)amino)-essigsäure (**217**)

Verbindung **120** (481 mg, 1.42 mmol) wird in DMF (10 ml) und TEA (3 ml) gelöst und 10 min bei RT gerührt. Es wird EDTA-Dianhydrid (163 mg, 0.64 mmol) zugegeben und weitere 12 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von Aceton (30 ml) wird das Rohprodukt ausgefällt und abfiltriert. Um nicht reagiertes Anhydrid zu zerstören, wird anschließend in MeOH (15 ml) und konz. HCl (0.5 ml) aufgenommen und 10 min bei RT gerührt. Durch darauffolgende Säulenchromatographie (Kieselgel, MeOH / AcCN / NH₃, 70/25/5) wird **217** (80 mg, 16%) als amorpher Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 280 nm (4.70).

IR (KBr): ν = 3396_s, 2949_s, 1736_s, 1676_s, 1630_s, 1591_s, 1567_s, 1532_m, 1499_m, 1478_m, 1423_m, 1246_s, 1171_m, 1027_m cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ = 7.49 (*d*, ³J_{H,H} = 8.55Hz, 2H, 2xH-C(8)), 7.31 (*dd*, ³J_{H,H} = 8.55Hz, ³J_{H,H} = 6.73Hz, 2H, 2xH-C(7)), 6.96 (*dd*, ³J_{H,H} = 8.55Hz, ³J_{H,H} = 6.73Hz, 2H, 2xH-C(6)), 6.88 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.16Hz, ⁴J_{H,H} = 2.18Hz, 2H, 2xH-C(3)), 6.79 (*d*, ³J_{H,H} = 8.55Hz, 2H, 2xH-C(5)), 6.76 (*d*, ³J_{H,H} = 9.16Hz, 2H, 2xH-C(4)), 6.38 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.18Hz, 2H, 2xH-C(1)), 3.86 (*s*, 4H, 2xCH₂(2')), 3.78 (*s*, 4H, 2xCH₂(3')), 3.54 – 3.50 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.46 (*s*, 6H, 2xOCH₃), 3.39 – 3.35 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 3.28 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 171.5 (C=O), 170.6 (C=O), 154.9 (quart.), 153.6 (quart.), 137.4 (quart.), 134.5 (CH), 132.7 (quart.), 126.0 (CH), 124.0 (CH), 119.6 (CH), 119.4 (CH), 118.0 (CH), 111.8 (quart.), 110.0 (quart.), 101.5 (CH), 56.4 (CH₂(3')), 55.9 (OCH₃), 55.4 (CH₂(2')), 51.8 (CH₂(1')), 49.0 (CH₂(1')), 39.6 (CH₂(2')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 µl/min, N₂, Methanol): 791 (100%) [MH]⁺.

7.7.2.2 2-((2-([3-(9-{2-Methoxyacridinyl}amino)propyl]amino)-2-oxoethyl){2-[(2-([3-(9-{2-methoxyacridinyl}amino)propyl]amino)-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl}amino)-essigsäure (**218**)

Abweichend von der allgemeinen Vorschrift für **217** wurde **218** (380 mg, 73%) nach der Umsetzung von **121** (500 mg, 1.41 mmol) und EDTA-Dianhydrid (163 mg, 0.64 mmol) direkt durch Ausfällen mit Aceton aus der Reaktionslösung als amorpher oranger Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 277 nm (4.67).

IR (KBr): ν = 3417 s , 2941 s , 2677 m , 1736 m , 1630 s , 1592 s , 1566 s , 1535 m , 1500 m , 1478 m , 1398 m , 1246 s , 1170 m , 1028 m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.32 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72 Hz, 2H, 2xH-C(8)), 7.99 (*s*, 2H, 2xH-C(1)), 7.79 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72 Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 6.85 Hz, 2H, 2xH-C(7)), 7.66 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72 Hz, 2H, 2xH-C(5)), 7.62 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.33 Hz, 2H, 2xH-C(4)), 7.46 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.33 Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.49 Hz, 2H, 2xH-C(3)), 7.42 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.72 Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 6.85 Hz, 2H, 2xH-C(6)), 4.16 – 4.11 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 4.04 (*s*, 4H, 2xCH₂(2')), 4.03 (*s*, 4H, 2xCH₂(3')), 3.92 (*s*, 6H, 2xOCH₃), 3.48 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.48 – 3.42 (*m*, 4H, 2xCH₂(3')), 2.19 – 2.13 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 170.6 (C=O), 169.2 (C=O), 157.6 (quart.), 157.1 (quart.), 140.4 (quart.), 135.5 (CH), 132.2 (quart.), 128.3 (CH), 126.6 (CH), 124.7 (CH), 121.3 (CH), 119.7 (CH), 114.8 (quart.), 112.6 (quart.), 103.7 (CH), 57.5 (CH₂(3')), 57.0 (OCH₃), 56.1 (CH₂(2')), 53.1 (CH₂(1')), 47.1 (CH₂(1')), 37.7 (CH₂(3')), 31.0 (CH₂(2')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 410 (100%) [MH₂]²⁺, 819 (42%) [MH]⁺.

7.7.2.3 2-((2-([4-(9-{2-Methoxyacridinyl}amino)butyl]amino)-2-oxoethyl){2-[(2-([4-(9-{2-methoxyacridinyl}amino)butyl]amino)-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl}amino)-essigsäure (**219**)

Analog der Versuchsvorschrift von **217** wurde **219** (90 mg, 17%) durch Umsetzung von **122** (500 mg, 1.36 mmol) und EDTA-Dianhydrid (156 mg, 0.61 mmol) als amorpher oranger Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 279 nm (4.83).

IR (KBr): $\nu = 3423s, 2933m, 1634s, 1590s, 1501m, 1401m, 1331w, 1245m, 1115m, 1029w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.10$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 7.05 – 7.00 (*m*, 2H, 2xH-C(7)), 6.68 – 6.63 (*m*, 2H, 2xH-C(6)), 6.53 – 6.47 (*m*, 4H, 4xH-C(4,5)), 6.43 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(3)), 6.05 (*s*, 2H, 2xH-C(1)), 3.80 (*s*, 4H, 2xCH₂(2'')), 3.76 (*s*, 4H, 2xCH₂(3'')), 3.28 (*s*, 4H, 2xCH₂(1'')), 3.10 (*s*, 6H, 2xOCH₃), 3.04 – 2.99 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 2.96 – 2.90 (*m*, 4H, 2xCH₂(4')), 1.31 – 1.17 (*m*, 8H, 4xCH₂(2',3')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): $\delta = 170.0$ (C=O), 167.3 (C=O), 154.6 (quart.), 153.6 (quart.), 137.3 (quart.), 134.4 (CH), 132.1 (quart.), 126.1 (CH), 123.8 (CH), 119.4 (CH), 118.0 (CH), 111.5 (quart.), 108.4 (quart.), 102.4 (CH), 56.9 (CH₂(3'')), 55.9 (OCH₃), 55.7 (CH₂(2'')), 52.2 (CH₂(1'')), 47.8 (CH₂(1')), 39.2 (CH₂(4')), 27.2 (CH₂), 25.8 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 443 (80%) [MHK]²⁺, 845 (22%) [MH]⁺, 885 (100%) [MK]⁺.

7.7.2.4 2-((2-([5-(9-{2-Methoxyacridinyl}amino)pentyl]amino)-2-oxoethyl){2-([5-(9-{2-methoxyacridinyl}amino)pentyl]amino)-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl)amino)-essigsäure (**220**)

Analog der Versuchsvorschrift von **217** wurde **220** (141 mg, 27%) durch Umsetzung von **123** (500 mg, 1.31 mmol) und EDTA-Dianhydrid (151 mg, 0.59 mmol) als amorpher oranger Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 279 nm (4.64).

IR (KBr): $\nu = 3405s, 1590s, 1401s, 1329m, 1245m, 1114s \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6 / TFA*): $\delta = 8.41$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.30\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 7.87 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.30\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(5)), 7.84 – 7.77 (*m*, 4H, 4xH-C(1,7)), 7.78 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.16\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(4)), 7.62 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.16\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.18\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(3)), 7.47 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.30\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.73\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(6)), 4.06 – 4.00 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.91 (*s*, 6H, 2xOCH₃), 3.86

*Es wurden saure Bedingungen benötigt, um Autoprotonierungen und Aggregationen zurückzudrängen. Daher wurden die Proben in DMSO-D_6 gelöst und mit einem Tropfen TFA oder D_2SO_4 angesäuert. D_2SO_4 erwies sich als geeigneter, da durch sie keine weiteren $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale im Spektrum auftraten.

(*s*, 4H, 2xCH₂(2'')), 3.74 (*s*, 4H, 2xCH₂(3'')), 3.25 (*s*, 4H, 2xCH₂(1'')), 3.13 – 3.07 (*m*, 4H, 2xCH₂(5')), 1.92 – 1.84 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.50 – 1.43 (*m*, 4H, 2xCH₂(4')), 1.42 – 1.35 (*m*, 4H, 2xCH₂(3')).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-D₆ / D₂SO₄): δ = 169.3 (C=O), 168.5 (C=O), 165.5 (quart.), 156.0 (quart.), 155.6 (quart.), 138.5 (quart.), 134.4 (CH), 126.9 (CH), 123.2 (CH), 120.6 (CH), 118.8 (CH), 118.6 (CH), 102.0 (CH), 56.2 (OCH₃), 55.6 (CH₂(3'')), 54.5 (CH₂(2'')), 50.7 (CH₂(1'')), 48.7 (CH₂(1')), 38.7 (CH₂(5')), 28.9 (CH₂), 28.5 (CH₂), 23.7 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 458 (100%) [MHK]²⁺, 913 (9%) [MK]⁺.

7.7.2.5 2-((2-{{6-(9-{{2-Methoxyacridinyl}}amino)hexyl}amino}-2-oxoethyl){2-{{6-(9-{{2-methoxyacridinyl}}amino)hexyl}amino}-2-oxoethyl} (carboxymethyl)amino] ethyl)amino)-essigsäure (**221**)

Analog der Versuchsvorschrift von **217** wurde **221** (97 mg, 17%) durch Umsetzung von **124** (500 mg, 1.26 mmol) und EDTA-Dianhydrid (162 mg, 0.63 mmol) als amorpher oranger Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 279 nm (4.84).

IR (KBr): ν = 3252_s, 2930_s, 1634_s, 1589_s, 1501_s, 1400_s, 1329_m, 1243_s, 1169_m, 1113_s, 1028_s cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆ / D₂SO₄): δ = 8.41 (*d*, ³J_{H,H} = 8.79Hz, 2H, 2xH-C(8)), 7.84 – 7.77 (*m*, 10H, 10xH-C(1,4,5,6,7)), 7.62 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.22Hz, ⁴J_{H,H} = 2.20Hz, 2H, 2xH-C(3)), 4.06 – 4.00 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 4.03 (*s*, 4H, 2xCH₂(2'')), 3.91 (*s*, 6H, 2xOCH₃), 3.90 (*s*, 4H, 2xCH₂(3'')), 3.48 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.09 – 3.03 (*m*, 4H, 2xCH₂(6')), 1.90 – 1.81 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.44 – 1.24 (*m*, 12H, 6xCH₂(3',4',5')).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-D₆ / D₂SO₄): δ = 168.6 (C=O), 165.4 (C=O), 156.2 (quart.), 156.1 (quart.), 155.8 (quart.), 134.6 (CH), 127.1 (CH), 123.1 (CH), 120.8 (CH), 120.7 (CH), 118.9 (CH), 118.8 (CH), 56.3 (OCH₃), 55.5 (CH₂(3'')), 54.3 (CH₂(2'')), 50.5 (CH₂(1'')), 48.6 (CH₂(1')), 39.0 (CH₂(6')), 29.2 (CH₂), 28.8 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.0 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 472 (100%) [MHK]²⁺, 941 (10%) [MK]⁺.

7.7.2.6 2-((2-([7-(9-{2-Methoxyacridinyl}amino)heptyl]amino)-2-oxoethyl){2-([7-(9-{2-methoxyacridinyl}amino)heptyl]amino)-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl)amino)-essigsäure (**222**)

Analog der Versuchsvorschrift von **217** wurde **222** (163 mg, 34%) durch Umsetzung von **125** (500 mg, 1.22 mmol) und EDTA-Dianhydrid (132 mg, 0.52 mmol) als amorpher oranger Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 280 nm (4.82).

IR (KBr): ν = 3243_s, 2927_s, 1633_s, 1589_s, 1501_m, 1401_s, 1329_m, 1243_s, 1114_s, 1028_m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆ / D₂SO₄): δ = 8.41 (*d*, ³J_{H,H} = 8.79Hz, 2H, 2xH-C(8)), 7.91 – 7.78 (*m*, 6H, 6xH-C(1,5,7)), 7.78 (*d*, ³J_{H,H} = 9.13Hz, 2H, 2xH-C(4)), 7.62 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.13Hz, ⁴J_{H,H} = 2.20Hz, 2H, 2xH-C(3)), 7.48 – 7.43 (*m*, 2H, 2xH-C(6)), 4.08 – 4.00 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.91 (*s*, 6H, 2xOCH₃), 3.88 (*s*, 4H, 2xCH₂(2')), 3.76 (*s*, 4H, 2xCH₂(3')), 3.27 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.09 – 3.03 (*m*, 4H, 2xCH₂(7')), 1.90 – 1.82 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.43 – 1.19 (*m*, 16H, 8xCH₂(3',4',5',6')).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-D₆ / TFA): δ = 170.6 (C=O), 170.3 (C=O), 156.5 (quart.), 155.9 (quart.), 135.1 (CH), 127.5 (CH), 124.0 (CH), 121.2 (CH), 120.7 (CH), 119.4 (CH), 56.8 (OCH₃), 56.5 (CH₂(3')), 55.1 (CH₂(2')), 51.8 (CH₂(1')), 49.5 (CH₂(1')), 39.5 (CH₂(7')), 30.1 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.2 (CH₂), 27.12 (CH₂), 26.05 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 485 (100%) [MHK]²⁺, 969 (8%) [MK]⁺.

7.7.2.7 2-((2-([8-(9-{2-Methoxyacridinyl}amino)octyl]amino)-2-oxoethyl){2-([8-(9-{2-methoxyacridinyl}amino)octyl]amino)-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl)amino)-essigsäure (**223**)

Analog der Versuchsvorschrift von **217** wurde **223** (160 mg, 32%) durch Umsetzung von **126** (500 mg, 1.18 mmol) und EDTA-Dianhydrid (135 mg, 0.53 mmol) als amorpher oranger Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 280 nm (4.62).

IR (KBr): ν = 3424_s, 2929_m, 2854_m, 1634_s, 1590_s, 1502_s, 1403_m, 1331_w, 1246_m, 1170_w, 1115_m, 1062_m cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6 / D_2SO_4): $\delta = 8.42$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.79\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 7.92 – 7.84 (*m*, 6H, 6xH-C(1,5,7)), 7.84 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.13\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(4)), 7.62 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.13\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(3)), 7.49 – 7.44 (*m*, 2H, 2xH-C(6)), 4.08 – 4.01 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 4.06 (*s*, 4H, 2xCH₂(2')), 3.94 (*s*, 4H, 2xCH₂(3')), 3.91 (*s*, 6H, 2xOCH₃), 3.51 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.07 – 3.02 (*m*, 4H, 2xCH₂(8')), 1.88 – 1.80 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.39 – 1.16 (*m*, 20H, 10xCH₂(3',4',5',6',7')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- D_6 / D_2SO_4): $\delta = 169.2$ (C=O), 168.2 (C=O), 165.0 (quart.), 156.0 (quart.), 155.6 (quart.), 134.5 (CH), 126.9 (CH), 123.2 (CH), 120.7 (CH), 120.6 (CH), 118.8 (CH), 118.7 (CH), 56.2 (OCH₃), 55.5 (CH₂(3')), 54.5 (CH₂(2')), 50.5 (CH₂(1')), 48.6 (CH₂(1')), 38.9 (CH₂(10')), 29.2 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.7 (2xCH₂), 26.4 (CH₂), 26.3 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 499 (100%) [MHK]²⁺, 997 (8%) [MK]⁺.

7.7.2.8 2-((2-([10-(9-{2-Methoxyacridinyl}amino)decyl]amino)-2-oxoethyl){2-([10-(9-{2-methoxyacridinyl}amino)decyl]amino)-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl)amino)-essigsäure (**224**)

Abweichend von der allgemeinen Vorschrift für **217** fiel **224** (90 mg, 18%) nach der Umsetzung von **121** (500 mg, 1.11 mmol) und EDTA-Dianhydrid (128 mg, 0.50 mmol) direkt aus der Reaktionslösung aus, und konnte als amorpher oranger Feststoff erhalten werden.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 280 nm (4.80).

IR (KBr): $\nu = 3237m$, 2925s, 1631s, 1590s, 1532s, 1458s, 1363m, 1276s, 1244s, 1168m, 1028m cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.44$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 7.97 (*s*, 2H, 2xH-C(1)), 7.90 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(7)), 7.80 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(5)), 7.77 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.33\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(4)), 7.62 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.33\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(3)), 7.51 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(6)), 4.15 – 4.10 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.99 (*s*, 6H, 2xOCH₃), 3.80 (*s*, 4H, 2xCH₂(2')), 3.77 (*s*, 4H, 2xCH₂(3')), 3.25 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.23 – 3.17 (*m*, 4H, 2xCH₂(10')), 2.02 – 1.92 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.53 – 1.22 (*m*, 28H, 14xCH₂(3',4',5',6',7',8',9')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 172.2$ (C=O), 169.8 (C=O), 158.1 (quart.), 157.9 (quart.), 140.8 (quart.), 135.7 (CH), 132.0 (quart.), 128.4 (CH), 126.8 (CH), 124.6 (CH), 121.5 (CH),

119.7 (CH), 113.0 (quart.), 111.3 (quart.), 104.1 (CH), 58.0 (CH₂(3'')), 56.8 (OCH₃), 56.5 (CH₂(2'')), 53.2 (CH₂(1'')), 50.3 (CH₂(1')), 40.6 (CH₂(10')), 30.9 (CH₂), 30.4 (2xCH₂), 30.29 (CH₂), 30.27 (CH₂), 30.1 (CH₂), 28.0 (CH₂), 27.8 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 µl/min, N₂, Methanol): 509 (100%) [MH₂]²⁺, 527 (22%) [MHK]²⁺, 1015 (38%) [MH]⁺, 1053 (7%) [MK]⁺.

7.7.3 Synthesen der 2-trifluormethoxy-substituierten EDTA-Bisinterkalatoren

7.7.3.1 2-((2-([2-(9-{2-Trifluormethoxyacridinyl}amino)ethyl]amino)-2-oxoethyl){2-([2-(9-{2-trifluormethoxyacridinyl}amino)ethyl]amino)-2-oxoethyl}(carboxymethyl) amino)ethyl)amino)-essigsäure (**225**)^[217]

Verbindung **136** (304 mg, 0.77 mmol) wird in DMF (10 ml) und TEA (3 ml) gelöst und 10 min bei RT gerührt. Es wird EDTA-Dianhydrid (99 mg, 0.39 mmol) zugegeben und weitere 12 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von Aceton (10 ml) und Hexan (40 ml) wird das Rohprodukt ausgefällt und abfiltriert. Um nicht reagiertes Anhydrid zu zerstören, wird anschließend in MeOH (15 ml) und konz. HCl (0.5 ml) aufgenommen und 10 min bei RT gerührt. Durch darauffolgende Säulenchromatographie (Kieselgel, MeOH / AcCN / NH₃, 70/25/5) wird **225** (80 mg, 23%) als amorpher Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 280 nm (4.91).

IR (KBr): ν = 3266 m , 1590 s , 1479 m , 1435 m , 1403 m , 1332 m , 1255 s , 1216 s , 1160 s cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆ / D₂SO₄^{*}): δ = 8.51 (s , 2H, 2xH-C(1)), 8.50 (d , ³J_{H,H} = 8.64Hz, 2H, 2xH-C(8)), 8.00 – 7.95 (m , 6H, 6xH-C(3,4,7)), 7.83 (d , ³J_{H,H} = 8.64Hz, 2H, 2xH-C(5)), 7.53 – 7.49 (m , 2H, 2xH-C(6)), 4.16 – 4.13 (m , 4H, 2xCH₂(1')), 3.87 (s , 4H, 2xCH₂(2'')), 3.79 (s , 4H, 2xCH₂(3'')), 3.66 – 3.61 (m , 4H, 2xCH₂(2')), 3.25 (s , 4H, 2xCH₂(1')).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-D₆ / D₂SO₄): δ = 169.7 (C=O), 168.48 (C=O), 168.44 (quart.), 157.5 (quart.), 157.4 (quart.), 143.7 (quart.), 139.5 (quart.), 138.2 (quart.), 135.7 (CH), 129.0

* Es wurden saure Bedingungen benötigt, um Autoprotonierungen und Aggregationen zurückzudrängen. Daher wurden die Proben in DMSO-D₆ gelöst und mit einem Tropfen TFA oder D₂SO₄ angesäuert. D₂SO₄ erwies sich als geeigneter, da durch sie keine weiteren ¹³C-NMR-Signale im Spektrum auftraten.

(CH), 124.6 (CH), 121.44 (CH), 121.35 (CH), 120.2 (*q*, $^1J_{C,F} = 257\text{Hz}$, OCF₃), 118.8 (CH), 118.7 (CH), 109.7 (quart.), 55.3 (CH₂(3')), 54.2 (CH₂(2')), 50.8 (CH₂(1')), 48.6 (CH₂(1')), 38.2 (CH₂(2')).

¹⁹F-NMR (188 MHz, DMSO-D₆): $\delta = -57.7$ (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 469 (100%) [MHK]²⁺, 899 (14%) [MH]⁺, 837 (27%) [MK]⁺.

7.7.3.2 2-((2-([3-(9-{2-Trifluormethoxyacridinyl}amino)propyl]amino)-2-oxoethyl){2-([3-(9-{2-trifluormethoxyacridinyl}amino)propyl]amino)-2-oxoethyl}(carboxymethyl)amino]ethyl)amino)-essigsäure (**226**)

Analog der Versuchsvorschrift von **225** wurde **226** (220 mg, 43%) durch Umsetzung von **137** (500 mg, 1.23 mmol) und EDTA-Dianhydrid (141 mg, 0.55 mmol) als amorpher oranger Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 280 nm (4.68).

IR (KBr): $\nu = 3281s, 1652s, 1574s, 1404m, 1258s, 1117m \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆ / D₂SO₄): $\delta = 8.50 - 8.42$ (*m*, 2H, 2xH-C(8)), 8.43 (*s*, 2H, 2xH-C(1)), 8.04 – 7.93 (*m*, 6H, 6xH-C(3,4,7)), 7.85 (*d*, $^3J_{H,H} = 8.92\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(5)), 7.55 – 7.49 (*m*, 2H, 2xH-C(6)), 4.12 – 4.06 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.91 (*s*, 4H, 2xCH₂(2')), 3.81 (*s*, 4H, 2xCH₂(3')), 3.32 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.26 – 3.21 (*m*, 4H, 2xCH₂(3')), 2.08 – 2.02 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-D₆ / D₂SO₄): $\delta = 172.3$ (C=O), 169.8 (C=O), 169.3 (quart.), 166.8 (quart.), 157.6 (quart.), 157.5 (quart.), 135.6 (quart.), 138.2 (quart.), 129.0 (CH), 123.9 (CH), 121.4 (CH), 121.3 (CH), 120.2 (*q*, $^1J_{C,F} = 258\text{Hz}$, OCF₃), 118.8 (CH), 118.7 (CH), 55.4 (CH₂(3')), 54.4 (CH₂(2')), 50.7 (CH₂(1')), 46.7 (CH₂(1')), 36.3 (CH₂(3')), 28.7 (CH₂(2')).

¹⁹F-NMR (188 MHz, DMSO-D₆): $\delta = -57.7$ (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 483 (100%) [MHK]²⁺, 927 (10%) [MH]⁺, 965 (50%) [MK]⁺.

7.7.3.3 2-((2-{{4-(9-{{2-Trifluormethoxyacridinyl}}amino)butyl}amino}-2-oxoethyl){2-{{2-{{4-(9-{{2-trifluormethoxyacridinyl}}amino)butyl}amino}-2-oxoethyl}(carboxymethyl)amino}ethyl}amino)-essigsäure (**227**)

Analog der Versuchsvorschrift von **225** wurde **227** (60 mg, 12%) durch Umsetzung von **138** (480 mg, 1.14 mmol) und EDTA-Dianhydrid (131 mg, 0.51 mmol) als amorpher oranger Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 281 nm (4.99).

IR (KBr): ν = 3261 m , 2929 m , 1652 s , 1566 s , 1478 m , 1395 m , 1256 s , 1217 s , 1160 s cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆ / D₂SO₄): δ = 8.50 – 8.45 (m , 2H, 2xH-C(8)), 8.05 – 7.90 (m , 8H, 8xH-C(1,3,4,7)), 7.87 (d , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.73Hz, 2H, 2xH-C(5)), 7.55 – 7.50 (m , 2H, 2xH-C(6)), 4.09 – 4.04 (m , 4H, 2xCH₂(1')), 4.07 (s , 4H, 2xCH₂(2')), 3.95 (s , 4H, 2xCH₂(3')), 3.55 (s , 4H, 2xCH₂(1')), 3.16 – 3.11 (m , 4H, 2xCH₂(4')), 1.92 – 1.85 (m , 4H, 2xCH₂(2')), 1.56 – 1.50 (m , 4H, 2xCH₂(3')).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-D₆ / D₂SO₄): δ = 170.6 (C=O), 168.2 (C=O), 165.1 (quart.), 158.1 (quart.), 157.6 (quart.), 143.8 (quart.), 139.5 (quart.), 138.2 (quart.), 129.5 (CH), 124.9 (CH), 124.8 (CH), 121.9 (CH), 121.5 (CH), 120.3 (q , ¹ $J_{\text{C,F}}$ = 257Hz, OCF₃), 119.2 (CH), 118.9 (CH), 111.8 (quart.), 111.6 (quart.), 55.5 (CH₂(3')), 54.3 (CH₂(2')), 50.3 (CH₂(1')), 48.6 (CH₂(1')), 38.5 (CH₂(4')), 26.3 (CH₂), 26.1 (CH₂).

¹⁹F-NMR (188 MHz, DMSO-D₆): δ = -57.7 (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 497 (100%) [MHK]²⁺, 955 (4%) [MH]⁺, 993 (15%) [MK]⁺.

7.7.3.4 2-((2-{{5-(9-{{2-Trifluormethoxyacridinyl}}amino)pentyl}amino}-2-oxoethyl){2-{{2-{{5-(9-{{2-trifluormethoxyacridinyl}}amino)pentyl}amino}-2-oxoethyl}(carboxymethyl)amino}ethyl}amino)-essigsäure (**228**)

Analog der Versuchsvorschrift von **225** wurde **228** (80 mg, 16%) durch Umsetzung von **139** (500 mg, 1.15 mmol) und EDTA-Dianhydrid (132 mg, 0.52 mmol) als amorpher oranger Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 284 nm (5.01).

IR (KBr): $\nu = 3406m, 2933m, 1565s, 1523m, 1478m, 1436m, 1397m, 1330w, 1257s, 1217s, 1160m \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- D_6 / D_2SO_4): $\delta = 8.69 - 8.40$ (*br m*, 4H, 4xH-C(1,8)), 8.01 – 7.95 (*m*, 6H, 6xH-C(3,4,7)), 7.87 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.94\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(5)), 7.56 – 7.51 (*m*, 2H, 2xH-C(6)), 4.09 (*s*, 4H, 2xCH₂(2')), 4.06 – 4.01 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.97 (*s*, 4H, 2xCH₂(3')), 3.56 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.13 – 3.08 (*m*, 4H, 2xCH₂(5')), 1.91 – 1.84 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.51 – 1.43 (*m*, 4H, 2xCH₂(4')), 1.42 – 1.34 (*m*, 4H, 2xCH₂(3')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- D_6 / D_2SO_4): $\delta = 169.1$ (C=O), 168.2 (C=O), 165.0 (quart.), 157.6 (quart.), 157.5 (quart.), 143.8 (quart.), 139.5 (quart.), 135.7 (CH), 129.1 (CH), 124.8 (CH), 121.53 (CH), 121.43 (CH), 120.4 (*q*, $^1J_{\text{C,F}} = 257\text{Hz}$, OCF₃), 118.96 (CH), 118.85 (CH), 111.8 (quart.), 111.6 (quart.), 55.5 (CH₂(3')), 54.3 (CH₂(2')), 50.3 (CH₂(1')), 49.0 (CH₂(1')), 38.7 (CH₂(5')), 28.5 (2xCH₂), 23.7 (CH₂).

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, DMSO- D_6): $\delta = -57.7$ (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 511 (100%) [MHK]²⁺, 1021 (9%) [MK]⁺.

7.7.3.5 2-((2-{{6-(9-{{2-Trifluormethoxyacridinyl}}amino)hexyl}amino}-2-oxoethyl){2-[[2-{{6-(9-{{2-trifluormethoxyacridinyl}}amino)hexyl}amino}-2-oxoethyl](carboxymethyl)amino]ethyl}amino)-essigsäure (**229**)

Analog der Versuchsvorschrift von **225** wurde **229** (122 mg, 24%) durch Umsetzung von **140** (500 mg, 1.11 mmol) und EDTA-Dianhydrid (128 mg, 0.50 mmol) als amorpher oranger Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 283 nm (4.92).

IR (KBr): $\nu = 3423s, 2935m, 1647s, 1593s, 1485m, 1401m, 1364m, 1259s, 1208s, 1163s \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- D_6 / D_2SO_4): $\delta = 8.55 - 8.37$ (*br m*, 4H, 4xH-C(1,8)), 8.02 – 7.89 (*m*, 6H, 6xH-C(3,4,7)), 7.85 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.57\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(5)), 7.52 – 7.47 (*m*, 2H, 2xH-C(6)), 4.11 (*s*, 4H, 2xCH₂(2')), 4.04 – 3.96 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.99 (*s*, 4H, 2xCH₂(3')), 3.62 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.07 – 3.01 (*m*, 4H, 2xCH₂(6')), 1.86 – 1.79 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.42 – 1.23 (*m*, 12H, 6xCH₂(3',4',5')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- D_6 / D_2SO_4): $\delta = 168.0$ (C=O), 164.7 (C=O), 158.2 (quart.), 157.6 (quart.), 144.0 (quart.), 139.7 (quart.), 138.4 (quart.), 135.9 (CH), 129.3 (CH), 125.1

(CH), 121.73 (CH), 121.63 (CH), 120.6 (*q*, $^1J_{C,F} = 257\text{Hz}$, OCF₃), 119.15 (CH), 119.05 (CH), 112.0 (quart.), 111.8 (quart.), 55.7 (CH₂(3'')), 54.6 (CH₂(2'')), 50.4 (CH₂(1'')), 49.1 (CH₂(1')), 39.0 (CH₂(6')), 28.9 (2xCH₂), 26.31 (CH₂), 26.24 (CH₂).

¹⁹F-NMR (188 MHz, DMSO-D₆): $\delta = -57.8$ (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 525 (100%) [MHK]²⁺, 1049 (20%) [MK]⁺.

7.7.3.6 2-((2-([7-(9-{2-Trifluormethoxyacridinyl}amino)heptyl]amino)-2-oxoethyl){2-([7-(9-{2-trifluormethoxyacridinyl}amino)heptyl]amino)-2-oxoethyl}(carboxymethyl)amino)ethyl)amino)-essigsäure (**230**)

Analog der Versuchsvorschrift von **225** wurde **230** (63 mg, 13%) durch Umsetzung von **141** (500 mg, 1.08 mmol) und EDTA-Dianhydrid (124 mg, 0.48 mmol) als amorpher oranger Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 281 nm (5.03).

IR (KBr): $\nu = 3323s, 2936m, 1650s, 1593s, 1488m, 1399m, 1364m, 1260s, 1211s, 1160s \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆ / D₂SO₄): $\delta = 8.57 - 8.38$ (*br m*, 4H, 4xH-C(1,8)), 8.07 - 7.95 (*m*, 6H, 6xH-C(3,4,7)), 7.87 (*d*, $^3J_{H,H} = 8.75\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(5)), 7.57 - 7.51 (*m*, 2H, 2xH-C(6)), 4.09 - 4.02 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 4.07 (*s*, 4H, 2xCH₂(2'')), 3.94 (*s*, 4H, 2xCH₂(3'')), 3.53 (*s*, 4H, 2xCH₂(1'')), 3.09 - 3.03 (*m*, 4H, 2xCH₂(7')), 1.89 - 1.82 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.42 - 1.18 (*m*, 16H, 8xCH₂(3',4',5',6')).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-D₆ / D₂SO₄)*: $\delta = 168.2$ (C=O), 164.7 (C=O), 157.4 (quart.), 129.3 (2xCH), 121.0 (2xCH), 120.0 (CH), 119.15 (2xCH), 56.0 (CH₂(3'')), 55.0 (CH₂(2'')), 50.5 (CH₂(1'')), 49.0 (CH₂(1')), 40.3 (CH₂(7')), 28.7 (CH₂), 28.4 (2xCH₂), 26.2 (2xCH₂).

¹⁹F-NMR (188 MHz, CD₃OD / TFA): $\delta = -78.3$ (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 539 (40%) [MHK]²⁺, 1077 (100%) [MK]⁺.

* Da sich aus dem APT-Spektrum nicht alle Signale ablesen ließen, wurden mit Hilfe eines C-H-COSY weitere Signale bestimmt.

7.7.3.7 2-((2-{{8-(9-{{2-Trifluormethoxyacridinyl}}amino)octyl}amino}-2-oxoethyl){2-[[2-{{8-(9-{{2-trifluormethoxyacridinyl}}amino)octyl}amino}-2-oxoethyl](carboxymethyl)amino]ethyl}amino)-essigsäure (**231**)

Analog der Versuchsvorschrift von **225** wurde **231** (62 mg, 12%) durch Umsetzung von **142** (500 mg, 1.05 mmol) und EDTA-Dianhydrid (120 mg, 0.47 mmol) als amorpher oranger Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 280 nm (4.93).

IR (KBr): ν = 3260 m , 3077 m , 2930 s , 2856 m , 1648 s , 1592 s , 1478 m , 1399 m , 1362 m , 1330 w , 1258 s , 1216 s , 1162 s cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆ / D₂SO₄): δ = 8.51 – 8.40 (*br m*, 4H, 4xH-C(1,8)), 7.99 – 7.91 (*m*, 6H, 6xH-C(3,4,7)), 7.85 (*d*, ³J_{H,H} = 8.46Hz, 2H, 2xH-C(5)), 7.53 – 7.47 (*m*, 2H, 2xH-C(6)), 4.10 (*s*, 4H, 2xCH₂(2'')), 4.03 – 3.95 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.97 (*s*, 4H, 2xCH₂(3'')), 3.59 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.06 – 3.00 (*m*, 4H, 2xCH₂(8')), 1.86 – 1.77 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.38 – 1.15 (*m*, 20H, 10xCH₂(3',4',5',6',7')).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-D₆ / D₂SO₄): δ = 169.7 (C=O), 166.8 (C=O), 157.2 (2x quart.), 146.3 (quart.), 135.4 (CH), 128.7 (CH), 125.1 (CH), 121.1 (CH), 121.2 (CH), 120.6 (*q*, ¹J_{C,F} = 257Hz, OCF₃), 118.6 (CH), 118.5 (CH), 112.6 (2x quart.), 55.6 (CH₂(3'')), 54.1 (CH₂(2'')), 51.0 (CH₂(1')), 48.9 (CH₂(1')), 38.7 (CH₂(8')), 28.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.6 (2xCH₂), 26.3 (CH₂), 26.1 (CH₂).

¹⁹F-NMR (188 MHz, DMSO-D₆): δ = -57.8 (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 553 (100%) [MHK]²⁺, 1067 (18%) [MH]⁺.

7.7.3.8 2-((2-{{10-(9-{{2-Trifluormethoxyacridinyl}}amino)decyl}amino}-2-oxoethyl){2-[[2-{{10-(9-{{2-trifluormethoxyacridinyl}}amino)decyl}amino}-2-oxoethyl](carboxymethyl)amino]ethyl}amino)-essigsäure (**232**)

Analog der Versuchsvorschrift für **225** wurde **232** (45 mg, 8%) durch Umsetzung von **144** (500 mg, 1.11mmol) und EDTA-Dianhydrid (128 mg, 0.50 mmol) als amorpher oranger Feststoff erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 280 nm (4.86).

IR (KBr): $\nu = 3390s, 2940m, 1645s, 1590s, 1495m, 1401m, 1374m, 1260s, 1218s, 1165s \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- D_6 / D_2SO_4): $\delta = 8.50 - 8.41$ (*br m*, 4H, 4xH-C(1,8)), 8.01 – 7.85 (*m*, 6H, 6xH-C(3,4,7)), 7.84 – 7.45 (*m*, 4H, 4xH-C(5,6)), 4.11 (*s*, 4H, 2xCH₂(2'')), 4.13 – 4.05 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.95 (*s*, 4H, 2xCH₂(3'')), 3.59 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.16 – 3.10 (*m*, 4H, 2xCH₂(10')), 1.90 – 1.81 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.38 – 1.15 (*m*, 24H, 14xCH₂(3',4',5',6',7',8',9')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- D_6 / D_2SO_4): $\delta = 170.0$ (C=O), 167.8 (C=O), 158.2 (quart.), 147.3 (quart.), 135.5 (CH), 129.0 (2 xCH), 125.1 (CH), 122.1 (CH), 121.2 (CH), 120.6 (*q*, $^1J_{\text{C,F}} = 257\text{Hz}$, OCF₃), 119.6 (CH), 119.5 (CH), 112.6 (2x quart.), 55.7 (CH₂(3'')), 53.2 (CH₂(2'')), 51.1 (CH₂(1')), 49.2 (CH₂(1')), 38.7 (CH₂(10')), 28.9 (CH₂), 28.7 (2xCH₂), 28.5 (2xCH₂), 26.2 (2xCH₂), 26.1 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 581 (100%) [MHK]²⁺, 1161 (18%) [MK]⁺.

7.7.4 Synthesen der 6-chlor-2-methoxy-substituierten EDTA-Bisinterkalatoren

7.7.4.1 2-((2-([2-(9-{6-Chlor-2-methoxyacridinyl}amino)ethyl]amino)-2-oxoethyl){2-([2-([2-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)ethyl]amino)-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl]amino)-essigsäure (**233**)

Verbindung **155** (500 mg, 1.34 mmol) wird in DMF (50 ml) und TEA (3 ml) gelöst. Nach 30 min wird EDTA-Dianhydrid (154 mg, 0.60 mmol) zugegeben und 15 h gerührt. Anschließend wird Aceton (10 ml) zugegeben und der entstandene Feststoff abgesaugt. Nach Waschen mit MeOH (50 ml) und Trocknen im Vakuum wird **233** (140 mg, 27%) als oranger Feststoff erhalten.

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 295 \text{ nm} (4.86)$.

IR (KBr): $\nu = 3415s, 2940m, 1735m, 1630s, 1594m, 1500m, 1475m, 1391m, 1249s, 1171s, 1091m, 1029w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.44$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 7.69 (*s*, 2H, 2xH-C(1)), 7.62 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(4)), 7.61 (*s*, 2H, 2xH-C(5)), 7.54 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(3)), 7.38 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(7)), 4.27 – 4.23 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.98 (*s*, 6H, 2xOCH₃), 3.78 – 3.74 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 3.67 (*s*, 4H, 2xCH₂(2'')), 3.56 (*s*, 4H, 2xCH₂(3'')), 3.09 (*s*, 4H, 2xCH₂(1'')).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): $\delta=173.3$ (C=O), 173.1 (C=O), 158.1 (quart.), 141.8 (quart.), 128.6 (CH), 125.4 (CH), 121.3 (CH), 118.4 (CH), 111.3 (quart.), 58.3 ($\text{CH}_2(3'')$), 57.4 ($\text{CH}_2(2'')$), 57.0 (OCH_3), 53.7 ($\text{CH}_2(1'')$), 48.0 ($\text{CH}_2(1')$), 40.7 ($\text{CH}_2(2')$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 431 (42%) $[\text{MH}_2]^{2+}$, 859 (79%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 861 (100%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 863 (23%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.7.4.2 2-((2-([3-(9-{6-Chlor-2-methoxyacridinyl} amino)propyl] amino)-2-oxoethyl){2-([2-([3-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl} amino)propyl] amino)-2-oxoethyl) (carboxymethyl)amino]ethyl) amino)-essigsäure (**234**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **233** erhält man **234** (425 mg, 52%) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **156** (800 mg, 2.06 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (237 mg, 0.93 mmol) in DMF (35 ml).

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 298 nm (4.90).

IR (KBr): $\nu=3424s$, 2935 m , 1629 s , 1588 s , 1500 m , 1474 m , 1395 m , 1247 m , 1170 m , 1090 m , 1029 w cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.31$ (d , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 7.62 – 7.60 (m , 4H, 4xH-C(1,5)), 7.60 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(4)), 7.48 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(3)), 7.36 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(7)), 4.15 – 4.10 (m , 4H, 2x $\text{CH}_2(1')$), 3.91 (s , 6H, 2x OCH_3), 3.77 (s , 4H, 2x $\text{CH}_2(2'')$), 3.71 (s , 4H, 2x $\text{CH}_2(3'')$), 3.48 – 3.44 (m , 4H, 2x $\text{CH}_2(3')$), 3.23 (s , 4H, 2x $\text{CH}_2(1'')$), 2.18 – 2.13 (m , 4H, 2x $\text{CH}_2(2')$).

^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD): $\delta=172.8$ (C=O), 171.3 (C=O), 157.4 (quart.), 141.8 (quart.), 128.6 (CH), 125.3 (CH), 121.5 (CH), 118.5 (CH), 58.2 ($\text{CH}_2(3'')$), 57.3 ($\text{CH}_2(2'')$), 56.9 (OCH_3), 53.5 ($\text{CH}_2(1'')$), 47.1 ($\text{CH}_2(1')$), 37.4 ($\text{CH}_2(3')$), 30.9 ($\text{CH}_2(2')$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 445 (92%) $[\text{MH}_2]^{2+}$, 464 (71%) $[\text{MHK}]^{2+}$, 471 (38%) $[\text{MNaK}]^{2+}$, 887 (85%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 889 (100%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 891 (22%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$, 909 (10%) $[\text{MNa}]^+$, 925 (20%) $[\text{MK}]^+$.

7.7.4.3 2-((2-{{4-(9-{{6-Chlor-2-methoxyacridinyl}} amino)butyl}amino}-2-oxoethyl){2-{{2-{{4-(9-{{6-chlor-2-methoxyacridinyl}} amino) butyl}amino}-2-oxoethyl}(carboxymethyl)amino}ethyl}amino)-essigsäure (**235**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **233** erhält man **235** (412 mg, 40%) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **157** (1.00 g, 2.5 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (287 mg, 1.12 mmol) in DMF (60 ml).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 295 nm (5.02).

IR (KBr): ν = 3423_s, 2936_m, 1735_m, 1628_s, 1590_s, 1499_m, 1467_m, 1396_m, 1247_s, 1171_m, 1092_m, 1030_w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.38 (*d*, ³J_{H,H} = 9.23 Hz, 2H, 2xH-C(8)), 7.76 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.59 Hz, 2H, 2xH-C(1)), 7.70 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.08 Hz, 2H, 2xH-C(5)), 7.68 (*d*, ³J_{H,H} = 9.23 Hz, 2H, 2xH-C(4)), 7.59 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.23 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.59 Hz, 2H, 2xH-C(3)), 7.42 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.23 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.08 Hz, 2H, 2xH-C(7)), 4.14 – 4.09 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.97 (*s*, 6H, 2xOCH₃), 3.93 (*s*, 4H, 2xCH₂(2')), 3.88 (*s*, 4H, 2xCH₂(3')), 3.36 – 3.31 (*m*, 4H, 2xCH₂(4')), 3.33 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')), 2.08 – 2.00 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 2.08 – 2.00 (*m*, 4H, 2xCH₂(3')).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 171.6 (C=O), 169.5 (C=O), 158.2 (quart.), 157.9 (quart.), 141.9 (quart.), 141.5 (quart.), 135.8 (quart.), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 125.2 (CH), 121.4 (CH), 118.5 (CH), 115.5 (quart.), 111.3 (quart.), 104.3 (CH), 57.6 (CH₂(3')), 57.0 (OCH₃), 55.8 (CH₂(2')), 53.2 (CH₂(1')), 50.0 (CH₂(1')), 39.9 (CH₂(4')), 28.2 (CH₂), 27.6 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 459 (22%) [MH₂]²⁺, 478 (78%) [MHK]²⁺, 486 (40%) [MNaK]²⁺, 915 (82%) [M(³⁵Cl)(³⁵Cl)H]⁺, 917 (100%) [M(³⁷Cl)(³⁵Cl)H]⁺, 919 (20%) [M(³⁷Cl)(³⁷Cl)H]⁺, 937 (10%) [MNa]⁺, 953 (30%) [MK]⁺.

7.7.4.4 2-((2-{{5-(9-{{6-Chlor-2-methoxyacridinyl}} amino)pentyl}amino}-2-oxoethyl){2-{{2-{{5-(9-{{6-chlor-2-methoxyacridinyl}} amino)pentyl}amino}-2-oxoethyl}(carboxymethyl)amino}ethyl}amino)-essigsäure (**236**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **233** erhält man **236** (280 mg, 55%) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **158** (500 mg, 1.20 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (139 mg, 0.54 mmol) in DMF (50 ml).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 298 nm (4.94).

IR (KBr): $\nu = 3387s, 2934s, 1724w, 1631s, 1590s, 1501s, 1470m, 1396m, 1358m, 1273m, 1245s, 1170m, 1092m, 1029w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.40$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 7.78 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(1)), 7.73 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(5)), 7.70 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(4)), 7.60 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(3)), 7.45 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(7)), 4.12 – 4.07 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1')$), 3.98 (*s*, 6H, 2x OCH_3), 3.93 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(2')$), 3.86 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(3')$), 3.34 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1')$), 3.30 – 3.26 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(5')$), 2.05 – 1.97 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(2')$), 1.67 – 1.63 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(4')$), 1.56 – 1.49 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(3')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 172.4$ (C=O), 170.1 (C=O), 157.8 (quart.), 141.8 (quart.), 128.5 (CH), 125.0 (CH), 121.4 (CH), 118.4 (CH), 58.2 ($\text{CH}_2(3')$), 56.84 (OCH_3), 56.80 ($\text{CH}_2(2')$), 53.2 ($\text{CH}_2(1')$), 50.3 ($\text{CH}_2(1')$), 40.0 ($\text{CH}_2(5')$), 30.4 (CH_2), 29.9 (CH_2), 25.1 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 473 (32%) $[\text{MH}_2]^{2+}$, 492 (100%) $[\text{MHK}]^{2+}$, 500 (34%) $[\text{MNaK}]^{2+}$, 943 (42%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 945 (62%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 947 (16%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$, 965 (12%) $[\text{MNa}]^+$, 981 (30%) $[\text{MK}]^+$.

7.7.4.5 2-((2-([6-(9-{6-Chlor-2-methoxyacridinyl}amino)hexyl]amino)-2-oxoethyl){2-([6-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)hexyl]amino)-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl)amino)-essigsäure (**237**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **233** erhält man **237** (980 mg, 64%) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **159** (1.50 g, 3.5 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (405 mg, 1.58 mmol) in DMF (30 ml) und TEA (5ml).

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 295 nm (4.98).

IR (KBr): $\nu = 3426s, 2931s, 1729m, 1628s, 1589s, 1565s, 1499m, 1467m, 1395m, 1362m, 1246s, 1170w, 1092m, 1030w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.38$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 7.76 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(1)), 7.73 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(5)), 7.70 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(4)), 7.57 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(3)), 7.43 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(7)), 4.12 – 4.06 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1')$), 3.97 (*s*, 6H, 2x OCH_3), 3.88

(*s*, 4H, 2xCH₂(2'')), 3.82 (*s*, 4H, 2xCH₂(3'')), 3.29 (*s*, 4H, 2xCH₂(1'')), 3.26 – 3.21 (*m*, 4H, 2xCH₂(6')), 2.03 – 1.94 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.62 – 1.54 (*m*, 4H, 2xCH₂(5')), 1.53 – 1.41 (*m*, 8H, 4xCH₂(3',4')).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ=171.7 (C=O), 169.3 (C=O), 157.4 (quart.), 141.7 (quart.), 128.6 (CH), 125.1 (CH), 121.4 (CH), 118.5 (CH), 57.8 (CH₂(3'')), 57.0 (OCH₃), 55.8 (CH₂(2'')), 53.3 (CH₂(1'')), 50.2 (CH₂(1')), 40.3 (CH₂(6')), 30.8 (CH₂), 30.1 (CH₂), 27.5 (CH₂), 27.4 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 487 (25%) [MH₂]²⁺, 506 (56%) [MHK]²⁺, 514 (31%) [MNaK]²⁺, 971 (100%) [M(³⁵Cl)(³⁵Cl)H]⁺, 973 (90%) [M(³⁷Cl)(³⁵Cl)H]⁺, 975 (20%) [M(³⁷Cl)(³⁷Cl)H]⁺, 993 (10%) [MNa]⁺, 1009 (30%) [MK]⁺.

7.7.4.6 2-((2-([7-(9-{6-Chlor-2-methoxyacridinyl}amino)heptyl]amino)-2-oxoethyl){2-([7-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)heptyl]amino)-2-oxoethyl}(carboxymethyl)amino)ethyl}amino)-essigsäure (**238**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **233** erhält man **238** (290 mg, 52%) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **160** (500 mg, 1.13 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (144 mg, 0.68 mmol) in DMF (10 ml) und TEA (3 ml).

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 296 nm (4.91).

IR (KBr): ν= 3424_s, 3238_s, 2931_s, 2856_s, 1736_m, 1675_s, 1627_s, 1587_s, 1564_s, 1499_s, 1466_m, 1395_m, 1360_m, 1268_m, 1245_s, 1170_m, 1090_m, 1029_m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.39 (*d*, ³J_{H,H} = 9.23Hz, 2H, 2xH-C(8)), 7.77 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.59Hz, 2H, 2xH-C(1)), 7.74 (*d*, ⁴J_{H,H} = 2.08Hz, 2H, 2xH-C(5)), 7.71 (*d*, ³J_{H,H} = 9.23Hz, 2H, 2xH-C(4)), 7.57 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.23Hz, ⁴J_{H,H} = 2.59Hz, 2H, 2xH-C(3)), 7.42 (*dd*, ³J_{H,H} = 9.23Hz, ⁴J_{H,H} = 2.08Hz, 2H, 2xH-C(7)), 4.12 – 4.06 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 4.05 (*s*, 4H, 2xCH₂(2'')), 3.98 (*s*, 6H, 2xOCH₃), 3.98 (*s*, 4H, 2xCH₂(3'')), 3.51 (*s*, 4H, 2xCH₂(1'')), 3.25 – 3.20 (*m*, 4H, 2xCH₂(7')), 2.03 – 1.94 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.57 – 1.34 (*m*, 16H, 8xCH₂(3',4',5',6')).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ=168.5 (C=O), 166.0 (C=O), 156.6 (quart.), 156.1 (quart.), 140.3 (quart.), 139.8 (quart.), 134.3 (quart.), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 123.7 (CH), 120.0 (CH), 117.8 (CH), 113.9 (quart.), 109.8 (quart.), 102.9 (CH), 56.3 (CH₂(3'')), 55.7 (OCH₃),

54.6 (CH₂(2'')), 51.7 (CH₂(1'')), 49.0 (CH₂(1')), 39.3 (CH₂(7')), 29.5 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.6 (CH₂), 26.5 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 µl/min, N₂, Methanol): 501 (21%) [MH₂]²⁺, 520 (87%) [MHK]²⁺, 528 (22%) [MNaK]²⁺, 1000 (100%) [M(³⁵Cl)(³⁵Cl)H]⁺, 1002 (83%) [M(³⁷Cl)(³⁵Cl)H]⁺, 1004 (22%) [M(³⁷Cl)(³⁷Cl)H]⁺, 1022 (9%) [MNa]⁺, 1038 (28%) [MK]⁺.

7.7.4.7 2-((2-([8-(9-{6-Chlor-2-methoxyacridinyl}amino)octyl]amino)-2-oxoethyl){2-([2-([8-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)octyl]amino)-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl}amino)-essigsäure (**239**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **233** erhält man **239** (320 mg, 45 %) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **161** (700 mg, 1.53 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (176 mg, 0.69 mmol) in DMF (35 ml).

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 295 nm (4.98).

IR (KBr): ν = 3246 m , 3077 m , 2931 s , 2856 m , 1630 s , 1588 s , 1501 m , 1468 m , 1396 m , 1361 m , 1270 m , 1247 s , 1171 m , 1092 m , 1031 m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.42 (d , ³J_{H,H} = 9.23Hz, 2H, 2xH-C(8)), 7.80 (d , ⁴J_{H,H} = 2.59Hz, 2H, 2xH-C(1)), 7.77 (d , ⁴J_{H,H} = 2.08Hz, 2H, 2xH-C(5)), 7.74 (d , ³J_{H,H} = 9.23Hz, 2H, 2xH-C(4)), 7.63 (dd , ³J_{H,H} = 9.23Hz, ⁴J_{H,H} = 2.59Hz, 2H, 2xH-C(3)), 7.47 (dd , ³J_{H,H} = 9.23Hz, ⁴J_{H,H} = 2.08Hz, 2H, 2xH-C(7)), 4.14 – 4.08 (m , 4H, 2xCH₂(1')), 3.99 (s , 6H, 2xOCH₃), 3.69 (s , 4H, 2xCH₂(2'')), 3.65 (s , 4H, 2xCH₂(3'')), 3.21 – 3.16 (m , 4H, 2xCH₂(8')), 3.18 (s , 4H, 2xCH₂(1'')), 2.00 – 1.92 (m , 4H, 2xCH₂(2')), 1.52 – 1.25 (m , 20H, 10xCH₂(3',4',5',6',7')).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 172.5 (C=O), 170.0 (C=O), 158.0 (quart.), 141.9 (quart.), 128.7 (CH), 125.1 (CH), 121.5 (CH), 118.6 (CH), 58.0 (CH₂(3'')), 56.8 (OCH₃), 56.7 (CH₂(2'')), 53.1 (CH₂(1'')), 50.4 (CH₂(1')), 40.4 (CH₂(10')), 30.7 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.1 (CH₂), 30.0 (CH₂), 27.74 (CH₂), 27.67 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 µl/min, N₂, Methanol): 515 (32%) [MH₂]²⁺, 534 (100%) [MHK]²⁺, 1028 (25%) [M(³⁵Cl)(³⁵Cl)H]⁺, 1030 (9%) [M(³⁷Cl)(³⁵Cl)H]⁺, 1050 (7%) [MNa]⁺, 1066 (42%) [MK]⁺.

7.7.4.8 2-((2-([9-(9-{6-Chlor-2-methoxyacridinyl}amino)nonyl]amino)-2-oxoethyl){2-([9-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)nonyl]amino)-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl)amino)-essigsäure (**240**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **233** erhält man **240** (630 mg, 63%) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **162** (1.00 g, 2.1 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (244 mg, 0.95 mmol) in DMF (50 ml).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 298 nm (4.96).

IR (KBr): ν = 3423_s, 2927_s, 2853_s, 1727_m, 1628_s, 1586_s, 1500_s, 1466_s, 1360_m, 1246_s, 1170_m, 1091_m, 1030_m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.39 (*d*, ³J_{H,H} = 9.23 Hz, 2H, 2xH-C(8)), 7.77 – 7.75 (*m*, 4H, 4xH-C(1,5)), 7.73 (*d*, ³J_{H,H} = 9.23 Hz, 2H, 2xH-C(4)), 7.58 (*d*, ³J_{H,H} = 9.23 Hz, 2H, 2xH-C(3)), 7.43 (*d*, ³J_{H,H} = 9.23 Hz, 2H, 2xH-C(7)), 4.11 – 4.06 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.98 (*s*, 6H, 2xOCH₃), 3.76 (*s*, 4H, 2xCH₂(2')), 3.75 (*s*, 4H, 2xCH₂(3')), 3.24 (*s*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.21 – 3.17 (*m*, 4H, 2xCH₂(9')), 2.00 – 1.92 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.52 – 1.24 (*m*, 24H, 12xCH₂(3',4',5',6',7',8')).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 172.1 (C=O), 169.6 (C=O), 157.9 (quart.), 141.9 (quart.), 128.7 (CH), 125.1 (CH), 121.5 (CH), 118.6 (CH), 57.9 (CH₂(3')), 56.9 (OCH₃), 56.3 (CH₂(2')), 53.2 (CH₂(1')), 50.4 (CH₂(1')), 40.5 (CH₂(10')), 30.7 (CH₂), 30.4 (CH₂), 30.27 (CH₂), 30.26 (CH₂), 30.2 (CH₂), 27.9 (CH₂), 27.7 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 534 (18%) [MHK]²⁺, 558 (100%) [MH₂*(NaCl)]²⁺, 1056 (95%) [M(³⁷Cl)(³⁵Cl)H]⁺, 1094 (7%) [MK]⁺, 1112 [M(³⁵Cl)(³⁵Cl)H*(NaCl)]⁺, 1116 (9%) [M(³⁷Cl)(³⁵Cl)H*(NaCl)]⁺.

7.7.4.9 2-((2-([10-(9-{6-Chlor-2-methoxyacridinyl}amino)decyl]amino)-2-oxoethyl){2-([10-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)decyl]amino)-2-oxoethyl)(carboxymethyl)amino]ethyl)amino)-essigsäure (**241**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **233** erhält man **241** (1.20 g, 74%) als gelben Feststoff durch Umsetzung von **163** (1.50 g, 3.1 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (384 mg, 1.50 mmol) in DMF (30 ml) und TEA (5 ml).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 295 nm (4.90).

IR (KBr): $\nu = 3440s, 2929s, 2854s, 1733m, 1628s, 1589s, 1565m, 1500m, 1467m, 1394m, 1362m, 1269m, 1248m, 1171w, 1120w, 1093w, 1031w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.38$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 7.77 – 7.74 (*m*, 4H, 4xH-C(1,5)), 7.72 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(4)), 7.56 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(3)), 7.42 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(7)), 4.12 – 4.06 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1')$), 4.03 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(2')$), 3.97 (*s*, 6H, 2x OCH_3), 3.96 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(3')$), 3.49 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1')$), 3.24 – 3.19 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(10')$), 2.01 – 1.93 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(2')$), 1.55 – 1.24 (*m*, 28H, 7x $\text{CH}_2(3',4',5',6',7',8',9')$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 170.0$ (C=O), 167.5 (C=O), 157.9 (quart.), 141.8 (quart.), 128.7 (CH), 125.1 (CH), 121.5 (CH), 118.5 (CH), 57.6 ($\text{CH}_2(3')$), 57.0 (OCH_3), 56.1 ($\text{CH}_2(2')$), 53.0 ($\text{CH}_2(1')$), 50.4 ($\text{CH}_2(1')$), 40.8 ($\text{CH}_2(10')$), 30.8 (CH_2), 30.5 (2x CH_2), 30.33 (CH_2), 30.25 (2x CH_2), 28.0 (CH_2), 27.9 (CH_2).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 543 (100%) $[\text{MH}_2]^{2+}$, 563 (33%) $[\text{MHK}]^{2+}$, 570 (27%) $[\text{MNaK}]^{2+}$, 1084 (50%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 1086 (98%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 1088 (20%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$, 1121 (10%) $[\text{MK}]^+$.

7.7.4.10 2-((2-([12-(9-{6-Chlor-2-methoxyacridinyl}amino)dodecyl]amino)-2-oxoethyl){2-([12-(9-{6-chlor-2-methoxyacridinyl}amino)dodecyl]amino)-2-oxoethyl}(carboxymethyl)amino)ethyl}amino)-essigsäure (**242**)

Analog zur Versuchsvorschrift von **233** erhält man **242** (1.04 g, 46%) als orangen Feststoff durch Umsetzung von **164** (2.06 g, 4.0 mmol) mit EDTA-Dianhydrid (512 mg, 2.00 mmol) in DMF (50 ml) und TEA (5 ml).

UV (Methanol, 0.1% TFA): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 295 nm (4.92).

IR (KBr): $\nu = 3416s, 2926s, 2853s, 1742m, 1672m, 1628s, 1589s, 1563s, 1500m, 1467m, 1384m, 1361m, 1248s, 1171m, 1091m, 1031m \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.41$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 7.79 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(1)), 7.77 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(5)), 7.74 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(4)), 7.60 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.59\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(3)), 7.44 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(7)), 4.13 – 4.08 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1')$), 4.05 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(2')$), 3.99 (*s*, 6H, 2x OCH_3), 3.98 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(3')$), 3.51 (*s*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1')$), 3.25 – 3.20 (*m*, 4H,

2xCH₂(12')), 2.01 – 1.93 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.56 – 1.22 (*m*, 36H, 18xCH₂(3',4',5',6',7',8',9',10',11')).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ=170.3 (C=O), 167.9 (C=O), 158.1 (quart.), 157.8 (quart.), 141.8 (quart.), 130.2 (quart.), 128.6 (CH), 125.0 (CH), 121.4 (CH), 118.5 (CH), 116.1 (CH), 111.3 (quart.), 57.6 (CH₂(3')), 56.9 (OCH₃), 56.0 (CH₂(2')), 53.1 (CH₂(1')), 50.4 (CH₂(1')), 40.8 (CH₂(10')), 30.79 (CH₂), 30.68 (2xCH₂), 30.61 (2xCH₂), 30.57 (CH₂), 30.42 (CH₂), 30.26 (CH₂), 28.1 (CH₂), 27.8 (CH₂).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μl/min, N₂, Methanol): 381 (45%) [MH₃]³⁺, 393 (24%) [MKH₂]³⁺, 571 (100%) [MH₂]²⁺, 590 (28%) [MHK]²⁺, 1140 (29%) [M(³⁵Cl)(³⁵Cl)H]⁺, 1142 (48%) [M(³⁷Cl)(³⁵Cl)H]⁺, 1144 (14%) [M(³⁷Cl)(³⁷Cl)H]⁺, 1177 (10%) [MK]⁺.

7.8 Synthesen von antiprionen-aktiven Verbindungen

7.8.1 Synthesen der Quinacrinderivate (Grundstruktur C)

7.8.1.1 9- $\{N$ -[5-(Diethylamino)pentan-2-yl] $\}$ aminoacridin (**243**)

Eine Mischung aus 9-Chloracridin (**63**) (2.00 g, 9.4 mmol) und Phenol (10 g, 0.1 mol) wird 0.5 h bei 90 °C gerührt. Die homogene, tiefrote Lösung wird mit N^1,N^1 -Diethyl-1,4-diaminopentan (1.78 g, 11.3 mmol) versetzt, 0.5 h bei 105 °C gerührt und anschließend abgekühlt. Nach der Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (Kieselgel, MeOH/EE/NH₃ 1:6) wird **243** (1.83 g, 57%) als orangefarbenes Öl erhalten.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 280 nm (4.74).

IR (Film): ν = 3060 m , 2968 s , 2808 m , 1615 s , 1558 s , 1520 s , 1488 s , 1422 s , 1366 m , 1259 s , 1213 m , 1133 m , 1022 w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.09 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.70Hz, 2H, 2xH-C(1,8)), 8.08 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.70Hz, 2H, 2xH-C(4,5)), 7.67 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.70Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 6.63Hz, 2H, 2xH-C(2,7)), 7.38 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.70Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 6.63Hz, 2H, 2xH-C(3,6)), 4.78 (*br s*, 1H, NH), 4.21 – 4.13 (*m*, 1H, H-C(2')), 2.43 (*q*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.04Hz, 4H, 2xCH₂(Et)), 2.38 – 2.33 (*m*, 2H, CH₂(5')), 1.76 – 1.51 (*m*, 4H, 2xCH₂(3',4')), 1.30 – 1.28 (*m*, 3H, CH₃(1')), 0.93 (*t*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.04Hz, 6H, 2xCH₃(Et)).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 150.9 (quart.), 149.5 (quart.), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 123.4 (CH), 122.6 (CH), 118.1 (quart.), 56.1 (CH(2')), 52.7 (CH₂(5')), 46.8 (CH₂(Et)), 37.0 (CH₂(4')), 23.9 (CH₂(3')), 22.2 (CH₃(1')), 11.5 (CH₃(Et)).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 169 (100%) [MH₂]²⁺, 336 (78%) [MH]⁺.

7.8.1.2 9- $\{N$ -[5-(Diethylamino)pentan-2-yl] $\}$ amino-2-methoxyacridin (**244**)

Analog zur Vorschrift für **243** erhält man **244** (1.47 g, 49%) als orangefarbenes Öl aus **69** (2.00 g, 8.2 mmol) und N^1,N^1 -Diethyl-1,4-diaminopentan (1.56 g, 9.8 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 279 nm (4.75).

IR (Film): $\nu = 3301m, 3061w, 2967s, 2870m, 2805m, 1922w, 1633s, 1562s, 1524m, 1487s, 1469s, 1434s, 1368s, 1282m, 1266s, 1232s, 1130s, 1104m, 1032s \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.09$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 8.04 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 8.03 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.53\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.63 (*ddd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.63\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.24\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.40 (*ddd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.63\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.24\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 7.40 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.53\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.26 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 4.40 – 4.34 (*br m*, 1H, NH), 4.07 – 3.98 (*m*, 1H, H-C(2')), 3.95 (*s*, 3H, OMe), 2.43 (*q*, $^3J_{\text{H,H}} = 7.04\text{Hz}$, 4H, 2xCH₂(Et)), 2.38 – 2.33 (*m*, 2H, CH₂(5')), 1.72 – 1.52 (*m*, 4H, 2xCH₂(3',4')), 1.27 – 1.24 (*m*, 3H, CH₃(1')), 0.93 (*t*, $^3J_{\text{H,H}} = 7.04\text{Hz}$, 6H, 2xCH₃(Et)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.9$ (quart.), 148.9 (quart.), 147.9 (quart.), 146.4 (quart.), 131.6 (CH), 130.0 (CH), 128.8 (CH), 124.2 (CH), 124.1 (CH), 122.0 (CH), 119.3 (quart.), 119.2 (quart.), 99.4 (CH), 55.7 (CH(2')), 55.5 (OCH₃), 52.8 (CH₂(5')), 46.8 (CH₂(Et)), 36.9 (CH₂(4')), 24.0 (CH₂(3')), 22.2 (CH₃(1')), 11.5 (CH₃(Et)).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 184 (29%) [MH₂]²⁺, 366 (100%) [MH]⁺.

7.8.1.3 9-*N*-[5-(Diethylamino)pentan-2-yl]amino-2-(trifluormethoxy)acridin (**245**)

Analog zur Vorschrift für **243** erhält man **245** (400 mg, 57%) als orangefarbenes Öl aus **71** (500 mg, 1.68 mmol) und *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,4-diaminopentan (300 mg, 1.85 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol).

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 282 nm (4.67).

IR (Film): $\nu = 3244s, 2969s, 1633m, 1603m, 1563s, 1494s, 1456s, 1384m, 1258s, 1219s, 1166s \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.14 - 8.02$ (*m*, 3H, 3xH-C(4,5,8)), 7.92 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 7.70 (*ddd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.24\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.53 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.49\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.43 (*ddd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.24\text{Hz}$, 1H, H-C(6)), 4.80 – 4.76 (*br m*, 1H, NH), 4.15 – 4.05 (*m*, 1H, H-C(2')), 2.42 (*q*, $^3J_{\text{H,H}} = 7.04\text{Hz}$, 4H, 2xCH₂(Et)), 2.39 – 2.35 (*m*, 2H, CH₂(5')), 1.80 – 1.50 (*m*, 4H, 2xCH₂(3',4')), 1.27 – 1.23 (*m*, 3H, CH₃(1')), 0.93 (*t*, $^3J_{\text{H,H}} = 7.04\text{Hz}$, 6H, 2xCH₃(Et)).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.9$ (quart.), 149.5 (quart.), 147.7 (quart.), 144.4 (quart.), 132.1 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 127.0 (CH), 124.4 (CH), 124.3 (CH), 122.0 (quart.), 120.7 (*q*, $^1J_{\text{C,F}} = 263.2\text{Hz}$, OCF_3), 118.3 (quart.), 117.4 (quart.), 113.6 (CH), 56.2 ($\text{CH}(2')$), 52.7 ($\text{CH}_2(5')$), 46.8 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 37.0 ($\text{CH}_2(4')$), 24.0 ($\text{CH}_2(3')$), 22.3 ($\text{CH}_3(1')$), 11.5 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

^{19}F -NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -58.5$ (OCF_3).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 210 (15%) $[\text{MH}_2]^{2+}$, 420 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.8.1.4 9- $\{N$ -[5-(Diethylamino)pentan-2-yl] $\}$ amino-6-chlor-2-methoxyacridin (**246**)

Analog zur Vorschrift für **243** erhält man **246** (900 mg, 63%) als gelbes Öl aus **70** (1.00 g, 3.6 mmol) und N^1,N^1 -Diethyl-1,4-diaminopentan (600 mg, 3.8 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol).

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 287 nm (4.72).

IR (Film): $\nu = 3318s$, 2968s, 1633s, 1606m, 1563s, 1520m, 1470s, 1435s, 1383m, 1233s, 1071m cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.06$ (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(5)), 7.98 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, 1H, H-C(4)), 7.97 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, 1H, H-C(8)), 7.40 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.23\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(3)), 7.30 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.34\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 1H, H-C(7)), 7.19 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, H-C(1)), 4.42 – 4.36 (*br m*, 1H, NH), 4.04 – 3.95 (*m*, 1H, H-C(2')), 3.94 (*s*, 3H, OMe), 2.41 (*q*, $^3J_{\text{H,H}} = 7.04\text{Hz}$, 4H, 2x $\text{CH}_2(\text{Et})$), 2.37 – 2.32 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(5')$), 1.70 – 1.50 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(3',4')$), 1.26 – 1.22 (*m*, 3H, $\text{CH}_3(1')$), 0.92 (*t*, $^3J_{\text{H,H}} = 7.04\text{Hz}$, 6H, 2x $\text{CH}_3(\text{Et})$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.0$ (quart.), 149.0 (quart.), 148.1 (quart.), 146.8 (quart.), 134.5 (quart.), 131.5 (CH), 128.3 (CH), 124.8 (CH), 124.4 (CH), 123.7 (CH), 119.2 (quart.), 117.2 (quart.), 99.3 (CH), 55.9 ($\text{CH}(2')$), 55.5 (OCH_3), 52.8 ($\text{CH}_2(5')$), 46.9 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 37.0 ($\text{CH}_2(4')$), 24.2 ($\text{CH}_2(3')$), 22.3 ($\text{CH}_3(1')$), 11.6 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 399 (100%) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}]^+$, 401 (35%) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}]^+$.

7.8.1.5 9- $\{N$ -[5-(Diethylamino)pentan-2-yl] $\}$ amino-2,4-difluoracridin (**247**)

Analog zur Vorschrift für **243** erhält man **247** (1.01 g, 68%) als orangefarbenen Feststoff aus **73** (1.00 g, 4.0 mmol) und N^1,N^1 -Diethyl-1,4-diaminopentan (761 mg, 4.8 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol). M.p. 72-74 °C.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 280 nm (4.73).

IR (KBr): ν = 3317 m , 3042 m , 2969 s , 2871 m , 2807 m , 2361 w , 1645 s , 1567 s , 1531 s , 1486 s , 1433 s , 1383 s , 1337 m , 1280 s , 1230 m , 1126 s , 1055 m cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.19 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, 1H, CH(8)), 8.05 (d , $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, 1H, CH(5)), 7.70 (ddd , $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.63\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.24\text{Hz}$, 1H, CH(6)), 7.50 (ddd , $^3J_{\text{H,F}} = 10.36\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, $^5J_{\text{H,F}} = 1.66\text{Hz}$, 1H, CH(1)), 7.44 (ddd , $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.63\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.24\text{Hz}$, 1H, CH(7)), 7.23 (ddd , $^3J_{\text{H,F}} = 10.36\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,F}} = 10.36\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 1H, CH(3)), 4.77 – 4.71 ($br\ m$, 1H, NH), 4.16 – 4.07 (m , 1H, H-C(2')), 2.44 (q , $^3J_{\text{H,H}} = 7.04\text{Hz}$, 4H, $2 \times \text{CH}_2(\text{Et})$), 2.40 – 2.34 (m , 2H, $\text{CH}_2(5')$), 1.72 – 1.53 (m , 4H, $2 \times \text{CH}_2(3',4')$), 1.30 – 1.26 (m , 3H, $\text{CH}_3(1')$), 0.94 (t , $^3J_{\text{H,H}} = 7.04\text{Hz}$, 6H, $2 \times \text{CH}_3(\text{Et})$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.0 (quart., dd , $^1J_{\text{C,F}} = 251\text{Hz}$, $^3J_{\text{C,F}} = 11.5\text{Hz}$, C(2)), 157.0 (quart., dd , $^1J_{\text{C,F}} = 263\text{Hz}$, $^3J_{\text{C,F}} = 13.0\text{Hz}$, C(4)), 150.2 (quart., dd , $^4J_{\text{C,F}} = 8.4\text{Hz}$, $^4J_{\text{C,F}} = 5.4\text{Hz}$, C(9?)), 148.6 (quart.), 138.2 (d , $^3J_{\text{C,F}} = 13.0\text{Hz}$, C(1a)), 130.7 (CH), 129.9 (CH), 124.8 (CH), 122.1 (CH), 118.8 (quart.), 118.3 (quart., dd , $^3J_{\text{C,F}} = 9.59\text{Hz}$, $^4J_{\text{C,F}} = 3.45\text{Hz}$, C(4a)), 105.2 (dd , $^2J_{\text{C,F}} = 22.7\text{Hz}$, $^2J_{\text{C,F}} = 22.3\text{Hz}$, CH(3)), 101.3 (dd , $^2J_{\text{C,F}} = 24.6\text{Hz}$, $^4J_{\text{C,F}} = 5.5\text{Hz}$, CH(1)), 55.9 (CH(2')), 52.7 ($\text{CH}_2(5')$), 46.9 ($\text{CH}_2(\text{Et})$), 37.0 ($\text{CH}_2(4')$), 24.0 ($\text{CH}_2(3')$), 22.3 ($\text{CH}_3(1')$), 11.5 ($\text{CH}_3(\text{Et})$).

MS (ESI, 4.1 kV, $8\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 187 (100%) $[\text{MH}_2]^{2+}$, 372 (89%) $[\text{MH}]^+$.

7.8.1.6 9- $\{N$ -[5-(Diethylamino)pentan-2-yl] $\}$ amino-2,4-dimethoxyacridin (**248**)

Analog zur Vorschrift für **243** erhält man **248** (567 mg, 39%) als gelbes Öl aus **75** (1.00 g, 3.7 mmol) und N^1,N^1 -Diethyl-1,4-diaminopentan (636 mg, 4.02 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 287 nm (4.76).

IR (Film): $\nu = 3441_s, 3336_s, 2964_s, 2807_m, 1630_s, 1566_m, 1528_s, 1486_s, 1467_s, 1420_s, 1367_m, 1340_s, 1318_w, 1277_s, 1210_s, 1194_m, 1162_s, 1126_m, 1084_s, 1056_s, 1003_w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.24 (d, {}^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(8)), 8.02 (d, {}^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(5)), 7.61 (ddd, {}^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}, {}^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}, {}^4J_{\text{H,H}} = 1.24\text{Hz}, 1\text{H}, \text{CH}(7)), 7.41 (ddd, {}^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}, {}^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}, {}^4J_{\text{H,H}} = 1.24\text{Hz}, 1\text{H}, \text{CH}(6)), 6.84 (d, {}^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(1)), 6.70 (d, {}^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-C}(3)), 4.31 – 4.26 (*br m*, 1H, NH), 4.09 (*s*, 3H, OMe), 4.05 – 3.97 (*m*, 1H, H-C(2')), 3.95 (*s*, 3H, OMe), 2.43 (*q*, ${}^3J_{\text{H,H}} = 7.04\text{Hz}, 4\text{H}, 2 \times \text{CH}_2(\text{Et})$), 2.39 – 2.33 (*m*, 2H, $\text{CH}_2(5')$), 1.70 – 1.52 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(3',4')$), 1.26 – 1.22 (*m*, 3H, $\text{CH}_3(1')$), 0.93 (*t*, ${}^3J_{\text{H,H}} = 7.04\text{Hz}, 6\text{H}, 2 \times \text{CH}_3(\text{Et})$).$

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.8$ (quart.), 156.2 (quart.), 148.7 (quart.), 147.1 (quart.), 140.1 (quart.), 131.1 (CH), 128.3 (CH), 124.6 (CH), 121.7 (CH), 120.02 (quart.), 119.97 (quart.), 101.4 (CH), 91.3 (CH), 56.3 (CH(2')), 55.6 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 52.9 (CH₂(5')), 46.8 (CH₂(Et)), 37.0 (CH₂(4')), 24.0 (CH₂(3')), 22.2 (CH₃(1')), 11.6 (CH₃(Et)).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 199 (24%) $[\text{MH}_2]^{2+}$, 396 (100%) $[\text{MH}]^+$, 813 (15%) $[\text{M}_2\text{Na}]^+$, 1207 (7%) $[\text{M}_3\text{Na}]^+$.

7.8.2 Synthesen der Verbindungen der Grundstruktur D (1,8-Diaminooctan-Spacer)

7.8.2.1 9- $\{N$ -[8-(Acridin-9-ylamino)octyl] $\}$ aminoacridin (**249**)

Eine Mischung aus 9-Chloracridin (**63**) (1.00 g, 4.69 mmol) und Phenol (10 g, 0.1 mol) wird 0.5 h bei 90 °C gerührt. Die homogene, tiefrote Lösung wird mit 1,8-Diaminooctan (339 mg, 2.35 mmol) versetzt, 0.5 h bei 105 °C gerührt und anschließend abgekühlt. Nach der Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (Kieselgel, MeOH/EE/NH₃ 1:6) wird **243** (380 mg, 32%) als orangefarbener Feststoff erhalten. M.p. 193 °C.

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 280 \text{ nm} (5.32)$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08 (d, {}^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}, 4\text{H}, 4 \times \text{H-C}(1,8)), 8.05 (d, {}^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}, 4\text{H}, 4 \times \text{H-C}(4,5)), 7.63 (dd, {}^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}, {}^3J_{\text{H,H}} = 6.42\text{Hz}, 4\text{H}, 4 \times \text{H-C}(2,7)), 7.33 (dd, {}^3J_{\text{H,H}} = 8.71\text{Hz}, {}^3J_{\text{H,H}} = 6.42\text{Hz}, 4\text{H}, 4 \times \text{H-C}(3,6)), 3.80 – 3.76 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(1')$), 1.75 – 1.69 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(2')$), 1.40 – 1.33 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(3')$), 1.30 – 1.26 (*m*, 4H, $2 \times \text{CH}_2(4')$).$

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.0$ (quart.), 148.2 (quart.), 130.1 (CH), 127.5 (CH), 122.7 (CH), 122.5 (CH), 115.7 (quart.), 50.2 ($\text{CH}_2(1')$), 31.1 ($\text{CH}_2(2')$), 28.8 ($\text{CH}_2(3')$), 26.4 ($\text{CH}_2(4')$).

IR (Film): $\nu = 3389s$, 3055*m*, 2930*s*, 2855*s*, 1614*s*, 1558*s*, 1520*s*, 1506*s*, 1468*s*, 1448*m*, 1426*s*, 1397*m*, 1371*m*, 1339*s*, 1288*w*, 1268*m*, 1222*w*, 1155*w*, 1136*s*, 1123*m*, 1024*w* cm^{-1} .

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 250 (100%) $[\text{MH}_2]^{2+}$, 499 (19%) $[\text{MH}]^+$.

7.8.2.2 9- $\{N$ -[8-(2-Methoxyacridin-9-ylamino)octyl] $\}$ amino-2-methoxyacridin (**250**)

Analog zur Vorschrift für **249** erhält man **250** (1.05 g, 92%) als orangefarbenen Feststoff aus **69** (1.00 g, 4.1 mmol) und 1,8-Diaminooctan (296 mg, 2.05 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol). M.p. 194 °C.

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 278 nm (5.08).

IR (KBr): $\nu = 3252s$, 2962*s*, 2919*s*, 1734*w*, 1633*s*, 1613*s*, 1555*s*, 1513*s*, 1459*s*, 1435*s*, 1386*m*, 1357*s*, 1341*s*, 1312*s*, 1272*m*, 1256*m*, 1229*m*, 1211*m*, 1176*m*, 1132*s*, 1086*w*, 1057*w*, 1028*m*, 1019*m* cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 8.04 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(5)), 8.03 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.53\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(4)), 7.62 (*ddd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.63\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.24\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(6)), 7.39 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.53\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(3)), 7.37 (*ddd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.64\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.24\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(7)), 7.27 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 2xH, 2xH-C(1)), 4.71 (*br s*, 2H, 2xNH), 3.94 (*s*, 6H, 2xOMe), 3.68 – 3.62 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(1')$), 1.72 – 1.63 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(2')$), 1.37 – 1.30 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(3')$), 1.29 – 1.22 (*m*, 4H, 2x $\text{CH}_2(4')$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.6$ (quart.), 149.4 (quart.), 147.9 (quart.), 146.2 (quart.), 131.5 (CH), 129.8 (CH), 128.7 (CH), 123.9 (CH), 123.6 (CH), 121.9 (CH), 118.0 (quart.), 117.8 (quart.), 99.5 (CH), 55.5 (OCH_3), 50.6 ($\text{CH}_2(1')$), 31.8 ($\text{CH}_2(2')$), 29.2 ($\text{CH}_2(3')$), 26.8 ($\text{CH}_2(4')$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 280 (100%) $[\text{MH}_2]^{2+}$, 559 (27%) $[\text{MH}]^+$.

7.8.2.3 9- $\{N$ -[8-(2- $\{$ Trifluormethoxy $\}$ acridin-9-ylamino)octyl] $\}$ amino-2-(trifluormethoxy)acridin (**251**)

Analog zur Vorschrift für **249** erhält man **251** (230 mg, 10%) als orangefarbenes Öl aus **71** (1.00 g, 3.36 mmol) und 1,8-Diaminooctan (218 mg, 1.51 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 282 nm (5.42).

IR (Film): ν = 3063 w , 2931 m , 2857 m , 2599 w , 1618 m , 1591 m , 1565 s , 1506 s , 1475 s , 1431 m , 1357 m , 1258 s , 1218 s , 1163 s , 1024 w cm $^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.12 – 8.05 (m , 4H, 2xH-C(4,5)), 8.03 (d , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.70Hz, 1H, H-C(8)), 7.92 (d , $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.49Hz, 2H, 2xH-C(1)), 7.67 (ddd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.70Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.71Hz, $^4J_{\text{H,H}}$ = 1.24Hz, 2H, 2xH-C(7)), 7.51 (dd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 9.16Hz, $^4J_{\text{H,H}}$ = 2.49Hz, 2H, 2xH-C(3)), 7.39 (ddd , $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.71Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.64Hz, $^4J_{\text{H,H}}$ = 1.24Hz, 2H, 2xH-C(6)), 5.01 ($br s$, 2H, 2xNH), 3.77 – 3.73 (m , 4H, 2xCH $_2$ (1')), 1.76 – 1.69 (m , 4H, 2xCH $_2$ (2')), 1.41 – 1.35 (m , 4H, 2xCH $_2$ (3')), 1.32 – 1.28 (m , 4H, 2xCH $_2$ (4')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 151.3 (quart.), 149.5 (quart.), 147.8 (quart.), 144.1 (quart.), 130.3 (CH), 129.6 (CH), 124.6 (CH), 124.0 (CH), 121.8 (CH), 120.7 (q , $^1J_{\text{C,F}}$ = 258Hz, OCF $_3$), 119.8 (CH), 116.7 (quart.), 115.8 (quart.), 113.9 (CH), 50.7 (CH $_2$ (1')), 31.6 (CH $_2$ (2')), 29.0 (CH $_2$ (3')), 26.6 (CH $_2$ (4')).

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): δ = -58.5 (OCF $_3$).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 334 (19%) [MH_2] $^{2+}$, 667 (100%) [MH] $^+$.

7.8.2.4 9- $\{N$ -[8-(6-Chlor-2-methoxyacridin-9-ylamino)octyl] $\}$ amino-6-chlor-2-methoxyacridin (**252**)^[17]

Analog zur Vorschrift für **249** erhält man **252** (800 mg, 71%) als orangefarbenen Feststoff aus **70** (1.00 g, 3.6 mmol) und 1,8-Diaminooctan (230 mg, 1.60 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol). M.p. 108 °C (Lit.: 73-75 °C^[17]).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 299 nm (4.94).

IR (Film): ν = 2929 s , 1631 s , 1563 s , 1525 s , 1437 s , 1258 s , 1234 m , 1077 w cm $^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): $\delta = 8.26$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.49\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(4)), 7.75-7.84 (*m*, 4H, 4xH-C(5,8)), 7.57 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 2H, H-C(1)), 7.37 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.49\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 2H, H-C(3)), 7.28 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.13\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 2H, H-C(7)), 6.90 (*br s*, 2H, 2xNH), 3.87 (*s*, 6H, 2xOMe), 3.70 – 3.60 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 1.64 – 1.55 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.21 – 1.05 (*m*, 8H, 4xCH₂(3',4')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- D_6): $\delta = 154.9$ (quart.), 150.4 (quart.), 147.7 (quart.), 133.4 (quart.), 126.4 (CH), 123.9 (CH), 122.3 (CH), 117.0 (quart.), 114.4 (quart.), 100.8 (CH), 55.5 (OCH₃), 49.3 (CH₂(1')), 30.4 (CH₂(2')), 28.5 (CH₂(3')), 26.0 (CH₂(4')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 314 (100%) [MH_2]²⁺, 627 (19%) [MH]⁺.

7.8.2.5 9- $\{N$ -[8-(2,4-Difluoracridin-9-ylamino)octyl] $\}$ amino-2,4-difluoracridin (**253**)

Analog zur Vorschrift für **249** erhält man **253** (420 mg, 37%) als orangefarbenes Öl aus **73** (1.00 g, 4.0 mmol) und 1,8-Diaminooctan (289 mg, 2.0 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol).

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 279 nm (5.05).

IR (Film): $\nu = 3413s$, 3050*m*, 2934*s*, 2853*m*, 2612*m*, 1647*m*, 1605*m*, 1592*m*, 1570*m*, 1537*s*, 1511*s*, 1476*s*, 1458*s*, 1437*s*, 1395*m*, 1356*m*, 1282*s*, 1244*s*, 1167*w*, 1124*s*, 1070*w*, 1000*m* cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.51$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.30\text{Hz}$, 2H, H-C(8)), 8.25 – 8.14 (*br m*, 2H, H-C(5)), 8.02 (*dd*, $^3J_{\text{H,F}} = 8.72\text{Hz}$, $^5J_{\text{H,F}} = 1.66\text{Hz}$, 2H, H-C(1)), 7.98 (*ddd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.23\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.25\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(7)), 7.81 (*ddd*, $^3J_{\text{H,F}} = 11.21\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,F}} = 8.30\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(3)), 7.59 (*ddd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.72\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.23\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.25\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(6)), 4.18 – 4.12 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 2.04 – 1.95 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 1.53 – 1.42 (*m*, 8H, 4xCH₂(3',4')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 159.0$ (quart.), 153.5 (quart., *dd*, $^1J_{\text{C,F}} = 254\text{Hz}$, $^3J_{\text{C,F}} = 12.7\text{Hz}$), 136.8 (CH), 125.3 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 29.2\text{Hz}$, CH), 122.7 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 18.9\text{Hz}$, CH), 119.9 (CH), 111.05 – 110.5 (*m*, CH), 50.6 (CH₂(1')), 30.4 (CH₂(2')), 30.1 (CH₂(3')), 27.7 (CH₂(4')).

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CD₃OD): $\delta = -115.1$ (*br s*, F), -125.4 (*m*, F).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 287 (6%) [MH_2]²⁺, 571 (100%) [MH]⁺.

7.8.3 Synthesen der Verbindungen der Grundstruktur D (1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan-Spacer)

7.8.3.1 9- $\{N$ -[2-(2-{2-[Acridin-9-ylamino]ethoxy}ethoxy)ethyl]} amino acridin (**254**)

Eine Mischung aus 9-Chloracridin (**63**) (1.00 g, 4.69 mmol) und Phenol (10 g, 0.1 mol) wird 0.5 h bei 90 °C gerührt. Die homogene, tiefrote Lösung wird mit 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan (348 mg, 2.35 mmol) versetzt, 0.5 h bei 105 °C gerührt und anschließend abgekühlt. Nach der Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (Kieselgel, MeOH/EE/NH₃ 1:6) wird **243** (450 mg, 38%) als orangefarbener Feststoff erhalten. M.p. 167 °C.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 277 nm (4.94).

IR (KBr): ν = 3406 s , 3166 m , 3058 m , 2890 s , 1625 s , 1595 s , 1561 s , 1521 s , 1488 s , 1471 s , 1418 m , 1396 w , 1288 w , 1256 s , 1121 s , 1090 m , 1028 w cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.09 (d , ³ $J_{\text{H,H}}$ = 8.70 Hz, 4H, 4xH-C(1,8)), 8.07 – 8.00 (m , 4H, 4xH-C(4,5)), 7.62 – 7.56 (m , 4H, 4xH-C(2,7)), 7.32 – 7.25 (m , 4H, 4xH-C(3,6)), 3.95 – 3.90 (m , 4H, 2xCH₂(1')), 3.70 (s , 4H, 2xCH₂(4')), 3.70 – 3.67 (m , 4H, 2xCH₂(2')).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 151.3 (quart.), 129.9 (2xCH), 123.2 (CH), 122.8 (CH), 117.7 (quart.), 70.6 (CH₂(2')), 70.3 (CH₂(4')), 50.4 (CH₂(1')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 252 (100%) [MH₂]²⁺, 503 (19%) [MH]⁺.

7.8.3.2 9- $\{N$ -[2-(2-{2-[2-Methoxyacridin-9-ylamino]ethoxy}ethoxy)ethyl]} amino-2-methoxyacridin (**255**)

Analog zur Vorschrift für **254** erhält man **255** (886 mg, 77%) als orangefarbenen Feststoff aus **69** (1.00 g, 4.1 mmol) und 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan (304 mg, 2.05 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol). M.p. 181 - 182 °C.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 279 nm (4.96).

IR (KBr): ν = 3384 s , 2991 m , 2897 s , 2869 s , 1633 s , 1561 s , 1524 m , 1488 s , 1472 s , 1456 s , 1436 m , 1421 s , 1395 m , 1370 m , 1334 m , 1320 w , 1280 w , 1257 m , 1236 s , 1150 w , 1124 s , 1114 s , 1103 s , 1032 s cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.12$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 8.07 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(5)), 8.02 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.53\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(4)), 7.62 – 7.57 (*m*, 2H, 2xH-C(7)), 7.40 – 7.33 (*m*, 4H, 4xH-C(3,6)), 7.32 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(1)), 5.26 (*br s*, 2H, 2xNH), 3.90 (*s*, 6H, 2xOMe), 3.85 – 3.80 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.68 (*s*, 4H, 2xCH₂(4')), 3.63 – 3.58 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.9$ (quart.), 149.1 (quart.), 147.9 (quart.), 146.3 (quart.), 131.6 (CH), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 124.0 (2xCH), 122.0 (CH), 119.1 (quart.), 119.0 (quart.), 99.6 (CH), 70.5 (CH₂(2')), 70.4 (CH₂(4')), 55.5 (OCH₃), 49.9 (CH₂(1')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 282 (98%) [MH_2]²⁺, 563 (100%) [MH]⁺.

7.8.3.3 9- $\{N$ -[2-(2- $\{2$ -[2-(Trifluormethoxy)acridin-9-ylamino]ethoxy} ethoxy)ethyl]} amino-2-(trifluormethoxy)acridin (**256**)

Analog zur Vorschrift für **254** erhält man **256** (405 mg, 36%) als orangefarbenes Öl aus **71** (1.00 g, 3.4 mmol) und 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan (249 mg, 1.68 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol). M.p. 170 °C.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 280 nm (4.99).

IR (Film): $\nu = 3386w$, 2922w, 1631w, 1563s, 1522m, 1478m, 1431m, 1338m, 1259s, 1219s, 1162s cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.13 - 8.02$ (*m*, 6H, 6xH-C(3,4,8)), 7.95 (*s*, 2H, 2xH-C(1)), 7.66 – 7.61 (*m*, 2H, 2xH-C(7)), 7.51 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.25\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(5)), 7.37 – 7.31 (*m*, 2H, 2xH-C(6)), 5.51 (*br s*, 2H, 2xNH), 3.93 – 3.88 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.73 (*s*, 4H, 2xCH₂(4')), 3.71 – 3.64 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.3$ (quart.), 149.6 (quart.), 147.7 (quart.), 144.4 (quart.), 132.2 (CH), 130.3 (CH), 130.2 (CH), 124.5 (CH), 124.2 (CH), 122.2 (CH), 120.7 (*q*, $^1J_{\text{C,F}} = 257\text{Hz}$, OCF₃), 117.8 (quart.), 117.1 (quart.), 113.6 (CH), 70.3 (2xCH₂(2',4')), 50.0 (CH₂(1')).

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -58.4$ (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 336 (100%) [MH_2]²⁺, 671 (42%) [MH]⁺.

7.8.3.4 9-*N*-[2-(2-{2-[6-Chlor-2-methoxyacridin-9-ylamino]ethoxy}ethoxy)ethyl]}amino-6-chlor-2-methoxyacridin (**257**)^[40]

Analog zur Vorschrift für **254** erhält man **257** (426 mg, 38%) als orangefarbenen Feststoff aus **70** (1.00 g, 3.60 mmol) und 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan (266 mg, 1.80 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol). M.p. 170 °C.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 277 nm (4.94).

IR (KBr): ν = 3424 s , 2924 s , 1629 s , 1560 m , 1465 m , 1230 m , 1130 m , 1030 m cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ = 8.26 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.55Hz, 2H, 2xH-C(8)), 7.72 (*s*, 2H, 2xH-C(5)), 7.66 (*d*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.55Hz, 2H, 2xH-C(4)), 7.54 (*d*, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.49Hz, 2H, H-C(1)), 7.32 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.55Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.49Hz, 2H, H-C(3)), 7.23 (*dd*, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 9.55Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 2.08Hz, 2H, H-C(7)), 3.85 (*s*, 6H, 2xOMe), 3.82 – 3.77 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.66 – 3.62 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')), 3.48 (*s*, 4H, 2xCH₂(4')).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-D₆): δ = 154.9 (quart.), 150.7 (quart.), 146.7 (quart.), 144.4 (quart.), 133.7 (quart.), 129.0 (CH), 126.2 (CH), 125.5 (CH), 123.9 (CH), 122.5 (CH), 117.3 (quart.), 114.8 (quart.), 101.2 (CH), 69.8 (CH₂(2')), 69.5 (CH₂(4')), 55.4 (OCH₃), 49.0 (CH₂(1')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 316 (80%) [M(³⁵Cl)(³⁵Cl)H₂]²⁺, 317 (100%) [M(³⁷Cl)(³⁷Cl)H₂]²⁺, 631 (94%) [M(³⁵Cl)(³⁵Cl)H]⁺, 633 (60%) [M(³⁵Cl)(³⁷Cl)H]⁺, 635 (12%) [M(³⁷Cl)(³⁷Cl)H]⁺.

7.8.3.5 9-*N*-[2-(2-{2-[2,4-Difluoracridin-9-ylamino]ethoxy}ethoxy)ethyl]}amino-2,4-difluoracridin (**258**)

Analog zur Vorschrift für **254** erhält man **258** (180 mg, 16%) als orangefarbenen Feststoff aus **73** (1.00 g, 4.01 mmol) und 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan (297 mg, 2.00 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol). M.p. 116 °C.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 278 nm (4.92).

IR (KBr): ν = 3421 s , 3056 m , 2926 s , 2873 s , 1643 m , 1604 m , 1592 m , 1565 s , 1533 s , 1514 s , 1473 s , 1433 s , 1394 m , 1334 m , 1282 s , 1240 m , 1126 s , 1082 s , 1031 m cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.17 - 8.11$ (*br m*, 2H, 2xH-C(5)), 8.07 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 7.66 – 7.60 (*m*, 2H, 2xH-C(7)), 7.56 (*ddd*, $^3J_{\text{H,F}} = 10.77\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,F}} = 2.10\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.08\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(1)), 7.39 – 7.33 (*m*, 2H, 2xH-C(6)), 7.20 – 7.13 (*m*, 2H, 2xH-C(3)), 5.46 (*br s*, 2H, NH), 3.93 – 3.88 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 3.73 (*s*, 4H, 2xCH₂(4')), 3.71 – 3.66 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.0$ (quart., *dd*, $^1J_{\text{C,F}} = 244\text{Hz}$, $^3J_{\text{C,F}} = 10.7\text{Hz}$), 150.2 (quart., *dd*, $^4J_{\text{C,F}} = 6.5\text{Hz}$, $^4J_{\text{C,F}} = 3.4\text{Hz}$), 137.7 (quart.), 130.1 (CH), 129.5 (CH), 124.6 (CH), 122.3 (CH), 118.3 (quart.), 118.3 (quart.), 105.2 (*dd*, $^2J_{\text{C,F}} = 31.7\text{Hz}$, $^2J_{\text{C,F}} = 23.0\text{Hz}$, CH(3)), 101.3 (*m*, CH(1)), 70.3 (2xCH₂(2',4')), 49.9 (CH₂(1')).

$^{19}\text{F-NMR}$ (188MHz, CDCl_3): $\delta = -113.7$ (*s*, F), -118.2 (*s*, F).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 575 (100%) $[\text{MH}]^+$.

7.8.4 Synthesen der Verbindungen der Grundstruktur D (1,4-Bis(3-aminopropyl)piperazin-Spacer)

7.8.4.1 9-[N-(3-{4-[3-(Acridin-9-ylamino)propyl]piperazin-1-yl} propyl)]amino acridin (259)

Eine Mischung aus 9-Chloracridin (**63**) (1.50 g, 7.04 mmol) und Phenol (10 g, 0.1 mol) wird 0.5 h bei 90 °C gerührt. Die homogene, tiefrote Lösung wird mit 1,4-Bis(3-aminopropyl)piperazin (705 mg, 3.52 mmol) versetzt, 0.5 h bei 105 °C gerührt und anschließend abgekühlt. Danach wird die Reaktionsmischung mit MeOH (5 ml) versetzt und unter Rühren langsam in ein Gemisch aus Ether/EE (200 ml, 50/50) gegeben. Das Rohprodukt wird abgesaugt und nach der Reinigung durch Säulenchromatographie* (Kieselgel, MeOH/EE/NH₃ 1:6) wird **259** (1.40 g, 72%) als gelber Feststoff erhalten. M.p. 250 °C.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 281 nm (4.93).

* Die Verbindungen dieser Substanzklasse weisen sehr häufig schlechte Löslichkeiten auf. Die Rohprodukte wurden daher vor der Säulenchromatographie in MeOH oder MeOH/HCl oder MeOH/CH₂Cl₂/NH₃ gelöst. Das noch eingeschlossene Phenol scheint die Löslichkeit zu erhöhen, sodass die gereinigten Produkte z.T. nur noch in heißem DMSO löslich sind.

IR (KBr): $\nu = 3425s, 2935m, 2821m, 1616m, 1561s, 1519s, 1436w, 1396w, 1338w, 1310w, 1267w, 1139m, 1023w \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.24$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, 4H, 4xH-C(1,8)), 8.12 – 8.04 (*m*, 4H, 4xH-C(4,5)), 7.69 – 7.63 (*m*, 4H, 4xH-C(2,7)), 7.32 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.63\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(3,6)), 4.09 – 4.03 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 2.86 – 2.68 (*br s*, 8H, 4xCH₂(4')), 2.79 – 2.75 (*m*, 4H, 2xCH₂(3')), 2.04 – 1.98 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, 45 °C, DMSO-D_6): $\delta = 152.1$ (quart.), 145.9 (quart.), 131.2 (CH), 125.6 (CH), 123.5 (CH), 122.0 (CH), 112.4 (quart.), 55.6 (CH₂(3')), 52.6 (CH₂(4')), 48.7 (CH₂(1')), 29.5 (CH₂(2')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 278 (100%) [MH_2]²⁺, 555 (15%) [MH]⁺.

7.8.4.2 9-[N-(3-{4-[3-(2-Methoxyacridin-9-ylamino)propyl]piperazin-1-yl}propyl)]amino-2-methoxyacridin (**260**)

Analog zur Vorschrift für **259** erhält man **260** (773 mg, 61%) als orangefarbenen Feststoff aus **69** (1.00 g, 4.1 mmol) und 1,4-Bis(3-aminopropyl)piperazin (411 mg, 2.05 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol). M.p. 191 - 192 °C.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 289 nm (4.81).

IR (KBr): $\nu = 3424s, 2925m, 2815s, 1632s, 1561s, 1517s, 1488m, 1467m, 1426s, 1352m, 1308w, 1270m, 1233s, 1139m, 1034m \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6): $\delta = 8.30$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.30\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 7.87 – 7.80 (*m*, 4H, 4xH-C(4,5)), 7.61 – 7.56 (*m*, 2H, 2xH-C(7)), 7.59 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(1)), 7.37 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.13\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(3)), 7.34 – 7.29 (*m*, 2H, 2xH-C(6)), 6.72 (*br s*, 2H, 2xNH), 3.91 (*s*, 6H, 2xOMe), 3.78 – 3.72 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 2.32 – 2.26 (*m*, 4H, 2xCH₂(3')), 2.24 – 2.11 (*br s*, 8H, 4xCH₂(4')), 1.85 – 1.77 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO-D_6): $\delta = 154.4$ (quart.), 150.0 (quart.), 128.6 (2xCH), 123.8 (CH), 123.3 (2xCH), 122.2 (CH), 116.8 (quart.), 116.4 (quart.), 100.3 (CH), 55.5 (OCH₃), 55.3 (CH₂(3')), 52.6 (CH₂(4')), 47.9 (CH₂(1')), 27.5 (CH₂(2')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N_2 , Methanol): 308 (100%) [MH_2]²⁺, 615 (20%) [MH]⁺.

7.8.4.3 9-[*N*-(3-{4-[3-(2-{Trifluormethoxy}acridin-9-ylamino)propyl] piperazin-1-yl}propyl)]amino-2-(trifluormethoxy)acridin (**261**)

Analog zur Vorschrift für **259** erhält man **261** (180 mg, 15%) als gelben Feststoff aus **71** (1.00 g, 3.4 mmol) und 1,4-Bis(3-aminopropyl)piperazin (336 mg, 1.68 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol). M.p. 200 °C.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 285 nm (4.77).

IR (KBr): ν = 3442m, 2925w, 2825w, 2361w, 1618w, 1560m, 1517m, 1439w, 1356w, 1266s, 1218s, 1143m, 1005w cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, 80 °C, DMSO- D_6): δ = 8.32 – 8.25 (*m*, 2H, 2xH-C(8)), 8.21 (*s*, 2H, 2xH-C(1)), 7.91 – 7.71 (*m*, 4H, 4xH-C(3,5)), 7.65 – 7.58 (*m*, 2H, 2xH-C(7)), 7.54 (*d*, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.25Hz, 2H, 2xH-C(4)), 7.33 – 7.27 (*m*, 2H, 2xH-C(6)), 3.87 – 3.84 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 2.39 – 2.35 (*m*, 4H, 2xCH₂(3')), 2.27 (*s*, 8H, 4xCH₂(4')), 1.90 – 1.84 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, 80 °C, DMSO- D_6): δ = 151.3 (quart.), 142.2 (quart.), 129.7 (CH), 124.2 (CH), 124.0 (CH), 123.2 (CH), 122.0 (CH), 121.8 (CH), 120.8 (*q*, $^1J_{\text{C,F}}$ = 256Hz, OCF₃), 115.9 (quart.), 115.4 (quart.), 115.1 (CH), 55.2 (CH₂(3')), 52.3 (CH₂(4')), 48.3 (CH₂(1')), 27.2 (CH₂(2')).

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, DMSO- D_6): δ = -57.5 (OCF₃).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol): 362 (100%) [MH₂]²⁺, 723 (20%) [MH]⁺.

7.8.4.4 9-[*N*-(3-{4-[3-(6-Chlor-2-methoxyacridin-9-ylamino)propyl] piperazin-1-yl}propyl)]amino-6-chlor-2-methoxyacridin (**262**)^[17]

Analog zur Vorschrift für **259** erhält man **262** (550 mg, 11%) als gelben Feststoff aus **70** (4.00 g, 14.4 mmol) und 1,4-Bis(3-aminopropyl)piperazin (1.44 g, 7.2 mmol) in Phenol (15 g, 0.15 mol). M.p. 230 - 235 °C (Lit.: 231-234^[17]).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 285 nm (4.93).

IR (KBr): ν = 3447s, 3284s, 2922s, 2819s, 1633s, 1606m, 1560s, 1516s, 1463s, 1442m, 1427s, 1375w, 1346m, 1307w, 1254s, 1238s, 1141m, 1071w, 1035m, 1002w cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 80 °C, DMSO- D_6): $\delta = 8.31$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.17\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 7.83 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.29\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(5)), 7.81 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.63\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(4)), 7.61 (*d*, $^4J_{\text{H,H}} = 2.75\text{Hz}$, 2H, H-C(1)), 7.40 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.63\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.75\text{Hz}$, 2H, H-C(3)), 7.23 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 9.17\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.29\text{Hz}$, 2H, H-C(7)), 3.92 (*s*, 6H, 2xOMe), 3.81 – 3.77 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 2.36 – 2.32 (*m*, 4H, 2xCH₂(3')), 2.23 (*s*, 8H, 4xCH₂(4')), 1.87 – 1.81 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, 80 °C, DMSO- D_6): $\delta = 154.8$ (quart.), 150.3 (quart.), 147.3 (quart.), 133.2 (quart.), 129.5 (CH), 126.0 (CH), 125.0 (CH), 123.4 (CH), 122.1 (CH), 116.9 (quart.), 114.4 (quart.), 101.4 (CH), 55.5 (OCH₃), 54.9 (CH₂(3')), 52.3 (CH₂(4')), 47.6 (CH₂(1')), 27.2 (CH₂(2')).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 $\mu\text{l}/\text{min}$, N₂, Methanol / 0.1%TFA): 342 (30%) [M(^{35}Cl)(^{35}Cl)H₂]²⁺, 343 (35%) [M(^{37}Cl)(^{37}Cl)H₂]²⁺, 683 (100%) [M(^{35}Cl)(^{35}Cl)H]⁺, 685 (75%) [M(^{35}Cl)(^{37}Cl)H]⁺, 687 (26%) [M(^{37}Cl)(^{37}Cl)H]⁺.

7.8.4.5 9-[N-(3-{4-[3-(2,4-Difluoracridin-9-ylamino)propyl]piperazin-1-yl} propyl)]amino-2,4-difluoracridin (**263**)

Analog zur Vorschrift für **259** erhält man **263** (180 mg, 7%) als gelben Feststoff aus **73** (2.00 g, 8.0 mmol) und 1,4-Bis(3-aminopropyl)piperazin (802 mg, 4.01 mmol) in Phenol (10 g, 0.1 mol). M.p. 220 °C.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 284 nm (4.88).

IR (KBr): $\nu = 3424\text{s}$, 1626s, 1593s, 1540m, 1472m, 1329w, 1290m, 1199w, 1138m, 1006w cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃ / CD₃OD): $\delta = 8.13$ (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(8)), 7.96 (*d*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(5)), 7.65 (*ddd*, $^3J_{\text{H,F}} = 10.40\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.66\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(1)), 7.56 (*dd*, $^3J_{\text{H,H}} = 8.70\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.63\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(7)), 7.27 – 7.22 (*m*, 2H, 2xH-C(6)), 7.13 (*ddd*, $^3J_{\text{H,F}} = 11.19\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,F}} = 8.29\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.49\text{Hz}$, 2H, 2xH-C(3)), 3.94 – 3.89 (*m*, 4H, 2xCH₂(1')), 2.74 – 2.49 (*br s*, 8H, 4xCH₂(4')), 2.66 – 2.60 (*m*, 4H, 2xCH₂(3')), 1.92 – 1.86 (*m*, 4H, 2xCH₂(2')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, D₂O): $\delta = 157.4$ (quart.), 156.8 (quart., *dd*, $^1J_{\text{C,F}} = 245\text{Hz}$, $^3J_{\text{C,F}} = 9.2\text{Hz}$), 151.8 (quart., *dd*, $^1J_{\text{C,F}} = 254\text{Hz}$, $^3J_{\text{C,F}} = 12.9\text{Hz}$), 139.4 (quart., *m*), 135.9 (CH), 126.9

(quart.), 124.6 (CH), 118.4 (CH), 113.4 (quart., *m*), 112.0 (quart.), 109.9 (*dd*, $^2J_{C,F} = 29.5\text{Hz}$, $^2J_{C,F} = 20.3\text{Hz}$, CH(3)), 53.9 (CH₂(3')), 49.1 (CH₂(4')), 45.7 (CH₂(1')), 23.9 (CH₂(2')).

¹⁹F-NMR (188MHz, CDCl₃): $\delta = -115.7$ (*s*, F), -119.6 (*s*, F).

MS (ESI, 4.1 kV, 8 μ l/min, N₂, Methanol): 314 (70%) [MH₂]²⁺, 627 (100%) [MH]⁺.

8 Literaturverzeichnis

- [1]* Wainwright, M. J. *Antimicrobiol. Chemother.* **2001**, 47, 1-13.
- [2] Greenwood, D. J. *Antimicrobiol. Chemother.* **1995**, 36, 857-872.
- [3] Mietzsch, F.; Mauss, A. *Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige* **1932**, 19, 1167.
- [4] Mauss, A. *Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige* **1932**, 19, 1176-1178.
- [5] Gnaizdowski, M.; Szmigiero, L. *Gen. Pharmac.* **1995**, 26, 473-481.
- [6] Denny, W. A. *Chronicles of Drug Discovery, Vol. 3* **1993**, 381-404.
- [7] Lermann, J. J. *Mol. Biol.* **1961**, 3, 18.
- [8] Waring, M. J. *Europ. J. Cancer* **1976**, 12, 955-1001.
- [9] Denny, W. A. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 1655-1665.
- [10] Denny, W. A. *Anti-Cancer Drug Des.* **1989**, 4, 241-263.
- [11] Bischoff, G.; Hoffmann, S. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 321-348.
- [12] Denny, W. A.; Atwell, G. J.; Baguley, B. C.; Wakelin, L. P. G. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1568-1574.
- [13] Chen, Y.; Lu, C.; Chen, I.; Tsao, L.; Wang, J. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4689-4694.
- [14] Chen, Y.; Chen, I.; Lu, C.; Tzeng, C.; Tsao, L.; Wang, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 3921-3927.
- [15] Wainwright, M.; Phoenix, D. A.; Marland, J.; Wareing, D. R. A.; Bolton, F. J. *Let. Appl. Microbiol.* **1998**, 26, 404-406.
- [16] Cook *PCT Int. Appl. WO 98-US532* **1998**, Cerus Corp
- [17] Girault, S.; Grellier, P.; Berecibar, A.; Maes, L.; Mouray, E.; Lemièrre, P.; Debreu, M.; Davioud-Charvet, E.; Sergheraert, C. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2646-2654.
- [18] Brana, M. F.; Cacho, M.; Gradillas, A.; de Pascual-Teresa, B.; Ramos, A. *Curr. Pharm. Des.* **2001**, 7, 1745-1780.
- [19] Demeunynck, M.; Charmantray, F.; Martelli, A. *Curr. Pharm. Des.* **2001**, 7, 1703-1724.
- [20] Denny, W. A.; Cain, B. F.; Atwell, G. J.; Hansch, C.; Panthanickal, A.; Leo, A. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 276-315.

* Die hervorgehobenen Literaturstellen befinden sich in elektronischer Form auf der beigegefügtten CD-ROM.

- [21] Baguley, B. C.; Denny, W. A.; Atwell, G. J.; Finlay, G. J.; Rewcastle, G. W.; Twingden, S. J.; Wilson, W. R. *Cancer Res.* **1984**, *44*, 3245-3251.
- [22] Leopold, W. R.; Corbett, T. H.; Griswold, D. P.; Plowman, J.; Baguley, B. C. *J. Natl. Cancer Inst.* **1987**, *79*, 343-349.
- [23] Atwell, G. J.; Cain, B. C.; Baguley, B. C.; Finlay, G. J.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1481-1485.
- [24] Wakelin, L. P. G.; Atwell, G. J.; Rewcastle, G. W.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 855-861.
- [25] Adams, A. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1667-1675.
- [26] Sebolt, J. S.; Scavone, S. V.; Pinter, C. D.; Hamelehle, K. L.; Von Hoff, D. D.; Jackson, R. C. *Cancer Research* **1987**, *47*, 4299-4304.
- [27] Adjei, A. A.; Charron, M.; Rowinsky, E. K.; Svingen, P. A.; Miller, J.; Reid, J. M.; Sebolt-Leopold, J.; Ames, M. M.; Kaufmann, S. H. *Clin. Cancer Res.* **1998**, *4*, 683-691.
- [28] Doh-Ura, K.; Iwaki, T.; Caughey, B. *J. Virol.* **2000**, *74*, 4894-4897.
- [29] Korth, C.; May, B. C. H.; Cohen, F. E.; Prusiner, S. B. *Proc. Natl. Acad. Sci (USA)* **2001**, *98*, 9836-9841.
- [30] DeArmont, S. J.; Prusiner, S. B. *Clin. Lab. Med.* **2003**, *23*, 1-41.
- [31] Prusiner, S. B. *Proc. Natl. Acad. Sci (USA)* **1998**, *95*, 13363-13383.
- [32] Prusiner, S. B. *Science* **1991**, *252*, 1515-1522.
- [33] Sandberg, M. K.; Wallen, P.; Wikström, M. A.; Kristensson, K. *Neurobiol. Dis.* **2004**, *15*, 143-151.
- [34] Scoazec, J.; Krolak-Salmon, P.; Casez, O.; Besson, G.; Thobois, S.; Kopp, N.; Perret-Liaudet, A.; Streichenberger, N. *Anal. Neurol.* **2003**, *53*, 546-547.
- [35] Heemskerk, J.; Tobin, A. J.; Ravina, B. *Nat. Neurosci.* **2002**, *5*, 1027-1029.
- [36] Nakajima, M.; Yamada, T.; Kusuhara, T.; Furukawa, H.; Takahashi, M.; Yamauchi, A.; Kataoka, Y. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2004**, *17*, 158-163.
- [37] 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.
- [38] Collins, S. J.; Lewis, V.; Brazier, M.; Hill, A. F.; Fletcher, A.; Masters, C. L. *Ann. Neurol.* **2002**, *52*, 503-506.
- [39] Ryou, C.; Legname, G.; Peretz, D.; Craig, C. C.; Baldwin, M. A.; Prusiner, S. B. *Lab. Invest.* **2003**, *83*, 837-843.
- [40] May, B. C. H.; Fafarman, A. T.; Hong, S. B.; Rogers, M.; Deady, L. W.; Prusiner, S. B., Cohen, F. E. *Proc. Natl. Acad. Sci (USA)* **2003**, *100*, 3416-3421.

- [41] Wakelin, L. P. G.; Adams, A.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 894-901.
- [42] Carlson, C. B.; Stephens, O. M.; Beal, P. A. *Biopolymers* **2003**, *70*, 86-102.
- [43] Graves, D. E.; Velea, L. M. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 915-929.
- [44] Coury, J. E.; McFail-Isom, L.; Williams, L. D.; Bottomley, L. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, *93*, 12283-12286.
- [45] Krugh, T. R. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1994**, *4*, 351-364.
- [46] Krugh, T. R. *J. Mol. Biol.* **1975**, *97*, 133.
- [47] Bailly, C.; Denny, W. A.; Mellor, L. E.; Wakelin, L. P. G.; Waring, M. J. *Biochemistry* **1992**, *31*, 3514-3524.
- [48] Dervan, P. B.; Becker, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1968-1970.
- [49] Becker, M. M.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3664-3666.
- [50] Rye, S. H.; Yue, S.; Wemmer, D. E.; Quesada, M. A.; Haugland, R. P.; Mathies, R. A.; Glazer, A. N. *Nucleic Acids Res.* **1992**, *20*, 2803-2812.
- [51] Rye, S. H.; Glazer, A. N. *Nucleic Acids Res.* **1995**, *23*, 1215-1222.
- [52] Jacobsen, J. P.; Pedersen, J. B.; Hansen, L. F.; Wemmer, D. E. *Nucleic Acids Res.* **1995**, *23*, 753-760.
- [53] Braunlin, W. H.; Anderson, C. F.; Record, M. T. *Biopolymers*, *25*, 205-214.
- [54] Berge, T.; Jenkins, N. S.; Hopkirk, R. B.; Waring, M. J.; Edwardson, J. M.; Henderson, R. M. *Nucleic Acids Res.* **2002**, *30*, 2980-2986.
- [55] Zewail-Foote, M.; Hurley, L. H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2493-2497.
- [56] Martins, T. E.; Baruah, H.; Kramarczyk, J.; Saluta, G.; Day, C. S.; Kucera, G. L.; Bierbach, U. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4492-4496.
- [57] Henle, E. S.; Linn, S. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 19095-19098.
- [58] Fenton *J. Chem. Soc. (Lond.)* **1894**, *21*, 899-910. (ULB Halle; Microfilm)
- [59] Cross, J. B.; Currier, R. P.; Torracco, D. J.; Vanderberg, L. A.; Wagner, G. L.; Gladen, P. D. *Appl. Environ. Microbiol.* **2003**, *69*, 2245-2252.
- [60] Henle, E. S.; Han, Z.; Tang, N.; Rai, P.; Luo, Y.; Linn, S. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 962-971.
- [61] Henle, E. S.; Roots, R.; Holley, W. R.; Chatterjee, A. *Radiat. Res.* **1995**, *143*, 144-150.
- [62] Henle, E. S.; Lou, Y.; Gassmann, W.; Linn, S. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 21177-21186.
- [63] Lou, Y.; Henle, E. S.; Linn, S. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 21167-21176.
- [64] Enright, H. U.; Miller, W. J.; Hebbel, R. P. *Nucleic Acids Res.* **1995**, *23*, 1215-1222.

- [65] Rastogi, K.; Chou, T.; Ting, C.; Chen, K.; Hwang, J.; Su, T. *Med. Chem. Res.* **2002**, *11*, 278-292.
- [66] Herztberg, R. P.; Dervan, P. B. *Biochemistry* **1984**, *23*, 3934-3945.
- [67] Baguley, B. C.; Wakelin, L. P. C.; Jacintho, J. D.; Kovacic P. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 2643-2649.
- [68] Herztberg, R. P.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 313-315.
- [69] Collins, S. J.; Lawson, V. A.; Masters, C. L. *Lancet* **2004**, *363*, 51-59.
- [70] Koster, T.; Singh, K.; Zimmermann, M.; Gruys, E. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* **2003**, *26*, 315-326.
- [71] Miller, M. W.; Williams, E. S. *Nature* **2003**, *425*, 35-36.
- [72] Macleod, M. *IDrugs* **2003**, *6*, 345-350.
- [73] Will, W. *Lancet* **1996**, *347*, 921-925.
- [74] Haltia, K. *Annals of Medicine* **2000**, *32*, 493-500.
- [75] Brown, D. A.; Bruce, M. E.; Fraser, J. R. *Neuropatho. Appl. Neurobiol.* **2003**, *29*, 262-272.
- [76] Sigurdsson, B. *Br. Vet. J.* **1954**, *110*, 341-354.
- [77] Hadlow, W. J. *Lancet* **1959**, *ii*, 289-290.
- [78] Klatzo J. *Lab. Invest.* **1959**, *8*, 799-847.
- [79] Alper, T.; Cramp, W. A.; Haig, D. A.; Clarke, M. C. *Nature* **1967**, *214*, 764-766.
- [80] Latarjet, R.; Muel, B.; Haig, D. A.; Clarke, M. C. *Nature* **1970**, *227*, 1341-1343.
- [81] Prusiner, S. B. *Science* **1982**, *216*, 136-144.
- [82] Legname, G.; Baskakov, I. V.; Nguyen, H. O.; Riesner, D.; Cohen, F. E.; DeArmond, S. J.; Prusiner, S. B. *Science* **2004**, *305*, 673-676.
- [83] Brown, D. R.; Qin, K.; Herms, J. W.; Madlung, A.; Manson, J.; Strome, R.; Fraser, P. E.; Kruck, T.; von Bohlen, A.; Schulz-Schaeffer, W.; Giese, A.; Westaway, D.; Kretzschmar, H. *Nature* **1997**, *390*, 684-687.
- [84] Burns, C. S.; Aronoff-Spencer, E.; Legname, G.; Prusiner, S. B.; Anthonline, W. E.; Gerfen, G. J.; Peisach, J.; Millhauser, G. L. *Biochemistry* **2003**, *42*, 6794-6803.
- [85] Collinge, J.; Whittington, M. A.; Sidle, K. C. L.; Smith, C. J.; Palmer, M. S.; Clarke, A. R.; Jefferys, G. R. *Nature* **1994**, *370*, 295-297.
- [86] McKenzie, D.; Bartz, J.; Mirwald, J.; Olander, D.; Marsh, R.; Aiken, J. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 25545-25547.

- [87] Zahn, R.; Liu, A.; Lührs, T.; Riek, R.; von Schroetter, C.; Garcia, F. L.; Billeter, M.; Calzolari, L.; Wider, G.; Wüthrich, K. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2000**, *97*, 145-150.
- [88] Knaus, K. J.; Morillas, M.; Swietnicki, W.; Malone, M.; Surewicz, W. K.; Yee, V. C. *Nature Struct. Biol.* **2001**, *8*, 770-774.
- [89] Cohen, F. E.; <http://www.cmpharm.ucsf.edu/cohen/:06.11.04>
- [90] Perrier, V.; Wallace, A. C.; Kaneko, K.; Safar, J.; Prusiner, S. B.; Cohen, F. E. *Proc. Natl. Acad. Sci (USA)* **2000**, *97*, 6073-6078.
- [91] Büeler, H.; Aguzzi, A.; Sailer, A.; Greiner, R. A.; Autenried, P.; Aguet, M.; Weissmann, C. *Cell* **1993**, *73*, 1339-1347.
- [92] Tatzelt, J.; Prusiner, S. B.; Welch, W. J. *Europ. Mol. Bio. Org. J.* **1996**, *15*, 6363-6373.
- [93] Peretz, D.; Williamson, R. A.; Kaneko, K.; Vergara, J.; Leclerc, E.; Schmitt-Ulms, G.; Mehlhorn, I. R.; Legname, G.; Wormald, M. R.; Rudd, P. M.; Dwek, P. M.; Burton, D. R.; Prusiner, S. B. *Nature* **2001**, *412*, 739-743.
- [94] Liu, H.; Farr-Jones, S.; Ulyanov, N. B.; Llinas, M.; Marqusee, S.; Groth, D.; Cohen, F. E.; Prusiner, S. B.; James, T. L. *Biochemistry* **1999**, *38*, 5362-5377.
- [95] Perrier, V.; Wallace, A.; Kaneko, K.; Safar, J.; Prusiner, S. B.; Cohen, F. E. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2000**, *97*, 6073-6078.
- [96] Shaked, G. M.; Fridlander, G.; Meiner, Z.; Taraboulos, A.; Gabizon, R. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 17981-17986.
- [97] Cohen, F. E.; Kelly, J. W. *Nature* **2003**, *426*, 905-909.
- [98] Bennion, B. J.; Daggett, V. *Clin. Chem.* **2002**, *48*, 2105-2114.
- [99] Caughey, B.; Race, R. E. *J. Neurochem.* **1992**, *59*, 768-771.
- [100] Milhavet, O.; Mangé, A.; Casanova, D.; Lehmann, S. J. *Neurochem.* **2000**, *74*, 222-230.
- [101] Rudyk, H.; Vasiljevic, S.; Hennion, R. M.; Birkett, C. R.; Hope, J.; Gilbert, I. H. *J. Gen. Vir.* **2000**, *81*, 1155-1164.
- [102] Farquhar, C. F.; Dickinson, A. G. *J. Gen. Virol.* **1986**, *67*, 463-473.
- [103] Farquhar, C.; Dickinson, A.; Bruce, M. *Lancet* **1999**, *353*, 117.
- [104] Shaked, G. M.; Engelstein, R.; Avraham, I.; Kahana, E.; Gabizon, R. *Brain Res.* **2003**, *983*, 137-143.
- [105] Forloni, G.; Iussich, S.; Awan, T.; Colombo, L.; Angeretti, N.; Girola, L.; Bertani, I.; Poli, G.; Caramelli, M.; Bruzzone M. G.; Farina, L.; Limido, L.; Rossi, G.; Giaccone, G.; Ironside, J. W.; Bugiani, O.; Salmona, M.; Tagliavini, F. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 10849-10854.

- [106] Tagliavini, F.; Forloni, G.; Colombo, L.; Rossi, G.; Girola, L.; Canciani, B.; Angeretti, N.; Giampaolo, L.; Perresini, E.; Awan, T.; De Gioia, L.; Ragg, E.; Bugiani, O.; Salmona, M. *J. Mol. Biol.* **2000**, *300*, 1309-1322.
- [107] 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.
- [108] Shaked, G. M.; Meiner, Z.; Avraham, I.; Taraboulos, A.; Gabizon, R. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 14324-14328.
- [109] Supattapone, S.; Nguyen, H. B.; Cohen, F. E.; Prusiner, S. B.; Scott, M. R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, *96*, 14529-14534.
- [110] Supattapone, S.; Wille, H.; Uyechi, L.; Safar, J.; Tremblay, P.; Szoka, F. C.; Cohen, F. E.; Prusiner, S. B.; Scott, M. R. *J. Virol.* **2000**, *75*, 3453-3461.
- [111] Caughey, W. S.; Raymond, L. D.; Horiuchi, M.; Caughey, B. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1998**, *95*, 12117-12122.
- [112] Priola, S. A.; Raines, A.; Caughey, W. S. *Science* **2000**, *287*, 1503-1506.
- [113] Follette, P. *Science* **2003**, *299*, 191-192.
- [114] Brocks, D. R.; Mehvar, R. *Clin. Pharmacokinet.* **2003**, *42*, 1359-1382.
- [115] Bate, C.; Reid, S.; Williams, A. *NeuroReport* **2001**, *12*, 2589-2594.
- [116] Vogtherr, M.; Grimme, S.; Elshorst, B.; Jacobs, D. M.; Fiebig, K.; Griesinger, C.; Zahn, R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3563-3564.
- [117] Turnbull, S.; Tabner, B. J.; Brown, D. R.; Allsop, D. *NeuroReport* **2003**, *14*, 1743-1745.
- [118] Farrelly, P. V.; Kenna, B. L.; Laohachai, K. L.; Bahadi, R.; Salmona, M.; Forloni, G.; Kourie, J. I. *J. Neurosci. Res.* **2003**, *74*, 934-941.
- [119] Maxson, L.; Wong, C.; Herrmann, L. M.; Caughey, B.; Baron, G. S. *Anal. Biochem.* **2003**, *323*, 54-56.
- [120] Kocisko, D. A.; Baron, G. S.; Rubenstein, R.; Chen, J.; Kuizon, S.; Caughey, B. *J. Virol.* **2003**, *77*, 10288-10294.
- [121] Sebestik, J.; Matejka, P.; Hlavacek, J.; Stibor, I. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1203-1205.
- [122] Aguzzi, A.; Heikenwalder, M. *Nature* **2003**, *423*, 127-129.
- [123] Koshima, H.; Kutsunai, K. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1299-1302.
- [124] Mueller, D. M.; Hudson, R. A.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1860-1862.
- [125] Ionescu, M.; Hopartean, I. *Stud. Univ. Babeş-Bolyai Chem.* **1972**, *17*, 105-109.

- [126] Ionescu, M.; Hopartean, I. *Stud. Univ. Babes-Bolyai Chem.* **1970**, *15*, 77-80.
- [127] Reisch, J.; Probst, W. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, *320*, 1065-1072.
- [128] Ismail, K. A.; Koreish, E. A. *Alex. J. Pharm. Sci.* **2000**, *14*, 161-166.
- [129] SanFilippo, L. J. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, *23*, 130-132.
- [130] Gujadhur, R.; Venkataraman, D.; Kintigh, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4791-4793.
- [131] Finet, J.; Fedorov, A. Y.; Combes, S.; Boyer, G. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 597-626.
- [132] Ma, D.; Cai, Q.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2453-2455.
- [133] Ma, D.; Xia, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2583-2586.
- [134] Wolter, M.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3803-3805.
- [135] Kwong, F. Y.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 581-584.
- [136] Kondratov, S. A.; Litvak, V. V.; Shein, S. M. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Trans.)* **1977**, *13*, 1112-1117.
- [137] Gamage, S. A.; Spicer, J. A.; Rewcastle, G. W.; Milton, J.; Sohal, S.; Dangerfield, W.; Mistry, P.; Ficker, N.; Charlton, P. A.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 740-743.
- [138] Oza, V. B.; Petrassi, H. M.; Purkey, H. E.; Kelly, J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1-6.
- [139] Green, N. S.; Palaninathan, S. K.; Sachettini, J. C.; Kelly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13404-13414.
- [140] Oza, V. B.; Smith, C.; Raman, P.; Koepf, E. K.; Lashuel, H. A.; Petrassi, H. M.; Chiang, K. P.; Powers, E. T.; Sachettini, J.; Kelly, J. W. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 321-332.
- [141] Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348-1350.
- [142] Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216.
- [143] Hartwig, J. F.; Kawasutra, M.; Hauck, S. I.; Shaughnessy, K. H.; Alcazar-Roman, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5575-5580.
- [144] Hay, R. W.; Nolan, K. B. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1975**, *13*, 1448-1351.
- [145] Belfield, A. J.; Brown, G. R.; Foubister, A. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11399-11428.
- [146] Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1316-1317.
- [147] Paine, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1496-1502.

- [148] Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433-1456.
- [149] Saphier, M.; Masarwa, A.; Cohen, H.; Meyerstein *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1226-1234.
- [150] Holleman, A. F. *Lehrbuch der anorganischen Chemie; 101. Aufl.* **1995**, 1328.
- [151] Ma, D.; Zhang, Y.; Yao, J.; Wu, S.; Tao, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12459-12467.
- [152] Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727-7729.
- [153] Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046-2067.
- [154] Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125-146.
- [155] Höger, S. *Chemie in unserer Zeit* **2001**, *35*, 102-109.
- [156] Wolfe, S. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144-1157.
- [157] Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081-3089.
- [158] Zhang, X.; Harris, M. C.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1799-1805.
- [159] Sadighi, J. P.; Harris, M. C.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5327-5330.
- [160] Pellon, R. F.; Carrasco, R.; Rodes, L. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1447-1453.
- [161] Docampo, M. L.; Pellon, R. F. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1771-1775.
- [162] Pellon, R. F.; Mamposo, C.; Carrasco, R.; Rodes, L. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3877-3883.
- [163] Endel'man, E. S.; Danilenko, V. S.; Trinus, F. P.; Yufa, P. A.; Fadeicheva, A. G.; Muravov, I. I.; Fialkov, Yu. A.; Yagupol'skii, L. M. *Pharm. Chem. J.* **1973**, *7*, 755-759.
- [164] Rewcastle, G. W.; Denny W. A. *Synthesis* **1985**, 217-220.
- [165] Csuk, R.; Barthel, A.; Raschke, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5737-5750.
- [166] Van Dort, M. E.; Robins, D. M.; Wayburn, B. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3344-3347.
- [167] Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, 2177-2180.
- [168] Chen, T. K.; Fico, R.; Canellakis, E. S. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 868-874.
- [169] Melchiorre, C.; Quaglia, W.; Picchio, M. T.; Giardinà, D.; Brasili, L.; Angeli, P. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 79-84.
- [170] Krapcho, A. P.; Kuell, C. S. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2559-2564.

- [171] Hanson, J. E.; Reichmanis, E.; Houlihan, F. M.; Neenan, T. X. *Chem. Mater.* **1992**, *4*, 837-842.
- [172] Krakowiak, E. K.; Bradshaw, J. S. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3999-4004.
- [173] Csuk, R.; Barthel, A.; Brezesinski, T.; Raschke, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 975-988.
- [174] Neumann, H. J.; Knoller, H. PCT WO 02/32875 A1; *Chem Abstr.* **2002**, *136*, 319358.
- [175] Csuk, R.; Barthel, A.; Brezesinski, T.; Raschke, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4983-4985.
- [176] Bieschke, J.; Giese, A.; Schulz-Schaeffer, W.; Zerr, I.; Poser, S.; Eigen, M.; Kretzschmar, H. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2000**, *97*, 5468-5473.
- [177] Krishnegowda, G.; Thimmaiah, P.; Hegde, R.; Dass, C.; Houghton, P. J.; Thimmaiah, K. N. *Biorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2367-2380.
- [178] Lormier, A. T.; Boyer, G.; Faure, R.; Galy, J. P. *Heterocycles* **2002**, *57*, 449-463.
- [179] Chatterjee, A.; Raychaudhuri, R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2546-2547.
- [180] Chen, M. H.; Beylin, V. G.; Iakovleva, E.; Kesten, S. J.; Magano, J.; Vrieze, D. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 411-418.
- [181] Giral, F.; Calderon, L. *Ciencia (Mex.)* **1945**, *6*, 369.
- [182] Ledochowski, Z.; Ledochowski, A.; Borowski, E.; Wysocka, B.; Kikmunter, A.; Morawski, W.; Gawle, K.; Wypych, H. *Chem Abstr.* **1960**, *59*, 16452h.
- [183] Samarin, A. S.; Shchurova, I. G. *Chem Abstr.* **1971**, *75*, 5419b.
- [184] Legrand, L.; Lozag'h, N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 2067-2074.
- [185] Hörlein, U. *Arch. Pharmaz.* **1971**, *304*, 80-99.
- [186] Monge, A.; Martínez-Crespo, F. J.; Santamaría, L.; Narro, S.; López de Ceráin, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 1455-1460.
- [187] Kikhteva, V. I.; Dykhanov, N. N. *Chem Abstr.* **1966**, *65*, 16940e.
- [188] F. Kliegl, *Chem. Ber.*, 1914, **47**, 1634.
- [189] Drosdow, N. S.; Lesnowa, N. S. *Chem. Zentralbl.* **1936**, *107*, 770.
- [190] Lormier, A. T.; Boyer, G.; Faure, R.; Galy, J. P. *Heterocycles* **2002**, *57*, 449-464.
- [191] Goodall, R. R.; Kermack, W. O. *J. Chem. Soc.* **1936**, 1163-1166.
- [192] Mazagova, D.; Sabolova, D.; Kristian, P.; Imrich, J.; Antalík, M.; Podhradský, D. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1994**, *59*, 203-212.
- [193] Gaidukevich, A. N.; Sidom, M. B.; Bezuglyi, V. D. *J. Anal. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1977**, *32*, 1435-1439.
- [194] Hall, D. M.; Turner, E. E. *J. Chem. Soc.* **1945**, 694-699.

- [195] Mauss, H. *Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige* **1930**, *17*, 1176-1178.
- [196] Robidoux, S.; Guo, Y.; Damha, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6651-6654.
- [197] Kimura, M.; Okabayashi, I.; Kato, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 697-701.
- [198] Kihiteva, V. I.; Dykhanov, N. N. *Chem Abstr.* **1966**, *64*, 15837g.
- [199] Tammler, U.; Quillan, J. M.; Lehmann, J.; Sadée, W.; Kassack, M. U. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 481-493.
- [200] Callahan, J. F.; Ashton-Shue, D.; Bryan, H. G.; Bryan, W. M.; Hackman, G. D.; Kinter, L. B.; McDonald, J. E.; Moore, M. L.; Schmidt, D. B.; Silvestry, J. S.; Stassen, F. L.; Sulat, L.; Yim, N. C. F.; Huffman, W. F. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 391-396.
- [201] Fixon-Qwoo, S.; Levasseur, F.; Williams, K.; Sabado, T. N.; Lowe, M.; Klose, M.; Mercier, A. J.; Fields, P.; Atkinson, J. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 315-334.
- [202] Gallot, B.; Douy, A. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1987**, *153*, 367-373.
- [203] Fuchs, S.; Klingler, W.; Voelter, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 602-608.
- [204] Wellendorph, P.; Jaroszewski, J. W.; Honoré Hansen, S.; Franzyk, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 117-122.
- [205] Altieri, A.; Bottari, G.; Dehez, F.; Leigh, D. A.; Wong, J. K. Y.; Zerbetto, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2296-2300.
- [206] Ackley, M. C.; Barry, C. G.; Mounce, A. M.; Farmer, M. C.; Springer, B.; Day, C. S.; Wright, M. W.; Berners-Price, S. J.; Hess, S. M.; Bierbach, U. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2004**, *9*, 453-461.
- [207] Buchardt, O.; Ehrbar, U.; Larsen, C.; Møller, J.; Nielsen, P. E.; Thomson, T.; Wätjen, F.; Hansen, J. B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4123-4127.
- [208] Hrabowska, M.; Ledochowski, A.; Onosko, K. *Arch. Immun. Ther. Exp.* **1976**, *24*, 249-258.
- [209] Canellakis, E. S.; Shaw, Y. H.; Hanners, W. E.; Schwartz, R. A. *Biochim. Biophys. Acta* **1975**, *418*, 277-289.
- [210] Hansen, J. B.; Langvad, E.; Frandsen, F.; Buchardt, O. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1510-1514.
- [211] Takenaka, S.; Iwamasa, K.; Takagi, M.; Nishino, N.; Mihara, H.; Fujimoto, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 2043-2046.
- [212] Lown, J. W.; Sondhi, S. M.; Ong, C. *Biochemistry* **1986**, *25*, 5111-5117.
- [213] Lown, W. J.; Joshua, A. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, *22*, 1298-1300.

-
- [214] Radzikowski, C.; Ledochowski, Z.; Ledochowski, A.; Ruprecht, M.; Hrabowska, M. *Patologia Polska* **1962**, *13*, 39-58.
- [215] Girault, S.; Delarue, S.; Grellier, P.; Berecibar, A.; Maes, L.; Quirijnen, L.; Lemiere, P.; Debreu-Fontaine, M.; Sergheraert, C. *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, *53*, 935-938.
- [216] Lang, F.; Zewge, D.; Houpis, I. N.; Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3251-3254.
- [217] Csuk, R.; Raschke, C.; Goethe, G.; Reissmann S. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2004**, *337*, 571-578.

Auf der beigefügten CD-ROM werden die nachfolgenden Daten mitgeliefert.

Verzeichnis:

- *Abbildungen:* Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Abbildungen, Strukturen und Reaktionen in Form von „ChemDraw 8.0“-Dateien (*.cdx) oder als Bilddateien.
- *Excel:* Übersichtstabellen („MS Excel 2000“-Dateien) zur Zuordnung der Verbindungen zu den durchgeführten Experimenten sowie den daraus hervorgegangenen analytischen Daten und zur Berechnung der UV-Daten.
- *Literatur:* Die zitierten Literaturstellen in elektronischer Form (zumeist als „pdf“-Dateien) soweit vorhanden sowie verwendete, jedoch nicht zitierte Literaturstellen.
- *MOPAC:* Die mit Hilfe von „Chem3d Ultra 8.0; 2004“ (MOPAC; Methode PM3, closed shell) erzeugten Bilddateien zur Darstellung der Molekülorbitale der 9-Aminoacridine.
- *Spektren:* Im Unterordner NMR befinden sich die NMR-FID-Files der Verbindungen **92 – 263** (^1H , ^{13}C , ^{19}F). Im Unterordner Software befindet sich Analysensoftware zur Auswertung der NMR-FIDs, insbesondere das für die vorliegende Arbeit verwendete Programm „Metrec 2.3“.
- *Thermogravimetrie:* Die im Zusammenhang mit den thermogravimetrischen Experimenten entstandenen Rohdaten.
- *Dissertation:* Die mit dem Antrag auf Zulassung zur Promotion eingereichten Unterlagen (Dissertation, Erklärungen ect.)

Christian Raschke

Persönliche Informationen	Geburtsdatum:	06.02.1976	
	Familienstand:	ledig	
	Staatsangehörigkeit:	deutsch	
	Geburtsort:	Lutherstadt Eisleben	
	Eltern:	Helga Raschke, geb. Bandurski Karl Ernst Raschke	
Beruflicher Werdegang	8 / 01 – 8 / 04	Martin-Luther-Universität Halle - Wissenschaftlicher Mitarbeiter - Promotion	
	Seit 8 / 04	Wissenschaftlicher Mitarbeiter (Quality Control unit) bei der Chemischen Fabrik Berg GmbH	
Ausbildung	9 / 82 – 6 / 90	POS „Hans Seidel“	Eisleben
	9 / 90 – 6 / 94	Georg-Cantor-Gymnasium	Halle
	4 / 96 – 5 / 01	Martin-Luther-Universität	Halle
		- Studium Chemie (Diplom)	
Wehrdienst	01.01.95 – 31.12.95		
Tätigkeiten neben dem Studium	5 / 97 – 9 / 97	Industriepraktikum	Dow / BSL
	8 / 99 – 10 / 99	Wissenschaftliche Hilfskraft	Uni Halle
	2 / 99 – 4 / 99	Wissenschaftliche Hilfskraft	Uni Halle
Ehrenamtliche Tätigkeiten	11 / 99 – 11 / 02	Vorstandsmitglied Studentenwerk Halle AöR - seit 7/00 als stellv. Vorsitzender	
	10 / 99 – 10 / 00	Mitglied im akademischen Senat der MLU	
	10 / 98 – 10 / 00	Mitglied im Konzil der MLU	
	10 / 98 – 10 / 02	Mitglied im Fachbereichsrat Chemie	
	10 / 98 – 10 / 99	Mitglied im Fachschaftsrat Chemie	

Publikationsliste

- Wagner, C.; Raschke, C.; Merzweiler, K. *Appl. Organometal. Chem.* **2004**, *18*, 147.
- Csuk, R.; Barthel, A.; Raschke, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5737-5750.
- Csuk, R.; Barthel, A.; Brezesinski, T.; Raschke, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 975-988.
- Csuk, R.; Barthel, A.; Brezesinski, T.; Raschke, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4983-4985.
- Csuk, R.; Raschke, C.; Goethe, G.; Reissmann S. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2004**, *337*, 571-578.
- Csuk, R.; Raschke, C.; Goethe, G.; Reissmann S. *Zeitschr. f. Naturforschung B: Chemical Sciences* **2005**, *60*, 83-88.
- Csuk, R.; Brezesinski, T.; Goethe, G.; Raschke, C.; Reissmann, S. *Zeitschr. f. Naturforschung B: Chemical Sciences* **2005**, *60*, 89-98.

Erklärung

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Halle (Saale), Mai 2005

Christian Raschke