

Dimere Tacrinverbindungen als neue Wirkstoffe gegen tropische Infektionskrankheiten

Dissertation zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg



vorgelegt von

Ines Schmidt

aus Marlesreuth

Würzburg 2016

Eingereicht bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie am

Gutachter der schriftlichen Arbeit

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

Prüfer des öffentlichen Promotionskolloquiums

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____

3. Prüfer: _____

Datum des öffentlichen Promotionskolloquiums:

Promotionsurkunde ausgehändigt am:

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 2011 bis Dezember 2015 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg auf Anregung und unter der Anleitung von **Frau Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe** mit finanzieller Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 630 - Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten) angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits in folgender Form veröffentlicht:

Originalarbeiten:

Schmidt, I.; Pradel, G.; Sologub, L.; Golzmann, A.; Schirmeister, T.; Kucharsky, A.; Holzgrabe, U.

Bistacrine derivatives: falcipain-2 inhibitors as potent antimalarials

Manuskript in Vorbereitung

Posterpräsentationen:

Schmidt, I.; Heller, E.; Schurigt, U.; Pradel, G.; Holzgrabe, U.

Novel active compounds against Leishmania, Plasmodia and Trypanosoma - Bistacrine derivatives

DPHG/OePhG-Jahrestagung, **2011**, Innsbruck.

Schmidt, I.; Schurigt, U.; Pradel, G.; Holzgrabe, U.

Tacrine Derivatives and its Dimers as Potential Antiprotozoic Agents

DPHG Jahrestagung, **2012**, Greifswald.

7. Joint Ph.D. Students Meeting, **2012**, Freudenstadt.

Chem-SyStM, **2012**, Universität Würzburg.

Schmidt, I.; Pradel, G.; Jiménez-Ruiz, A.; Toro, M.; Schurigt, U.; Holzgrabe, U.

Tacrine Derivatives as New Potential Inhibitors of Trypanothione Reductase

DPHG Jahrestagung, **2013**, Freiburg.

SFB 630 International Symposium, **2013**, Würzburg.

Schmidt, I.; Schurigt, U.; Krauth-Siegel, L.; Miliu, A.; Jiménez-Ruiz, A.; Toro, M.; Holzgrabe, U.

Nonyl-linked bis-tacrine as a promising candidate for inhibition of Trypanothione reductase

DPHG Jahrestagung, **2014**, Frankfurt am Main.

Chem-SyStM, **2014**, Universität Würzburg.

8th Joined Ph.D. Students Meeting, **2014**, Retzbach.

Danksagung

In erster Linie danke ich besonders Frau Prof. Dr. Ulrike Holzgrave für die interessante und interdisziplinäre Themenstellung, die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis und die hervorragenden Arbeitsbedingungen. Weiterhin möchte ich mich für die Unterstützung in allen Phasen der Promotion und das in mich gesetzte Vertrauen bedanken, das mir ermöglichte, diese Arbeit selbstständig und eigenverantwortlich zu erstellen.

Ebenso danke ich Frau Prof. Dr. Schirmeister für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Ferner gilt mein Dank folgenden Kooperationspartnern:

Prof. Dr. Gabriele Pradel und Ludmilla Sologub, Universität Aachen, für die Untersuchung der antiplasmodialen Aktivität der synthetisierten Verbindungen.

Prof. Dr. Katja Becker und Marina Fischer, Universität Giessen, für die Untersuchungen an der *Plasmodium falciparum* Thioredoxinreduktase und der *Pf* Glutathionreduktase.

Prof. Dr. Tanja Schirmeister und Anna Kucharsky, Universität Mainz, für die Testungen der Substanzen gegen Falcipain-2 und Rhodesain.

Frau PD Dr. Heike Bruhn und allen Mitgliedern des Teilprojekts Z1 des SFB 630, Universität Würzburg, für die Untersuchung der antileishmanialen und antitrypanosomalen Aktivität sowie die Bestimmung der Zytotoxizität und der guten Zusammenarbeit.

Prof. Dr. Antonio Jiménez Ruiz und Miguel Toro, Universidad de Alcalà, Spanien, für die Untersuchungen an der *Leishmania infantum* Trypanothion-Reduktase.

Prof. Dr. Luise Krauth-Siegel und Alexandra Miliu, Universität Heidelberg, für die Untersuchungen an der *Trypanosoma brucei* und *Trypanosoma cruzi* Trypanothion-Reduktase und der humanen Glutathion-Reduktase.

Ein großes Dankeschön geht an Dr. Jens Schmitz und Dr. Eberhard „Ebi“ Heller, die mir sowohl während des F-Praktikums, als auch bei der Diplomarbeit und der Promotion immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Den Sekretärinnen Frau Möhler, Frau Ebner und Frau Kosikors möchte ich für die Unterstützung nicht nur in bürokratischen Angelegenheiten und auch für die vielen netten Gespräche danken.

Bei Dr. Curd Schollmayer, Dr. Bernd Reyer und dem Team der Werkstatt möchte ich mich ebenfalls für die schnelle Hilfe bei allen möglichen Problemen bedanken, seien es außergewöhnliche NMR-Messungen, abgelaufene Accounts und quietschende Rotis.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei den Ehemaligen des AKs Alex, Andi, Christina, Christine, David, Diana, Georg, Jessy, Johannes, Katja, Max, Michi und Steffi, die mich „damals“ so herzlich aufgenommen haben, es war eine wunderbare Zeit in und außerhalb der Uni.

Natürlich gilt auch der aktuellen Besetzung ein großes Dankeschön für die schöne Zeit: meinen Synthesekollegen Anna, Daniela, Flo, Jan, Lina, Michi, Patrick und Regina; den Analytikern Christiane, Christine, Joachim, Ludwig, Markus, Miri, Nina, Nils, Olli, Raphael sowie den „Neuen“ im AK Alexander, Antonio und Klaus.

Bei den Assistenten des 3. Semesters Anja, Christoph, Dominik, Ferdinand, Jessy, Joachim, Matthias, Patrizia, Sarah, Simon und Vanessa möchte ich mich für die tolle Zusammenarbeit und die meist lustige Zeit während der Aufsicht bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern Inge und Willi, meine Brüder Jörg und Sven und an Stefan, für eure Unterstützung in allen Lebenslagen und dafür, dass ich mich immer auf euch verlassen kann. Ohne euch hätte ich so manches nicht geschafft.

Danke

an alle, die an der Entstehung dieser Arbeit auf unterschiedlichste Art und Weise beigetragen haben.

*Meinen lieben Eltern,
Brüdern und Stefan*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
1 Einleitung	1
1.1 Protozoeninfektionen	3
1.1.1 Malaria	3
1.1.2 Leishmaniose	8
1.1.3 Trypanosomiasis - Afrikanische Schlafkrankheit	13
1.2 Tacrin	17
1.3 Zielsetzung	18
2 Synthesen.....	21
2.1 Synthese der Tacrin-Derivate	23
2.2 Synthesestrategien zur Herstellung der homodimeren Tacrin-Derivate	25
2.2.1 Synthese der Ausgangsprodukte	25
2.2.1.1 Synthese der 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin-Vorstufen	25
2.2.1.2 Synthese der fluorsubstituierten Benzoessäuren	26
2.2.1.3 Synthese der 4-Alkoxycyclohexanone	28
2.2.1.4 Synthese von 1-Oxotacrin.....	29
2.2.2 Dimerisierungsreaktionen	30
2.2.2.1 Dimerisierung zweier Tacrineinheiten mit 1, ω -Dibromalkanen	30
2.2.2.2 Dimerisierung zweier 9-Chlor-Tacrin-Einheiten mit 1, ω -Diaminoalkanen	31
2.2.3 Synthese der dimeren 3,4-Dihydroverbindungen aus den 1-Oxoderivaten über die Alkohol-Zwischenstufe.....	34
2.2.3.1 Dimerisierung von 1-Oxotacrin V11	34
2.2.3.2 Reduktion der 1-Oxo-Verbindungen zu 1-Hydroxy-Derivaten	38
2.2.3.3 Synthese der 3,4-Dihydroverbindungen F1 - F5.....	39
2.3 Synthese der unsymmetrischen Verbindungen	40
2.3.1 <i>N</i> -Hexyl-9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin (J1)	40
2.3.2 <i>N</i> ¹ -(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)- <i>N</i> ⁹ -(chinolin-4-yl)nonan-1,9-diamin (J2)	40
2.3.3 1-(1,2,3,4-Tetrahydroacridin-9-yl)-3-(6-((1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)amino)hexyl)-thioharnstoff (J3)	42
2.4 Synthese der Xanthen-Derivate A28 und H10.....	43
3 Ergebnisse und Diskussion	45
3.1 Biologische Testungen	47
3.1.1 Antiplasmodiale Aktivität	47
3.1.1.1 <i>In-vitro</i> -Aktivität gegen <i>Plasmodium falciparum</i>	47
3.1.1.2 Inhibition der β -Hämatin-Bildung.....	51
3.1.1.3 Inhibition der <i>Pf</i> Thioredoxin- und der <i>Pf</i> Glutathion-Reduktase	53
3.1.1.4 Inhibition von Falcipain-2	55
3.1.1.4.1 Enzymkinetik.....	55
3.1.1.4.2 Fluoreszenzassay	58
3.1.1.4.3 Ergebnisse.....	60

Inhaltsverzeichnis

3.1.2	Antileishmaniale Aktivität	62
3.1.2.1	<i>In-vitro</i> -Aktivität gegen <i>Leishmania major</i>	62
3.1.2.2	Inhibition der <i>Leishmania infantum</i> Trypanothion-Reduktase.....	67
3.1.3	Antitrypanosomale Aktivität	72
3.1.3.1	<i>In-vitro</i> -Aktivität gegen <i>Trypanosoma brucei brucei</i>	72
3.1.3.2	Inhibition von Rhodesain	76
3.1.3.3	Inhibition der Disulfid-Reduktasen	78
3.1.3.3.1	<i>Trypanosoma brucei</i> und <i>Trypanosoma cruzi</i> Trypanothion-Reduktase	78
3.1.3.3.2	Glutathion-Reduktase	81
3.2	Diskussion.....	82
3.2.1	Bestimmung der Zytotoxizität.....	82
3.2.2	Biologische und physikochemische Betrachtung der Ergebnisse	85
3.2.2.1	Antiplasmodiale Wirksamkeit	85
3.2.2.2	Antileishmaniale Wirksamkeit	87
3.2.2.3	Antitrypanosomale Aktivität	88
3.2.2.4	LogP-Werte.....	90
3.2.2.5	pK _s -Werte	92
3.2.3	Ausblick	93
3.2.3.1	Optimierung durch strukturbasiertes Wirkstoffdesign.....	93
3.2.3.2	Herabsetzen der Zytotoxizität.....	93
4	Zusammenfassung	95
5	Summary	101
6	Experimentalteil	107
6.1	Allgemeine Angaben	109
6.1.1	Verwendete Geräte.....	109
6.1.2	Methoden.....	111
6.1.2.1	Entwickelte HPLC-Methoden	111
6.1.2.2	pK _s -Bestimmung von C5 durch UV-Vis-Spektroskopie.....	111
6.1.2.3	Bestimmung der Inhibition der β -Hämatin-Bildung	112
6.2	Synthesevorschriften	113
6.2.1	Synthese der 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-Derivate.....	113
6.2.1.1	9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin (A1)	115
6.2.1.2	9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin (A2)	115
6.2.1.3	9-Amino-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin (A3)	116
6.2.1.4	9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin (A4)	117
6.2.1.5	9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylacridin (A5)	118
6.2.1.6	9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethylacridin (A6)	118
6.2.1.7	9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-methylacridin (A7)	119
6.2.1.8	9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-dimethylacridin (A8)	119
6.2.1.9	9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-3,6-dimethylacridin (A9)	120

6.2.1.10	9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-7-methylacridin (A10).....	120
6.2.1.11	9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-dimethylacridin (A11).....	121
6.2.1.12	9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-3,7-dimethylacridin (A12).....	122
6.2.1.13	9-Amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (A13).....	122
6.2.1.14	9-Amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin (A14).....	123
6.2.1.15	9-Amino-6-chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin (A15).....	123
6.2.1.16	9-Amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin (A16).....	124
6.2.1.17	9-Amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylacridin (A17).....	125
6.2.1.18	9-Amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethylacridin (A18).....	125
6.2.1.19	9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (A19).....	126
6.2.1.20	9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin (A20).....	126
6.2.1.21	9-Amino-7-chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin (A21).....	127
6.2.1.22	9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin (A22).....	128
6.2.1.23	9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylacridin (A23).....	128
6.2.1.24	9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethylacridin (A24).....	129
6.2.1.25	1,2,3,4-Tetrahydro-7-nitroacridin (A25).....	130
6.2.1.26	1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-7-nitroacridin (A26).....	130
6.2.1.27	1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-7-nitroacridin (A27).....	131
6.2.1.28	9H-Xanthen-9-amin-Hydrochlorid (A28).....	132
6.2.2	Synthese der Vorstufen B1 - B25.....	132
6.2.2.1	9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydracridin (B1).....	135
6.2.2.2	9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin (B2).....	135
6.2.2.3	9-Chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B3).....	136
6.2.2.4	9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin (B4).....	136
6.2.2.5	9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylacridin (B5).....	137
6.2.2.6	9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethylacridin (B6).....	137
6.2.2.7	6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B7).....	138
6.2.2.8	6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin (B8).....	138
6.2.2.9	6,9-Dichlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B9).....	139
6.2.2.10	6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin (B10).....	139
6.2.2.11	6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylacridin (B11).....	140
6.2.2.12	6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethylacridin (B12).....	141
6.2.2.13	6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methoxyacridin (B13).....	141
6.2.2.14	6,9-Dichlor-2-ethoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B14).....	142
6.2.2.15	2-Butoxy-6,9-dichlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B15).....	143
6.2.2.16	7,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin (B16).....	143
6.2.2.17	7,9-Dichlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B17).....	144
6.2.2.18	7,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin (B18).....	145
6.2.2.19	9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-7-nitroacridin (B19).....	145
6.2.2.20	9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-nitroacridin (B20).....	146
6.2.2.21	9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-7-nitroacridin (B21).....	146

Inhaltsverzeichnis

6.2.2.22	9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethyl-7-nitroacridin (B22)	147
6.2.2.23	9-Chlor-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B23)	148
6.2.2.24	9-Chlor-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B24)	148
6.2.2.25	9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyacridin (B25)	149
6.2.3	Synthese der alkylverbrückten Tacrin-Dimere C1 - C9	149
6.2.3.1	N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)ethan-1,2-diamin (C1)	151
6.2.3.2	N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)propan-1,3-diamin (C2)	151
6.2.3.3	N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)butan-1,4-diamin (C3)	152
6.2.3.4	N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)pentan-1,5-diamin (C4)	152
6.2.3.5	N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (C5)	153
6.2.3.6	N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)heptan-1,7-diamin (C6)	153
6.2.3.7	N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)octan-1,8-diamin (C7)	154
6.2.3.8	N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (C8)	154
6.2.3.9	N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)decan-1,10-diamin (C9)	155
6.2.4	Synthese der alkylverbrückten 1-Oxotacrin-Dimere D1 - D7	155
6.2.4.1	9,9'-(Hexan-1,6-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2H)-on) (D1)	156
6.2.4.2	9,9'-(Heptan-1,7-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2H)-on) (D2)	157
6.2.4.3	9,9'-(Octan-1,8-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2H)-on) (D3)	158
6.2.4.4	9,9'-(Nonan-1,9-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2H)-on) (D4)	158
6.2.4.5	9,9'-(Decan-1,10-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2H)-on) (D5)	159
6.2.4.6	9,9'-(Undecan-1,11-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2H)-on) (D6) ..	160
6.2.4.7	9,9'-(Dodecan-1,12-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2H)-on) (D7) ..	160
6.2.5	Synthese der alkylverbrückten 1,2,3,4-Tetrahydroacridin-1-ole E1 - E5	161
6.2.5.1	9,9'-(Hexan-1,6-diylbis(aminodiyl))bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol) (E1)	162
6.2.5.2	9,9'-(Heptan-1,7-diylbis(aminodiyl))bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol) (E2)	162
6.2.5.3	9,9'-(Octan-1,8-diylbis(aminodiyl))bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol) (E3)	163
6.2.5.4	9,9'-(Nonan-1,9-diylbis(aminodiyl))bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol) (E4)	164
6.2.5.5	9,9'-(Decan-1,10-diylbis(aminodiyl))bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol) (E5)	164
6.2.6	Synthese der alkylverbrückten 3,4-Dihydroacridine F1 - F5	165
6.2.6.1	N^1, N^6 -Bis(3,4-dihydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (F1)	166
6.2.6.2	N^1, N^7 -Bis(3,4-dihydroacridin-9-yl)heptan-1,7-diamin (F2)	166
6.2.6.3	N^1, N^8 -Bis(3,4-dihydroacridin-9-yl)octan-1,8-diamin (F3)	167
6.2.6.4	N^1, N^9 -Bis(3,4-dihydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (F4)	168
6.2.6.5	N^1, N^{10} -Bis(3,4-dihydroacridin-9-yl)decan-1,10-diamin (F5)	168
6.2.7	Synthese der 7-Nitrotacrimere G1-G6	169
6.2.7.1	N^1, N^6 -Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (G1)	170
6.2.7.2	N^1, N^7 -Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)heptan-1,7-diamin (G2)	171
6.2.7.3	N^1, N^8 -Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)octan-1,8-diamin (G3)	171
6.2.7.4	N^1, N^9 -Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (G4)	172
6.2.7.5	N^1, N^{10} -Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)decan-1,10-diamin (G5)	173
6.2.7.6	N^1, N^{12} -Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)dodecan-1,12-diamin (G6) ...	173

6.2.8	Synthese homodimerer Verbindungen mit Hexylkette H1-H10	174
6.2.8.1	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁶ -Bis(3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H1) ..	176
6.2.8.2	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁶ -Bis(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H2)	176
6.2.8.3	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁶ -Bis(6-chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H3)	177
6.2.8.4	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁶ -Bis(6-chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H4)	178
6.2.8.5	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁶ -Bis(6-chlor-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H5)	178
6.2.8.6	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁶ -Bis(6-chlor-3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6- diamin (H6)	179
6.2.8.7	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁶ -Bis(2-methyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H7)	180
6.2.8.8	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁶ -Bis(3-methyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H8)	181
6.2.8.9	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁶ -Bis(3,3-dimethyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6- diamin (H9)	181
6.2.8.10	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁶ -Di(9H-xanthen-9-yliden)hexan-1,6-diamin (H10).....	182
6.2.9	Synthese homodimerer Verbindungen mit Nonylkette I1-I16.....	183
6.2.9.1	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Bis(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I1)	185
6.2.9.2	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Bis(2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I2)	186
6.2.9.3	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Bis(2-propyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I3).....	187
6.2.9.4	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Bis(6-chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I4)	187
6.2.9.5	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Bis(6-chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I5)	188
6.2.9.6	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Bis(6-chlor-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I6)	189
6.2.9.7	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Bis(6-chlor-2-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I7)	190
6.2.9.8	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Bis(6-chlor-2-ethoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I8)	190
6.2.9.9	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Bis(2-butoxy-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I9)	191
6.2.9.10	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Bis(7-chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I10)	192
6.2.9.11	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Bis(7-chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I11)	193
6.2.9.12	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Bis(7-chlor-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I12)	193
6.2.9.13	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Bis(6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I13)	194
6.2.9.14	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Bis(7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I14)	195
6.2.9.15	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Bis(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I15)	195
6.2.9.16	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁹ -Di(quinolin-4-yl)nonan-1,9-diamin (I16).....	196

Inhaltsverzeichnis

6.2.10	Synthese der unsymmetrischen Verbindungen J1-J3	197
6.2.10.1	<i>N</i> -Hexyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amin (J1).....	197
6.2.10.2	<i>N</i> ¹ -(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)- <i>N</i> ⁹ -(chinolin-4-yl)nonan-1,9-diamin (J2).....	197
6.2.10.3	1-(1,2,3,4-Tetrahydroacridin-9-yl)-3-(6-((1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)amino)hexyl)-thioharnstoff (J3)	198
6.2.11	Synthese weiterer Ausgangsprodukte V1 - V16	199
6.2.11.1	1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (V1).....	199
6.2.11.2	4-Methoxycyclohexanon (V2)	200
6.2.11.3	4-Ethoxycyclohexanon (V3).....	201
6.2.11.4	4-Butoxycyclohexanon (V4)	201
6.2.11.5	6-Fluorisatin (V5).....	202
6.2.11.6	2-Amino-4-fluorbenzoesäure (V6)	203
6.2.11.7	5-Fluorisatin (V7).....	204
6.2.11.8	2-Amino-5-fluorbenzoesäure (V8)	204
6.2.11.9	1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxyacridin-9-on (V9)	205
6.2.11.10	<i>N</i> -(3-Oxocyclohexen-1-yl)-2-aminobenzonitril (V10).....	206
6.2.11.11	9-Amino-3,4-dihydroacridin-1(2H)-on (V11).....	206
6.2.11.12	4-Chinolinol (V12).....	207
6.2.11.13	4-Chlorchinolin (V13)	208
6.2.11.14	<i>N</i> ¹ -(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (V14)	208
6.2.11.15	9-Isothiocyanat-1,2,3,4-tetrahydroacridin (V15).....	209
6.2.11.16	<i>N</i> ¹ -(1,2,3,4-Tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (V16)	210
6.2.11.17	Xanthydrol (V17)	210
6.2.11.18	Benzyl-(9 <i>H</i>)xanthen-9-yl-carbamat (V18)	211
7	Anhang	213
7.1	IC ₅₀ -Werte und Selektivitätsindices aller Verbindungen	214
7.2	Substanzübersicht	227
7.3	Abkürzungen	232
8	Literaturverzeichnis	233

1 Einleitung

1.1 Protozoeninfektionen

In der *Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD)*, die von der World Health Organization (WHO) herausgegeben wird, werden unter Protozoenerkrankungen unter anderem Malaria, Leishmaniose, Afrikanische Trypanosomiasis, Chagas-Krankheit, Toxoplasmose und Pneumozystose aufgeführt. Die die oben genannten Krankheiten verursachenden Protozoen sind einzellige Eukaryonten mit meist einem, selten mehreren Zellkernen, die häufig parasitär leben und sich sowohl geschlechtlich als auch ungeschlechtlich fortpflanzen. Die Einteilung erfolgt nach der Art ihrer Fortbewegung: Flagellaten (Geißeltierchen), Rhizopoden (Wurzelfüßer, Amöben), Sporozoen (Sporontierchen) und Ziliaten (Wimpertierchen).¹ Das passive oder aktive Eindringen von Protozoen in einen Organismus, deren dortige Vermehrung und die darauf folgende Reaktion des Organismus in Form einer Erkrankung geht mit hoher Morbidität und Mortalität einher.

1.1.1 Malaria

Der Name *Malaria* leitet sich vom italienischen Ausdruck *mal aria* („schlechte Luft“) ab und steht in Zusammenhang mit der Vorstellung von krank machender „schlechter Luft“ in Sumpfgebieten.

Nach jüngsten Schätzungen der WHO traten im Jahr 2013 198 Millionen Fälle von Malaria auf, wovon etwa 584.000 tödlich verliefen.² Malaria wird von Erregern der Gattung Plasmodium (Sporozoen) verursacht, deren Verbreitungsgebiet sich vorwiegend auf bevölkerungsreiche Länder in Afrika, Asien und Lateinamerika ausdehnt (Abbildung 1). Derzeit ist Malaria in etwa 100 Ländern endemisch und etwa die Hälfte der Weltbevölkerung lebt in Malariarisikogebieten.

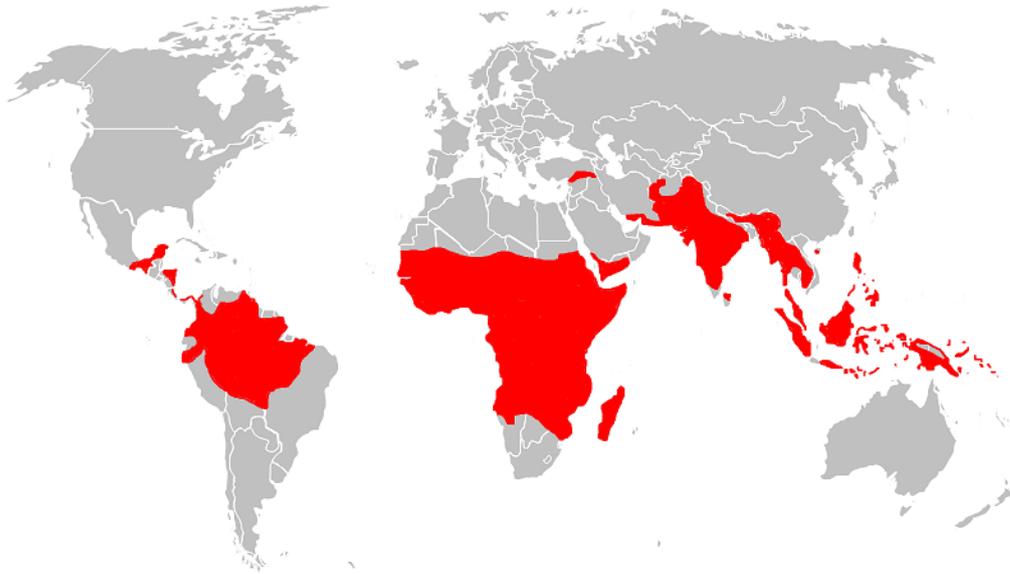


Abbildung 1: Geographische Verteilung der Malaria, modifiziert nach³

Derzeit gelten fünf Plasmodienarten als humanpathogen: *Plasmodium falciparum*, welche die Malaria tropica verursachen, *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale*, welche Malaria tertiana auslösen, *Plasmodium malariae*, die Erreger der Malaria quartana und das kürzlich identifizierte *Plasmodium knowlesi* (Tabelle 1).⁴ Überträger der Plasmodien auf den Menschen ist die weibliche Mücke der Gattung Anopheles (Abbildung 2). Beim Stich einer infizierten Mücke werden Sporoziten in die menschliche Blutbahn übertragen. Innerhalb von 15 - 45 Minuten gelangen diese in Leberzellen, wo sie sich durch ungeschlechtliche Teilung (Schizogonie) vermehren. Die Arten *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium malariae* beginnen in den Hepatozyten unmittelbar mit der Schizogonie, während Sporoziten der Arten *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* auch in einem Ruhestadium (als Hypnozoiten bezeichnet) bis zu mehreren Jahren in der Leber verharren können. Die aus der Teilung hervorgegangenen sogenannten Merozoiten werden nach mehreren Tagen in Vakuolen in die Blutbahn transportiert, wo sie in Erythrozyten eindringen und sich dort erneut durch Vielteilung vermehren. Die mit 8 - 32 Merozoiten gefüllten Erythrozyten platzen auf und entlassen die Merozoiten. Dieser Zyklus synchronisiert sich nach kurzer Zeit und ist für die bei Malaria tertiana und Malaria quartana typischerweise alle drei bzw. vier Tage auftretenden Fieberschübe verantwortlich.

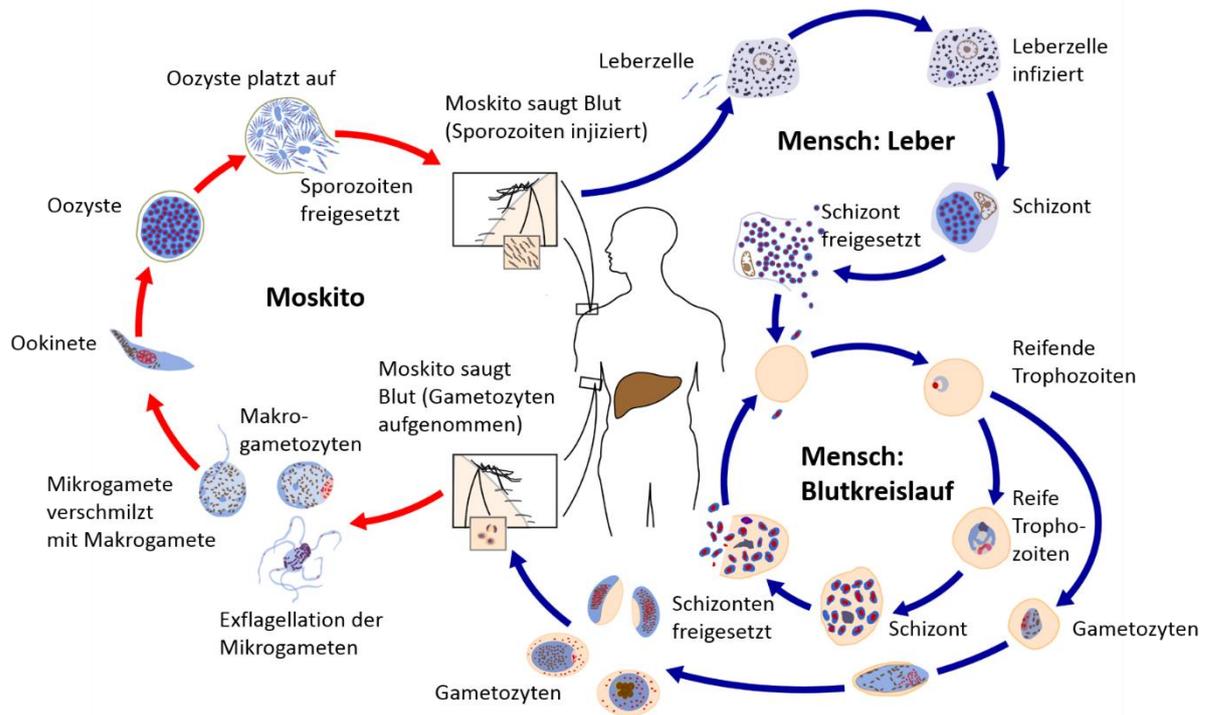


Abbildung 2: Lebenszyklus der Plasmodien, modifiziert nach⁵

Die von den Erregern benötigte Energie zur Fortpflanzung wird dabei zu 90 % aus der Verdauung des Hämoglobins des Wirts gewonnen. Als lösliches Abbauprodukt entsteht toxisches Häm (Ferriprotoporphyrin IX), welches beim Aufplatzen der Erythrozyten mit weiteren pyrogenen Stoffen freigesetzt wird und dadurch die Fieberschübe auslöst.⁶ Da Häm auch für die Parasiten toxisch ist, wird es von ihnen in unlösliches, kristallines Hämozin („Malariapigment“) umgewandelt (Kapitel 3.1.1.2).

Erreger	Erkrankung	Inkubationszeit	Fieberschübe
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malaria tropica	7 - 30 d	unregelmäßig, da asynchrone Blutschizogonie
<i>Plasmodium vivax</i> , <i>Plasmodium ovale</i>	Malaria tertiana	12 d - > 1 Jahr	72 h
<i>Plasmodium malariae</i>	Malaria quartana	18 - 50 d	96 h

Tabelle 1: Übersicht über die humanen Malariaarten

Einige der in die Erythrozyten eingedrungenen Merozoiten teilen sich jedoch nicht, sondern entwickeln sich zu Gametozyten, der Geschlechtsform, die über einen längeren Zeitraum im Blut zirkulieren können. Bei einer weiteren Blutmahlzeit einer Anopheles-Mücke werden sie

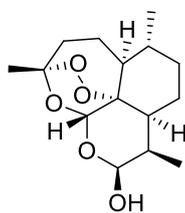
Einleitung

von ihr wieder aufgenommen und beginnen dort mit der geschlechtlichen Vermehrung.

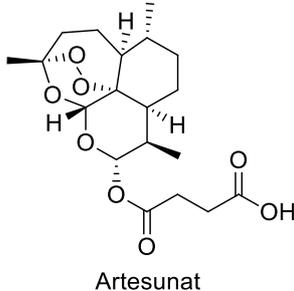
Die Malaria tropica ist die bei weitem häufigste und gefährlichste Form der Malaria. Erste Anzeichen für eine Infektion durch *Plasmodium falciparum* sind neben den typischen Fieberschüben mit Schüttelfrost auch Mattigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen, Diarrhö und Erbrechen (unkomplizierte Malaria tropica).

Derzeit wird zur Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica von der WHO eine orale, Artemisinin-basierte Kombinationstherapie (ACT) empfohlen, um die Resistenzbildung durch Monotherapien weitgehend zu umgehen.⁷ Obwohl der genaue Wirkmechanismus von Artemisinin noch nicht verstanden ist, wird je ein schnell wirksames Artemisinin-Derivat mit einem Wirkstoff einer anderen Klasse (d. h. einem anderen Wirkmechanismus) kombiniert, um eine ausreichende Heilungsrate zu gewährleisten. Aus der Artemisinin-Gruppe werden Dihydroartemisinin, Artesunat und Artemether verwendet, als Kombinationspartner werden Lumefantrin, Mefloquin, Sulfadoxin, Pyrimethamin, Amodiaquin und Piperaquin eingesetzt (Abbildung 3).

Artemisinin-Derivat

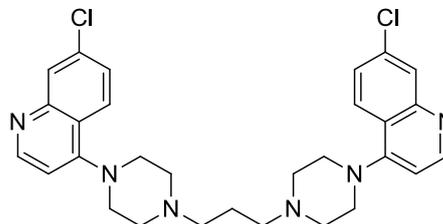


Dihydroartemisinin

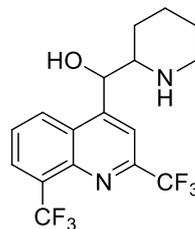


Artesunat

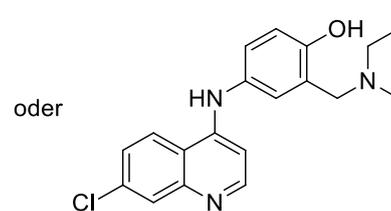
Kombinationspartner



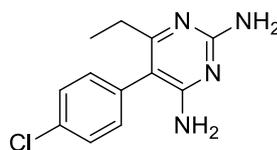
Piperaquin



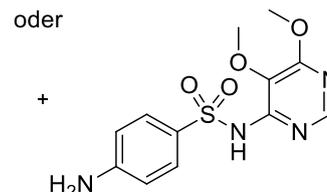
Mefloquin



Amodiaquin



Pyrimethamin



Sulfadoxin

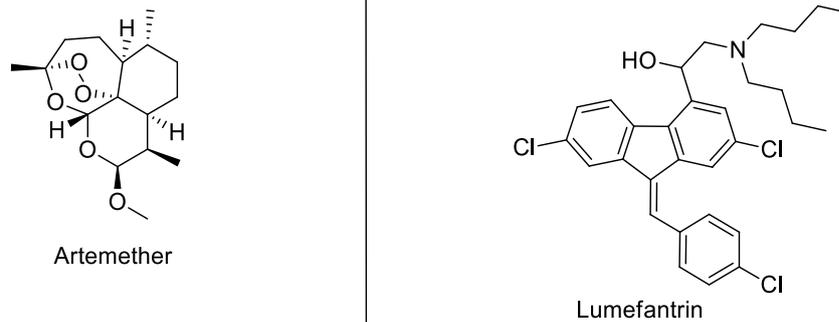


Abbildung 3: Kombinationsmöglichkeiten der Artemisinin-basierten Kombinationstherapie

Bei der komplizierten Malaria leiden Patienten an Anämie, Splenomegalie (stark vergrößerte Milz), Hämoglobinurie und Bewusstseinsstörungen, die zum Tod führen können. Für diese Form der Erkrankung schlägt die WHO zuerst eine parenterale Gabe von Artesunat mit anschließender ACT-Behandlung vor. Lange Zeit war Chloroquin aus der Gruppe der 4-Aminoquinoline der Goldstandard gegen Malaria. Heute beschränken weit verbreitete Resistenzen dessen Einsatz, wobei dieser Wirkstoff bei Infektionen durch *Plasmodium vivax* neben Primaquin immer noch das Mittel der Wahl ist (Abbildung 4).

Aufgrund der wenigen wirksamen Therapeutika ist intensive Forschungsarbeit zur Bekämpfung der Malaria notwendig. Das britische Pharmaunternehmen GlaxoSmithKline entwickelte mit Mosquirix (RTS,S) den ersten Impfstoff gegen Malaria, der Phase III der klinischen Prüfung erreichte und dort vielversprechende Resultate lieferte.⁸ Es handelt sich dabei um ein rekombinantes Protein, das das Circumsporozoit-Protein der Plasmodien adressiert. Eine 2009 gestartete, randomisierte Doppelblindstudie wurde an etwa 15.500 Säuglingen (im Alter von sechs bis zwölf Wochen) und Kleinkindern (im Alter von fünf bis 17 Monaten) in sieben afrikanischen Ländern durchgeführt. Der Impfschutz lag bei den Säuglingen bei nur 26 % und bei den Kleinkindern bei 36 %. Die Probanden erhielten 18 Monate nach der ersten Impfdosis eine Auffrischungsdosis. Ohne diese zusätzliche Impfdosis sinkt der Impfschutz bei Säuglingen auf 18 % bzw. auf 28 % bei den älteren Teilnehmern.⁹ Der Impfstoff wird generell gut vertragen, etwa 0.1 % der geimpften Kleinkinder entwickelten eine Hirnhautentzündung, deren Ursprung jedoch nicht sicher auf den Impfstoff zurückgeführt werden konnte. Die Zulassung des Impfstoffes wird derzeit von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der WHO geprüft.

Daneben kündigte GlaxoSmithKline im April 2014 den Start der Phase III der klinischen Prüfung für den Wirkstoff Tafenoquin an. Tafenoquin ist eine Weiterentwicklung des bewährten

Einleitung

Wirkstoffes Primaquin aus der Gruppe der 8-Aminoquinoline (Abbildung 4), der eine längere Halbwertszeit aufweist und somit die Auswirkungen der relativ schlechten Komplianz der Patienten minimiert.¹⁰ Bereits 2005 konnte gezeigt werden, dass Tafenoquin oral appliziert als Monotherapie die Parasiten im Menschen nach 4 Tagen vollständig eliminiert.¹¹ Die Ergebnisse der Phase-IIb-Studie zeigten, dass eine Einzeldosis von 300 mg Tafenoquin plus Chloroquin bei knapp 90 % der Probanden einen Rückfall der *P. vivax* Infektion verhindern konnte. Im Gegensatz dazu sind lediglich 37.5 % der Probanden, die nur Chloroquin erhalten haben, rückfallfrei geblieben. Während die Wirkung von Primaquin auf die Fähigkeit, an die plasmodiale DNA zu binden und diese zu schädigen, zurückgeführt wird,¹² verhindern Chloroquin und Tafenoquin die Polymerisation der toxischen Hämoglobin-Abbauprodukte.¹³ Mit Cipargamin (KAE609 bzw. NITD609) brachte Novartis einen neuen Wirkstoff aus der Substanzklasse der Spiroindolone (Abbildung 4) in Phase IIa der klinischen Prüfung in Thailand.¹⁴ Der Wirkstoff inhibiert *Pf*ATP4, eine P-Typ-ATPase, die die Natriumkonzentration und damit den osmotischen Druck in den Parasiten reguliert. Starke Nebenwirkungen konnten in dieser Studie nicht beobachtet werden; um jedoch validierte Ergebnisse zur Sicherheit und Effizienz zu erhalten, müssen noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

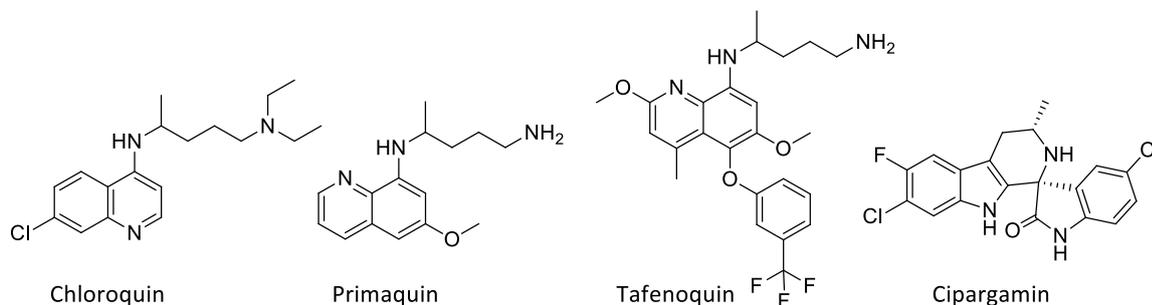


Abbildung 4: Bewährte Wirkstoffe und Pipeline gegen Malaria

1.1.2 Leishmaniose

Leishmaniose ist ein Überbegriff für Erkrankungen, die durch etwa 20 verschiedene Protozoen der Gattung *Leishmania* (Flagellaten) hervorgerufen wird. Man unterscheidet die kutane Leishmaniose, die durch die Gattungen *L. infantum*, *L. tropica* und *L. major* hervorgerufen wird, die von *L. brasiliensis* ausgelöste mukokutane Leishmaniose und die innere oder viszerale Leishmaniose, die durch *L. donovani* und *L. infantum* verursacht wird. Diese Parasiten werden durch die in den Tropen und Subtropen weit verbreiteten Sandmücken übertragen, sodass Leishmaniosen in 98 Ländern endemisch sind und etwa 350 Millionen Menschen in

Risikogebieten leben (Abbildung 5).

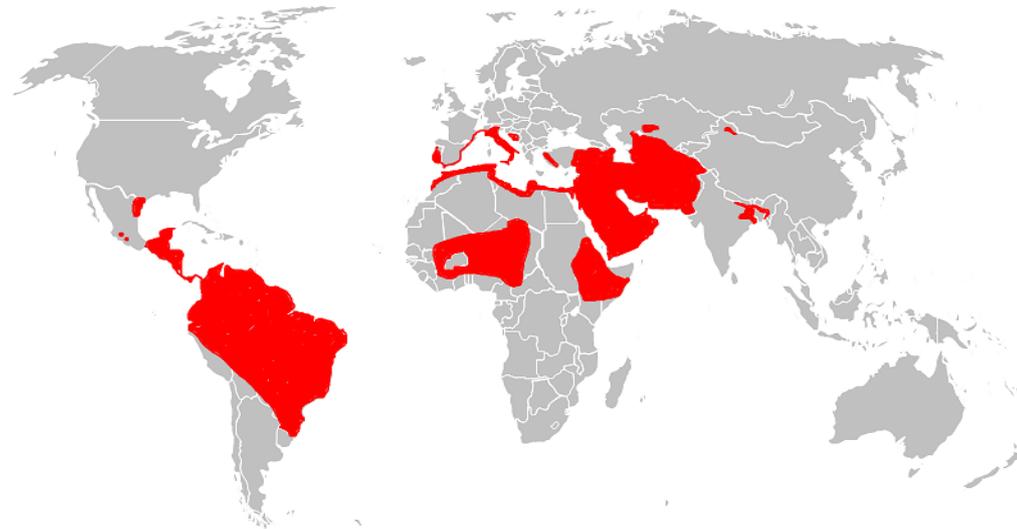


Abbildung 5: Geographische Verteilung der Leishmaniosen, modifiziert nach³

Beim Stich der Sandmücke werden Leishmanien in begeißelter Form als Promastigoten in den Menschen übertragen (Abbildung 6). Dort werden sie sofort von Makrophagen phagozytiert, wo sie sich dann in die amastigote, unbegeißelte Form umwandeln und vermehren. Nachdem die Wirtszelle aufgeplatzt ist und weitere Amastigoten freigesetzt werden, beginnt der Kreislauf von neuem. Bei einer weiteren Blutmahlzeit der Mücke werden die Amastigoten wieder von dieser aufgenommen, und entwickeln sich in deren Darm zur promastigoten Form. Eine Leishmaniose kann dabei in einer der drei Manifestationen auftreten: die kutane, die mukokutane und die viszerale Leishmaniose. Bei der kutanen Leishmaniose breiten sich die Erreger im menschlichen Körper nicht weiter aus, an der Einstichstelle bildet sich ein verkrustetes Geschwür, das typischerweise von einem erhabenen, rötlichen Rand umgeben ist. Nach etwa einem Jahr heilt diese sog. „Orientbeule“ unter starker stigmatisierender Narbenbildung ab, in der Regel entsteht lebenslange Immunität. Eine Therapie ist nicht zwingend notwendig, da die Läsionen aber entstellend und zum Teil sekundär infizierend oder ulzerierend sind, können lokal 5-wertige Antimonpräparate (Abbildung 7) angewendet werden.

Bei der mukokutanen Form der Erkrankung sind vor allem die Schleimhäute im Mund-, Nasen- und Rachenbereich befallen. Die rasche Gewebsdestruktion führt zu Entstellungen, häufig auch zu Sprachverlust, Behinderung der Nahrungsaufnahme oder vollständiger Verlegung der Atemwege.

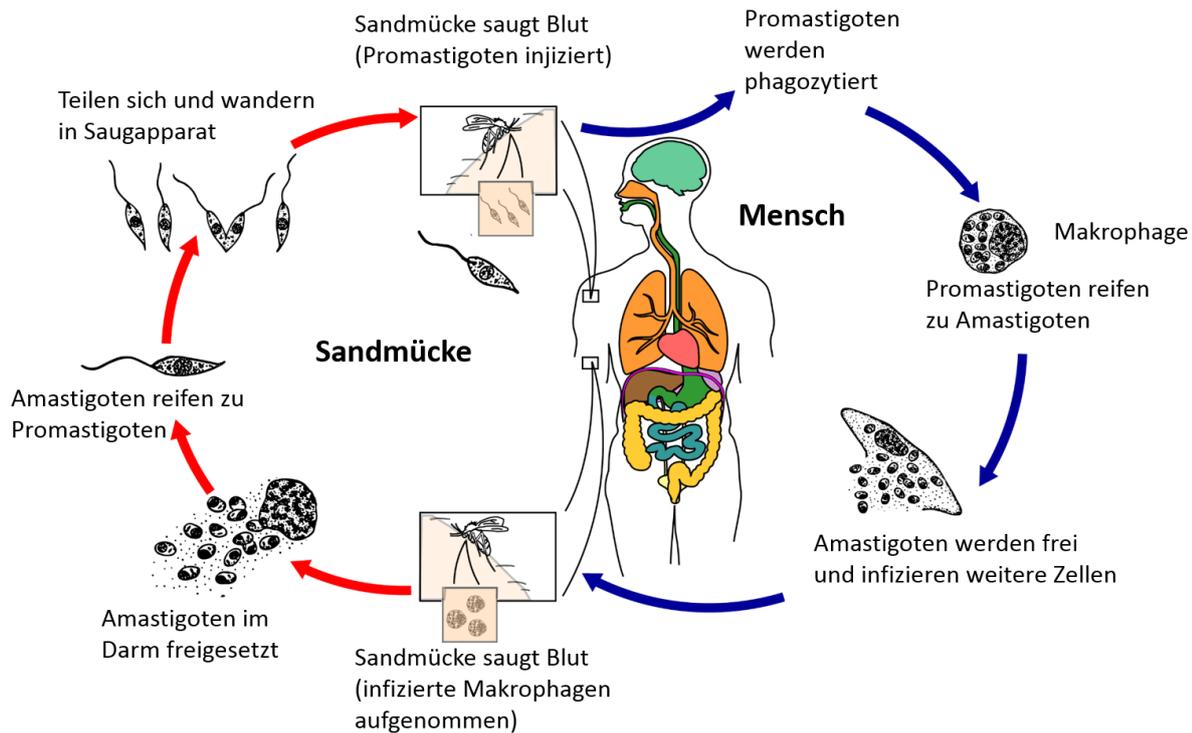


Abbildung 6: Lebenszyklus der Leishmanien, modifiziert nach¹⁵

Die bei Weitem schlimmste Form, die innere oder viszerale Leishmaniose (Kala-Azar), zeichnet sich durch den Parasitenbefall der inneren Organe wie Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten aus. Dies führt zu Symptomen wie Fieber, Schwächegefühl, Anorexie, einer vergrößerten Milz (Splenomegalie) und einer vergrößerten Leber (Hepatomegalie). Die meisten Patienten werden nach etwa 6 Monaten apathisch; unbehandelt führt dies unweigerlich zum Tod. Nach Schätzungen der WHO kommt es weltweit jährlich zu 200.000 - 400.000 Neuerkrankungen, wovon 90 % in nur 6 Ländern (Bangladesch, Brasilien, Äthiopien, Indien, Süd-Sudan und Sudan (Abbildung 5)) auftreten.¹⁶

Seit mehr als 70 Jahren bilden 5-wertige Antimonverbindungen wie Natrium-Stibogluconat oder Megluminantimonat die Standardtherapie (Abbildung 7). Diese geraten in europäischen Ländern jedoch aufgrund von Resistenzbildung und Toxizität als Monotherapie immer mehr in den Hintergrund, bleiben jedoch als Kombinationstherapie mit dem Breitbandantibiotikum Paromomycin das Mittel der Wahl in Afrika. Eine Alternative bietet liposomales Amphotericin B, welches von der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) als Mittel der Wahl benannt wird.¹⁷ Die günstigere Standardformulierung Amphotericin B wird in endemischen Ländern alternativ zu Antimonpräparaten verwendet und zeigt eine Heilungsrate von 96 - 100 %, ruft jedoch stärkere Nebenwirkungen als die wesentlich teurere,

10

liposomale Darreichungsform hervor.¹⁸ Miltefosin als orales Therapeutikum ist mit einer Heilungsrate von 94 % in Indien das Mittel der zweiten Wahl, da es im Tierversuch teratogene Wirkung zeigte.¹⁸ Die Wirkstoffe müssen mit Ausnahme von Miltefosin parenteral über einen längeren Zeitraum appliziert werden, was sehr schmerzhaft sein kann. Dies stellt sowohl für lokale Krankenhäuser als auch für die Patienten eine große Herausforderung dar.

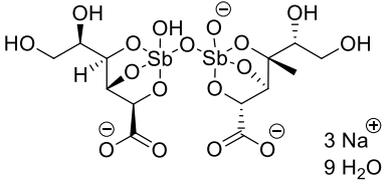
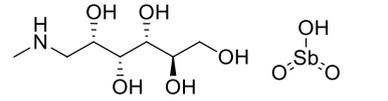
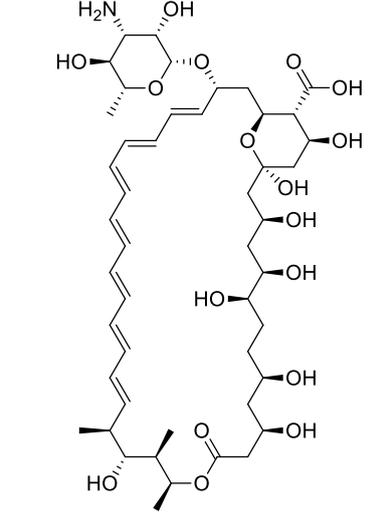
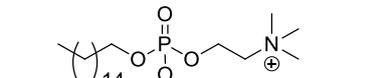
Wirkstoff		Heilungsrate/ Gesamtkosten pro Patient
Natrium-Stibogluconat (Pentostam™)		35 - 95 % \$ 50 - 70
Megluminantimonat (Glucantime®)		95 % (Indien), 46 - 85 % (Afrika) \$ 10
Amphotericin B (AmBisome®)		95 - 100 % \$ 100 \$ 280 (liposomal)
Miltefosin (Impavido®)		94 - 97 % \$ 70

Abbildung 7: Wirkstoffe gegen Leishmanien, Heilungsraten und Kosten pro Patient

In Indien und im Sudan wird in 10 % bzw. 50 % der erfolgreich behandelten, viszeralen

Einleitung

Leishmaniose-Fälle ein sog. manifestiertes Post-Kala-Azar-dermales Leishmanoid (PKDL) beobachtet. Im Sudan tritt diese durch *Leishmania donovani* ausgelöste Komplikation meist innerhalb von 6 Monaten auf, in Indien kann dies bis zu 20 Jahre dauern. Dieser knotenförmige Ausschlag beginnt meist um den Mund und breitet sich erst über das Gesicht, später über den ganzen Körper aus. Die Behandlung erfolgt mit Miltefosin und/oder Amphotericin B für Kinder unter 2 Jahren, Schwangere und Patienten mit Leber- und Nierenerkrankungen. PKDL stellt für die Betroffenen kein akutes Gesundheitsrisiko dar, verschlechtert jedoch die Lebensqualität und eröffnet eine weitere Infektionsquelle für den Vektor.

Daneben stellt eine Koinfektion von viszeraler Leishmaniose (VL) und HIV eine weitere große Herausforderung für die Behandlung dar, da beide Krankheiten das Immunsystem der Patienten schwächen. Das Risiko für HIV-Patienten, an Leishmaniose zu sterben, ist dabei neunfach höher, da eine VL die HIV-Infektion beschleunigt. Das internationale Forschungskonsortium AfriCoLeish startete im Oktober 2014 eine klinische Studie der Phase III in Äthiopien, wobei einerseits die Kombination aus Amphotericin B und Miltefosin, andererseits die Monotherapie mit Amphotericin B untersucht werden soll.¹⁹

Das LEISHDNAVAX-Konsortium und die Mologen AG arbeiten derzeit an einem MIDGE®-Vektor-basierten Impfstoff (MGN1331) gegen Leishmanien. Als Vektoren bezeichnet man in der Gentechnik und in der Biotechnologie Transportvehikel, die genetisches Material in bestimmte Zellen schleusen. MIDGE steht für minimalistische, immunologisch definierte Genexpression und beschreibt eine von der Mologen AG speziell entwickelte Technik bezüglich Vektoren, wobei nur die für die Wirkung notwendige Information übertragen wird. Die Wirkung von MGN1331 liegt also in der Verschlüsselung verschiedener Leishmanien-Antigene. Die präklinischen Studien konnten 2012 erfolgreich abgeschlossen werden. Aufgrund der hervorragenden Ergebnisse bei prophylaktischer und therapeutischer Anwendung im Tiermodell laufen aktuell Planungen für eine klinische Phase-I-Studie.

Fexinidazol, ein 5-Nitroimidazolderivat (Abbildung 8), wurde ursprünglich für die Behandlung der Afrikanischen Schlafkrankheit entwickelt. Es befindet sich aktuell in einer Phase-II-Studie für die Therapie der viszeralen Leishmaniose im Sudan, da es in der präklinischen Phase sowohl gegen Trypanosomen als auch gegen Leishmanien potente Wirkung zeigte und in Phase-I-Studien sehr gut verträglich war.²⁰ Nach oraler Gabe wird Fexinidazol durch verschiedene Isoformen des Cytochroms P450 schnell zum entsprechenden Sulfon bzw. dem entsprechenden Sulfoxid oxidiert. Dieser schnelle Metabolismus und die antileishmaniale Aktivität der Metaboliten selbst sprechen eher für Fexinidazol als Prodrug, diese Annahme

konnte jedoch noch nicht sicher bestätigt werden.²¹

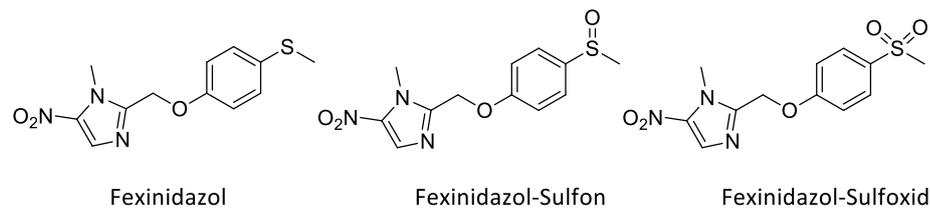


Abbildung 8: Fexinidazol und dessen Metabolite

1.1.3 Trypanosomiasis - Afrikanische Schlafkrankheit

Unter dem Begriff Trypanosomiasis werden Krankheiten zusammengefasst, die von Protozoen der Gattung *Trypanosoma* (Flagellaten) hervorgerufen werden. Darunter zählt man die ost- und die westafrikanische Trypanosomiasis, die von den Erregern *Trypanosoma brucei* (*T. b.*) *rhodesiense* bzw. *T. b. gambiense* ausgelöst wird und die Chagas-Krankheit (Südamerikanische Trypanosomiasis), die durch *Trypanosoma cruzi* hervorgerufen wird und in ganz Süd- und Mittelamerika verbreitet ist (Abbildung 9). Die Afrikanische Schlafkrankheit tritt im Verbreitungsgebiet der Tse-Tse-Fliege im tropischen Afrika zwischen 14 Grad nördlicher und 29 Grad südlicher Breite auf.

Im Jahr 2009 verzeichnete die WHO erstmals seit über 50 Jahren unter 10.000 Neuerkrankungen, 2013 wurden insgesamt (ost- und westafrikanische Form) 6314 Fälle gemeldet.²² Dabei macht die ostafrikanische Schlafkrankheit (auch als akute Form der Trypanosomiasis bekannt) nur etwa 2 % aus. Obwohl die Zahl der Neuerkrankungen in den letzten Jahren kontinuierlich sinkt, hat sich 2014 laut WHO die Zahl der Menschen mit großem Infektionsrisiko gegenüber 2013 von 60 Mio. auf 70 Mio. erhöht.²³ Generell verläuft die Rhodesiense-Infektion meist akut und die ersten Symptome bilden sich nach wenigen Tagen oder Wochen aus, während die Inkubationszeit der Gambiense-Infektion bis zu mehreren Monaten dauert.



Abbildung 9: Geographische Verteilung der humanpathogenen Trypanosomenarten, modifiziert nach³

Neben den humanpathogenen Erregern gibt es unter den über 100 verschiedenen Trypanosomenarten auch tierpathogene Erreger wie *Trypanosoma brucei brucei*, *Trypanosoma vivax* und Weitere. Diese verursachen die Tierseuchen Nagana und Surra und damit zusätzlich großen wirtschaftlichen Schaden und stellen ein weiteres Reservoir der Trypanosomen dar.

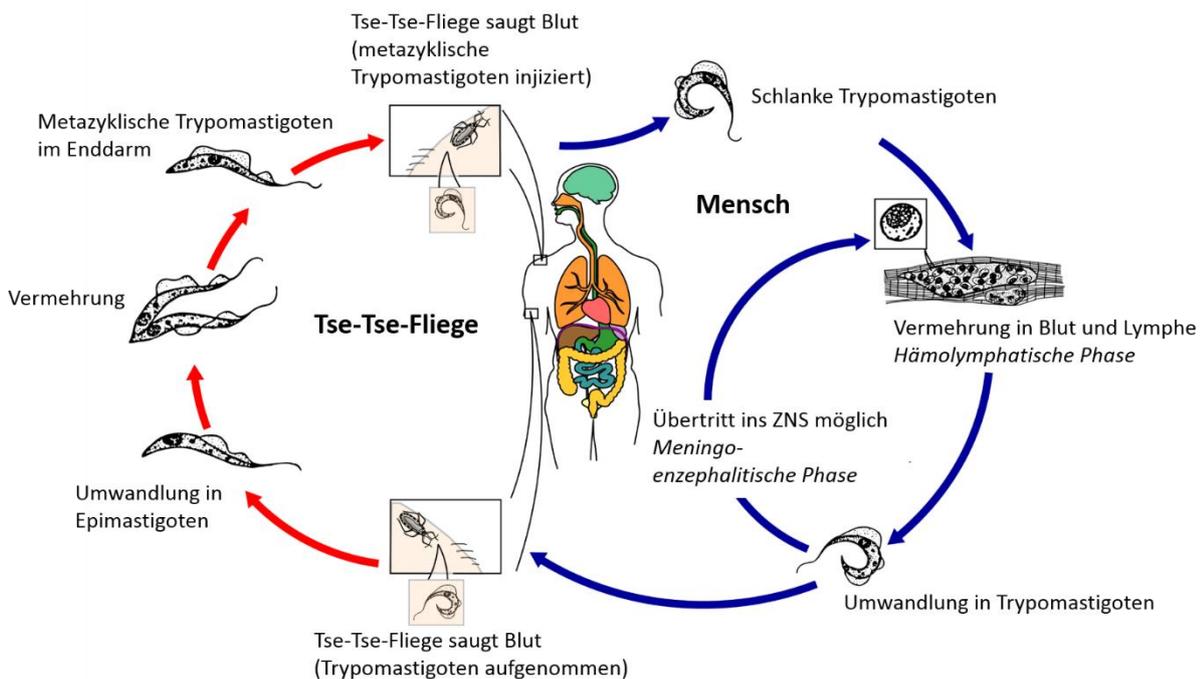


Abbildung 10: Lebenszyklus der Trypanosomen, modifiziert nach¹⁵

Bei einer Blutmahlzeit einer infizierten Tse-Tse-Fliege werden mit dem Speichel metazyklische Formen übertragen (Abbildung 10). An der Einstichstelle tritt bei *T. b. rhodesiense* oft eine lokale Entzündung, der sog. Trypanosomenschanter, auf. Die Parasiten wandeln sich rasch in eine lange, schlanke Form um und vermehren sich durch Längsteilung. Mit dem Blut und der Lymphe verteilen sich die Erreger im ganzen Körper (hämolymphatisches Stadium) und dringen letztendlich auch in das Zentralnervensystem (ZNS) (meningoenzephalitisches Stadium) ein.

In der ersten Phase der Erkrankung tritt speziell bei der Gambiense-Infektion häufig eine Schwellung der Lymphknoten im Bereich des Nackens, das sog. Winterbottom-Zeichen, auf. Weitere, eher unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Muskel- und Gliederschmerzen sowie Fieber stellen sich ein, wobei diese Phase durchaus mehrere Monate bis Jahre andauern kann. Die *T. b. rhodesiense* durchdringen dagegen bereits nach wenigen Wochen die Blut-Hirnschranke und dringen in das ZNS ein. Dabei kommt es zu einer chronischen Enzephalopathie, die mit neurologischen Störungen wie ein gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus, Wahrnehmungsstörungen, Krampfanfällen, Apathie und schließlich Koma einhergehen, was der Krankheit ihren Namen verleiht. Unbehandelt führt dieses Stadium unweigerlich zum Tod. Zur Behandlung der zweiten Phase der Erkrankung werden ZNS-gängige Wirkstoffe benötigt, die sehr starke Nebenwirkungen auslösen, weshalb eine frühzeitige Erkennung und die richtige Einstufung der Erkrankung essenziell sind.

Derzeit stehen zur medikamentösen Behandlung nur 5 Arzneistoffe zur Verfügung (Abbildung 11): für die erste Phase werden Pentamidin (*T. b. gambiense*) und Suramin (*T. b. rhodesiense*) eingesetzt. Melarsoprol ist derzeit die einzige Verbindung, die gegen die Rhodesiense-Infektion im zweiten Stadium Wirkung zeigt. Die weniger toxische Verbindung Eflornithin hingegen ist nur gegen *T. b. gambiense* effektiv und wurde 2009 in Kombination mit Nifurtimox eingeführt.²⁴

Einleitung

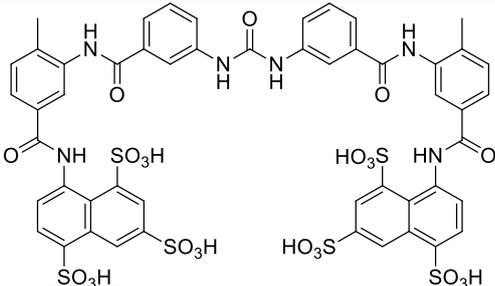
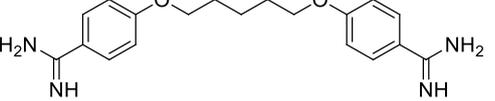
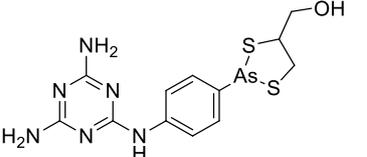
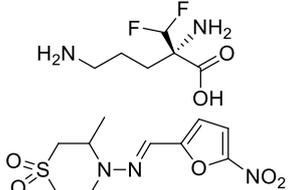
	Wirkstoff	Erreger	Stadium
Suramin		<i>T. b. rhodesiense</i>	I
Pentamidin		<i>T. b. gambiense</i>	I
Melarsoprol		<i>T. b. rhodesiense</i>	II
Eflornithin + Nifurtimox		<i>T. b. gambiense</i>	II

Abbildung 11: Medikamentöse Behandlung der Trypanosomiasis

Fexinidazol (Abbildung 8) ist ein Wirkstoff, der sich zurzeit einerseits in Phase II der klinischen Prüfung zur Behandlung der viszeralen Leishmaniose (Kapitel 1.1.2) befindet, andererseits aber auch in Phase III der klinischen Prüfungen zur Behandlung der späten Phase der Schlafkrankheit. Die Studie wird an 510 Patienten in der Demokratischen Republik Kongo und in der Zentralafrikanischen Republik durchgeführt. Sollte diese Studie erfolgreich abgeschlossen werden, wäre Fexinidazol das erste orale Therapeutikum für beide Phasen und beide Formen der Afrikanischen Schlafkrankheit.^{24,25}

Die Verbindung SCYX-7158 aus der Stoffklasse der Oxaborole (Abbildung 12) wird derzeit in Paris an gesunden Probanden bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit getestet (Phase I). Dieser Stoff ist ZNS-gängig, oral bioverfügbar und zeigte vielversprechende Ergebnisse bei der Behandlung der zweiten Phase der Schlafkrankheit im Tiermodell.²⁴

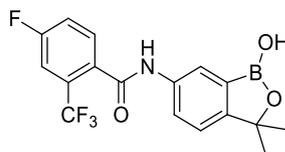


Abbildung 12: Struktur von SCYX-7158

1.2 Tacrin

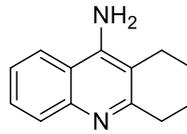


Abbildung 13: Tacrin

Tacrin (1,2,3,4-Tetrahydroacridin) wurde erstmals im Jahr 1940 von Adrian Albert, Professor für Medizinische Chemie in Canberra, Australien, als Antiseptikum synthetisiert (Abbildung 13). Seit den 1970er Jahren behandelte der amerikanische Neurowissenschaftler Dr. William Summers damit komatöse Patienten und Patienten, die eine Überdosis Anticholinergika eingenommen haben.²⁶ Seine Beobachtungen führten zu dem Schluss, dass Alzheimer mit Tacrin therapiert werden könne. Seitdem war er federführend bei der Entwicklung von Tacrin als Wirkstoff gegen die Alzheimer'sche Krankheit. Bei dieser Krankheit ist die cholinerge Aktivität im Gehirn herabgesetzt, was seine Ursache in einer verringerten Acetylcholin-konzentration, einer verringerten Muskarinrezeptordichte und/oder dem Verlust von cholinergen Neuronen haben kann.²⁷ Durch Blockade der Acetylcholinesterase, ein Enzym, das Acetylcholin abbaut, kann dem Defizit an Acetylcholin entgegengewirkt werden. Tacrin wirkt als kompetitiver Inhibitor an der Acetylcholinesterase und lässt somit die Konzentration des Neurotransmitters Acetylcholin ansteigen, was den Krankheitsverlauf verlangsamt, jedoch nicht aufhalten kann. Im Jahr 1989 ließ sich Summers die Anwendung von Tacrin als Acetylcholinesterase-Inhibitor patentieren.²⁸ Der Wirkstoff wurde dann im Jahr 1993 als Cognex[®] auf den US-amerikanischen Markt gebracht, in Deutschland erfolgte die Markteinführung zwei Jahre später. Kurze Zeit nach der Markteinführung wurde es jedoch aufgrund von auftretender Lebertoxizität wieder vom deutschen Markt genommen, in den USA war Cognex[®] bis 2013 erhältlich.^{29,30} Durch seine hervorragenden pharmakologischen Eigenschaften ist Tacrin immer noch Gegenstand aktueller Forschung im Bereich der Alzheimer-Erkrankung.^{31,32,33}

1.3 Zielsetzung

Die pharmazeutische Industrie legt ihr Hauptaugenmerk aus wirtschaftlichen Gründen auf Erkrankungen, die hauptsächlich in Industrienationen auftreten, sodass die immensen Forschungs- und Entwicklungskosten für neue Medikamente durch die erwarteten Einnahmen abgedeckt werden können. Die ärmsten Nationen weltweit hingegen sind den sogenannten vernachlässigten tropischen (Infektions-)Krankheiten („neglected tropical diseases“, NTD) hilflos ausgesetzt. Die WHO führt derzeit 17 Erkrankungen als NTD, unter anderem die Afrikanische Schlafkrankheit und die Leishmaniose. Obwohl Malaria derzeit nicht den NTDs zugehörig ist, ist auch auf diesem Gebiet die Entwicklung neuer Impfstoffe und/oder Therapeutika unerlässlich. Verschiedene Organisationen wie die DNDi (Drugs for Neglected Diseases *initiative*) oder das Deutsche Netzwerk gegen vernachlässigte Tropenkrankheiten (DNTDs) haben sich der Aufgabe verschrieben, diese Erkrankungen wieder mehr in den Fokus zu rücken. Im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 630 („Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten“) konnte die *In-vitro*-Aktivität von Tacrin und besonders seiner dimeren Analoga gegen Protozoen wie Leishmanien, Plasmodien und Trypanosomen nachgewiesen werden (Tabelle 2).³⁴

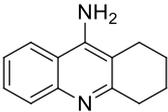
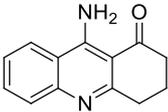
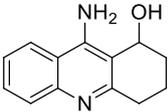
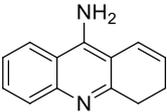
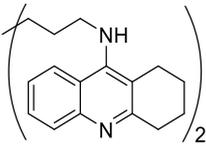
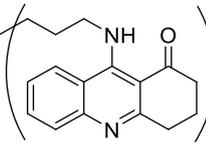
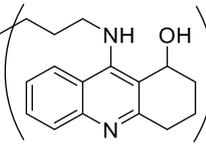
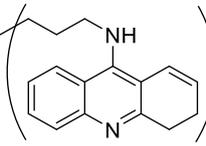
Monomere IC ₅₀ -Werte [μM]				
<i>Leishmania major</i> (Promastigoten)	>100	>100	>100	nb
<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7	12.50	25.67	19.27	nb
<i>Trypanosoma brucei brucei</i>	14.56	14.56	>40	nb
J774.1 Makrophagen	>100	>100	>100	nb
Dimere IC ₅₀ -Werte [μM]				
<i>Leishmania major</i> (Promastigoten)	4.6	nb	>100	4.7
<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7	0.095	0.23	0.37	0.049
<i>Trypanosoma brucei brucei</i>	0.26	nb	3.05	0.51
J774.1 Makrophagen	2.97	nb	32.7	1.77

Tabelle 2: *In-vitro*-Aktivitäten verschiedener Tacrin-Derivate, nb = nicht bestimmt

In dieser Arbeit sollte die antiprotozoale Aktivität der Tacrin-Derivate untersucht werden. Zuerst sollte eine Substanzbibliothek aus verschiedenen substituierten Monomeren hergestellt werden, um Struktur-Wirkungsbeziehungen ableiten zu können. Anschließend sollte überprüft werden, ob sich die erhaltenen Struktur-Wirkungsbeziehungen auch auf die dimeren Derivate übertragen lassen, da dimere Verbindungen die Wirksamkeit nochmals deutlich ansteigen lassen (Tabelle 2). Daneben sollte auch die Kettenlänge zwischen zwei Tacrin-Einheiten variiert werden, um die für die Aktivität optimale Linkerlänge zu finden (Abbildung 14).



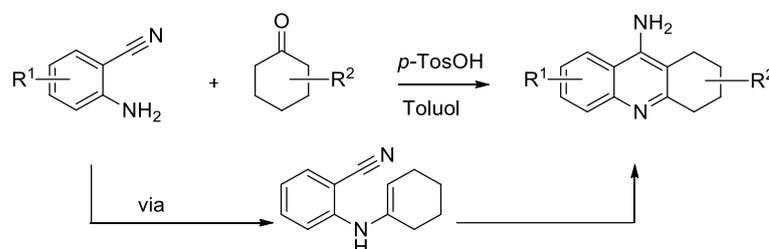
Abbildung 14: Strukturvariationen der Grundstruktur

Da noch keinerlei Information zu den Wirkmechanismen bekannt waren, sollten diese aufgeklärt werden. Durch die strukturelle Ähnlichkeit zu Verbindungen mit bekannter Aktivität gegen Protozoen wie etwa 4-Aminochinoline oder Acridine sollten in diesem Rahmen auch die bekannten Wirkmechanismen für die Substanzklasse der Tacrine untersucht werden.

2 Synthesen

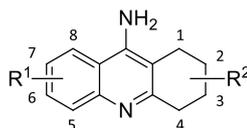
2.1 Synthese der Tacrin-Derivate

Die einstufige Synthese der monomeren Tacrin-Derivate erfolgte in Anlehnung an die Niementowski-Chinolin-Synthese.³⁵ Der polnische Chemiker Stefan Niementowski berichtete bereits 1894 von einer Chinolin-Synthese aus Anthranilsäure und Carbonyl-Verbindungen. Nach Lee *et al.*³⁶ wurden 2-Aminobenzonitrile ($R^1 = \text{H, Methyl, Chlor, Nitro}$) als Carbonsäurederivate mit 1.2 Äquivalenten Cyclohexanon-Derivaten ($R^2 = \text{H, Methyl, Ethyl, Propyl}$) und 0.2 Äquivalenten *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol für 14 - 192 Stunden bis zum Siedepunkt erhitzt (Schema 1). Die Reaktion verlief dabei *in situ* in zwei Schritten. Zuerst erfolgte die Kondensation des primären Amins mit der Carbonylverbindung zum Imin. Das tautomere Enamin cyclisierte anschließend *in situ* zum 1,2,3,4-Tetrahydroacridin-Grundgerüst.



Schema 1: Synthese der Tacrin-Derivate

Nach dieser Methode wurden insgesamt 27 unterschiedlich substituierte Tacrin-Derivate hergestellt (Tabelle 3).



Produkt	R ¹	R ²	Ausbeute	Produkt	R ¹	R ²	Ausbeute
A1	H	H	68 %	A7	6-Methyl	H	30 %
A2*	H	2-Methyl	33 %	A8*	6-Methyl	2-Methyl	58 %
A3*	H	2-Ethyl	64 %	A9*	6-Methyl	3-Methyl	58 %
A4*	H	2-Propyl	40 %	A10	7-Methyl	H	31 %
A5*	H	3-Methyl	86 %	A11*	7-Methyl	2-Methyl	47 %
A6	H	3,3-Dimethyl	57 %	A12*	7-Methyl	3-Methyl	30 %

Synthesen

Produkt	R ¹	R ²	Ausbeute	Produkt	R ¹	R ²	Ausbeute
A13	6-Chlor	H	50 %	A21*	7-Chlor	2-Ethyl	24 %
A14*	6-Chlor	2-Methyl	58 %	A22*	7-Chlor	2-Propyl	24 %
A15*	6-Chlor	2-Ethyl	64 %	A23*	7-Chlor	3-Methyl	50 %
A16*	6-Chlor	3-Propyl	66 %	A24	7-Chlor	3,3-Dimethyl	60 %
A17*	6-Chlor	3-Methyl	33 %	A25	7-Nitro	H	10 %
A18	6-Chlor	3,3-Dimethyl	40 %	A26*	7-Nitro	2-Methyl	43 %
A19	7-Chlor	H	50 %	A27*	7-Nitro	3-Methyl	56 %
A20*	7-Chlor	2-Methyl	41 %				

Tabelle 3: Synthetisierte Tacrin-Derivate **A1 - A27**, * = Racemate

Es gibt mehrere literaturbekannte Synthesen zu Tacrin.^{37,38,39,40} Die Vorteile der hier verwendeten Methode liegen in der umweltfreundlichen und einfach durchzuführenden Reaktion. Es wurden zufriedenstellende Ausbeuten bei relativ niedrigen Reaktions-temperaturen erzielt; dabei ließ sich die Reaktion als sog. Eintopfsynthese durchführen. Es waren keine giftigen Übergangsmetallkatalysatoren notwendig und die Aufarbeitung gestaltete sich problemlos, ohne dass gefährliche oder giftige Gase entstanden. Ein weiterer Vorteil liegt in der einfachen Übertragbarkeit auf substituierte Edukte, sodass eine große Vielfalt an Derivaten zugänglich ist. Die Verbindungen **A2 - A5**, **A8**, **A9**, **A11**, **A12**, **A14 - A17**, **A20 - A23**, **A26** und **A27** (*) weisen durch die Alkyl-Substituenten im aliphatischen Bereich ein Chiralitätszentrum auf. Durch die Prochiralität der *para*-substituierten Cyclohexanone war die Entstehung eines Racemats nach oben genannter Syntheseroute unumgänglich, sodass eine Enantiomerentrennung ggf. im Anschluss erfolgen musste.

Als nachteilig erwiesen sich bei dieser Methode jedoch die zum Teil sehr langen Reaktionszeiten. Durch konventionelles Erhitzen im Ölbad erstreckten sich diese auf bis zu acht Tage. Mit Einsatz eines mikrowellen-unterstützten Systems konnten die Reaktionszeiten bis auf wenige Stunden verkürzt werden (Kap. 2.2.3.1). Diese Methode beruht auf dem Effekt der dielektrischen Erwärmung durch Lösungsmittel mit hoher Dielektrizitätskonstante. Um auch unpolare Lösungsmittel für diese Methode einzusetzen, werden als Wärmeüberträger entweder Siliciumcarbid oder Weflon®-Scheiben in das Reaktionsgefäß gegeben. Bei guter

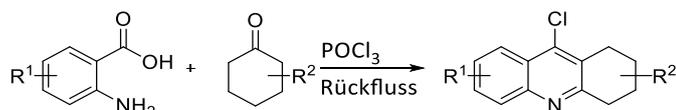
Durchmischung wird somit eine homogenere Wärmeverteilung als bei klassischen Heizmethoden gewährleistet.⁴¹

2.2 Synthesestrategien zur Herstellung der homodimeren Tacrin-Derivate

2.2.1 Synthese der Ausgangsprodukte

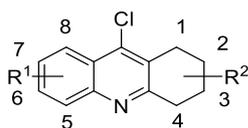
2.2.1.1 Synthese der 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin-Vorstufen

Da aus den monomeren Tacrinverbindungen die Dimerisierung zu Nebenprodukten führt (Kap. 2.2.2.1), wurden die entsprechenden 9-Chlortacrine als Ausgangsmaterial synthetisiert. Zur Herstellung dieser wurde ein Äquivalent 2-Aminobenzoesäure ($R^1 = \text{H}$, 4-Chlor, 5-Chlor, 4-Fluor, 5-Fluor, 5-Nitro, 5-Methoxy) mit 1.0 - 1.1 Äquivalenten Cyclohexanon ($R^2 = \text{H}$, 3-Methyl, 3,3-Dimethyl, 4-Methyl, 4-Ethyl, 4-Propyl, 4-Methoxy, 4-Ethoxy, 4-Butoxy) unter stark sauren Bedingungen (POCl_3 als Lösungsmittel) erhitzt (Schema 2).⁴²



Schema 2: Synthese der 9-Chlortacrin-Derivate

Die genannten Edukte wurden vorsichtig unter Eiskühlung in POCl_3 gelöst und für 20 - 360 min unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch beobachtet. Nach dem Abkühlen der Reaktion wurde der Reaktionsansatz im Eisbad vorsichtig mit ges. NaHCO_3 -Lösung neutralisiert, um überschüssiges POCl_3 zu zerstören. Bei der Neutralisation fiel bereits ein Teil des Rohproduktes aus der wässrigen Lösung aus. Da jedoch auch ein Teil in der wässrigen Lösung verblieb, wurde dieser mit Chloroform extrahiert. Das org. Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt aus Aceton umkristallisiert. Nach dieser Vorschrift wurden alle Vorstufen **B1** - **B24** hergestellt, eine Übersicht hierzu bietet Tabelle 4.

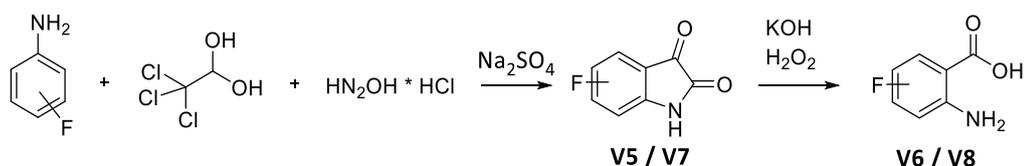


Produkt	R ¹	R ²	Ausbeute	Produkt	R ¹	R ²	Ausbeute
B1	H	H	69 %	B13	6-Chlor	2-Methoxy	58 %
B2	H	2-Methyl	96 %	B14	6-Chlor	2-Ethoxy	80 %
B3	H	2-Ethyl	48 %	B15	6-Chlor	2-Butoxy	72 %
B4	H	2-Propyl	65 %	B16	7-Chlor	2-Methyl	71 %
B5	H	3-Methyl	79 %	B17	7-Chlor	2-Ethyl	88 %
B6	H	3,3-Dimethyl	50 %	B18	7-Chlor	2-Propyl	54 %
B7	6-Chlor	H	52 %	B19	7-Nitro	H	82 %
B8	6-Chlor	2-Methyl	63 %	B20	7-Nitro	2-Methyl	70 %
B9	6-Chlor	2-Ethyl	78 %	B21	7-Nitro	3-Methyl	53 %
B10	6-Chlor	2-Propyl	90 %	B22	7-Nitro	3,3-Dimethyl	52 %
B11	6-Chlor	3-Methyl	54 %	B23	6-Fluor	H	75 %
B12	6-Chlor	3,3-Dimethyl	63 %	B24	7-Fluor	H	46 %

Tabelle 4: Synthetisierte 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridine

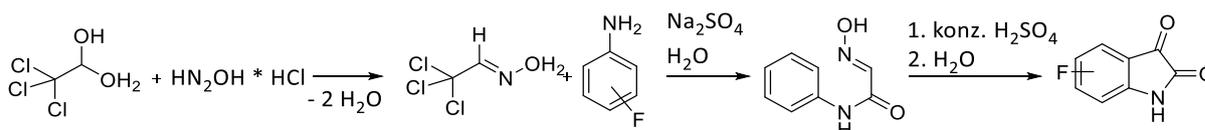
2.2.1.2 Synthese der fluorsubstituierten Benzoesäuren

Für die Synthese der fluorsubstituierten Verbindungen (**B23** und **B24**) wurden zunächst die Edukte 2-Amino-4-fluorbenzoesäure und 2-Amino-5-fluorbenzoesäure hergestellt. Dazu wurde nach Mazumder *et al.*⁴³ zuerst 6-Fluorisatin (**V5**) und 5-Fluorisatin (**V7**) aus Chloralhydrat, 3- Fluor- bzw. 4-Fluoranilin und Hydroxylamin-Hydrochlorid synthetisiert und im zweiten Schritt eine oxidative Ringöffnung nach Slawik *et al.*⁴⁴ zu den entsprechenden, fluorsubstituierten 2-Aminobenzoesäuren durchgeführt (Schema 3).



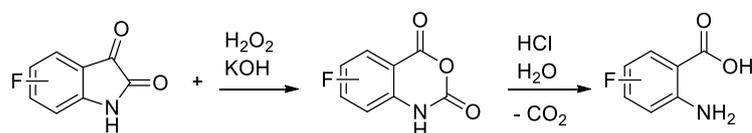
Schema 3: Syntheschema zur Darstellung der fluorsubstituierten Benzoesäuren

Hierbei wurden 1.5 Äquivalente Chloralhydrat in dem. Wasser gelöst und mit 1.4 Äquivalenten Natriumsulfat versetzt. 1.0 Äquivalent Fluoranilin wurden in verdünnter Schwefelsäure gelöst und zeitgleich mit einer Lösung aus 3.4 Äquivalenten Hydroxylamin-Hydrochlorid in Wasser zur Chloralhydrat-Lösung zugetropft. Chloralhydrat und Hydroxylamin reagierten dabei im ersten Schritt in einer Imin-Kondensation zum Aldoxim, welches anschließend mit Anilin zum α -Isonitrosoacetanilid umgesetzt wurde (Schema 4). Durch das darauffolgende Erhitzen erfolgte der schwefelsäurekatalysierte Ringschluss zum β -Imin des Isatins, welches durch die wässrige Aufarbeitung zum Isatin hydrolysiert wurde.



Schema 4: Syntheschema zur Darstellung der Isatin-Vorstufen

Im zweiten Schritt wurde durch Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel ein Sauerstoffatom zwischen die beiden Carbonylgruppen des Isatins insertiert und somit Isatosäureanhydrid hergestellt.⁴⁴ Durch säurekatalysierte Hydrolyse und Decarboxylierung wurden die entsprechenden 2-Aminobenzoesäuren (2-Amino-4-fluorbenzoesäure (**V6**) und 2-Amino-5-fluorbenzoesäure (**V8**)) in akzeptablen Ausbeuten erhalten (Schema 5, Tabelle 5).



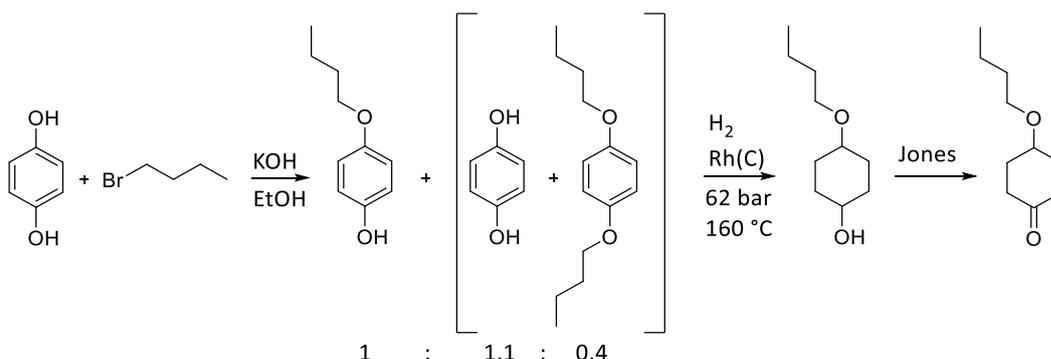
Schema 5: Oxidation und Hydrolyse von Isatin zu Anthranilsäure

Anilin	Zwischenstufe	Ausbeute	2-Amino-	Ausbeute
3-Fluoranilin	6-Fluorisatin (V5)	37%	4-Fluorbenzoesäure (V6)	60%
4-Fluoranilin	5-Fluorisatin (V7)	87%	5-Fluorbenzoesäure (V8)	63%

 Tabelle 5: Ausbeuten der Verbindungen **V5 - V8**

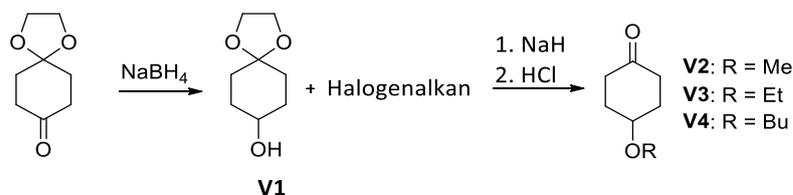
2.2.1.3 Synthese der 4-Alkoxy-cyclohexanone

Da die 4-Alkoxy-cyclohexanon-Derivate nicht kommerziell erhältlich waren, wurden diese synthetisiert. Zuerst wurde eine Syntheseroute in Anlehnung an Byron *et al.*⁴⁵ und Ayres *et al.*⁴⁶ erarbeitet (Schema 6).



Schema 6: Erste Synthesereoute zur Darstellung von **V4**

Dazu wurde Hydrochinon mit einem geringen Unterschuss 1-Brombutan und Kaliumhydroxid in Ethanol zum Sieden erhitzt. Im Reaktionsgemisch waren sowohl unverändertes Hydrochinon, das erforderliche monoalkylierte 4-Butoxyphenol und die entsprechend dialkylierte Verbindung vorhanden. Nach drei Stunden wurde das Lösungsmittel i. Vak. größtenteils entfernt und der Ansatz mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die organischen Bestandteile wurden mit heißem Petrolether extrahiert und im Anschluss säulenchromatographisch voneinander getrennt. Dabei wurden Edukt, die Zielverbindung und die dialkylierte Verbindung im Verhältnis 1.1 : 1 : 0.4 isoliert. 4-Butoxyphenol wurde anschließend katalytisch hydriert. Dazu wurde die monoalkylierte Verbindung in THF gelöst und in der *MLS-synthWave*[®] Synthesemikrowelle mit katalytischen Mengen Rhodium auf Aktivkohle (5 % Rh) bei 160 °C und 62 bar Wasserstoffdruck für vier Stunden hydriert und quantitativ umgesetzt. Der erhaltene sekundäre Alkohol wurde anschließend mittels einer klassischen Jones-Oxidation (CrO_3 , H_2SO_4 in Aceton) mit einer Ausbeute von 33 % zum gewünschten 4-Butoxycyclohexanon umgesetzt (Schema 6). Aufgrund der hohen Toxizität und der Umweltschädlichkeit der Chrom-Verbindungen wurden weitere 4-Alkoxy-cyclohexanone auf einem anderen Syntheseweg dargestellt.⁴⁷ Ausgangssubstanz hierfür war 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on, ein einseitig durch eine Acetalschutzgruppe geschütztes 1,4-Cyclohexandion (Schema 7).

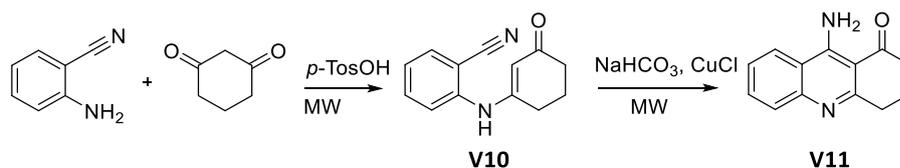


Schema 7: Zweite Syntheseroute zur Darstellung der 4-Alkoxycyclohexanone

Die ungeschützte Carbonylverbindung wurde mit 1.1 Äquivalenten NaBH_4 zum Alkohol **V1** reduziert und dieser im Anschluss mit 4.0 Äquivalenten Natriumhydrid in THF und je 2.0 Äquivalente Iodmethan, Iodethan oder Brombutan zum entsprechenden Ether umgesetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Rohprodukt extrahiert und für ein bis zwei Stunden in THF und 1 M HCl-Lösung erhitzt, um die verbliebene Schutzgruppe zu entfernen. Die Verbindungen **V2**, **V3** und **V4** wurden auf diesem Weg mit guten Gesamtausbeuten von 81 %, 67 % und 68 % erhalten.

2.2.1.4 Synthese von 1-Oxotacrin

Der erste Schritt zur Synthese von 1-Oxotacrin (**V11**) erfolgte analog zur Darstellung der monomeren Tacrinderivate (Kapitel 2.1) aus 1.0 Äquivalent 2-Aminobenzonitril und 1.1 Äquivalenten 1,3-Cyclohexandion.⁴⁸



Schema 8: Syntheschema zur Darstellung von **V11**

Beim Erhitzen der beiden Komponenten mit katalytischen Mengen $p\text{-TosOH}$ in Toluol erfolgte die Kondensation zu 2-[(3-Oxocyclohex-1-en-1-yl)amino]benzonitril (**V10**) (Schema 8). Nach fünf Stunden Erhitzen unter Rückfluss am Wasserabscheider wurde das Zwischenprodukt **V10** mit einer Ausbeute von 62 % erhalten. Durch mikrowellen-unterstützte Synthese konnte die Reaktionszeit der Synthese von **V10** auf 30 min verkürzt und die Ausbeute auf 96 % gesteigert werden.

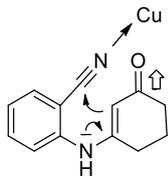


Abbildung 15:
elektronische Effekte
bei der Reaktion zu
V11

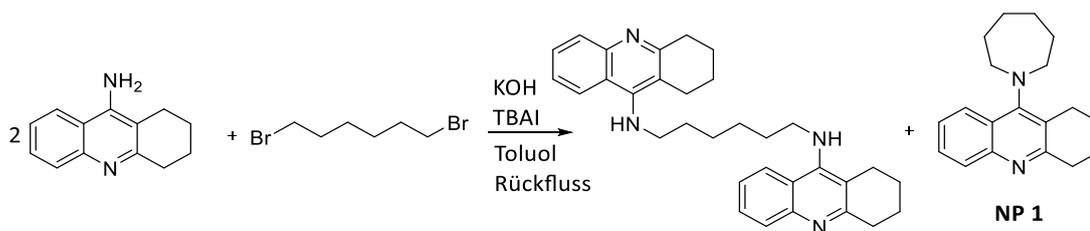
Die elektronenziehende Carbonylgruppe an Position 3 verhindert unter diesen Bedingungen den Ringschluss zum Tacrin-Grundgerüst, weshalb für diese Reaktion ein Kupferkatalysator notwendig war.⁴⁸ Basato *et al.*⁴⁹ konnten zeigen, dass Metalle wie Nickel oder Kupfer an den Nitril-Stickstoff des Benzoylcyanids koordinieren und somit den nukleophilen Angriff des Enamins erleichtert (Abbildung 15).

Durchgeführt wurde der Ringschluss, indem ein Äquivalent der Zwischenverbindung **V10** mit 0.1 Äquivalenten Cu(I)Cl und 2.6 Äquivalenten NaHCO₃ in THF suspendiert und in der Mikrowelle für 60 min auf 66 °C erhitzt wurde (Schema 8). Nachdem die anorganischen Bestandteile abfiltriert wurden, wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend in Hexan kurz zum Sieden erhitzt und heißfiltriert. Das im abgekühlten Filtrat ausgefallene Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt und mit einer Ausbeute von 86 % erhalten.

2.2.2 Dimerisierungsreaktionen

2.2.2.1 Dimerisierung zweier Tacrineinheiten mit 1,ω-Dibromalkanen

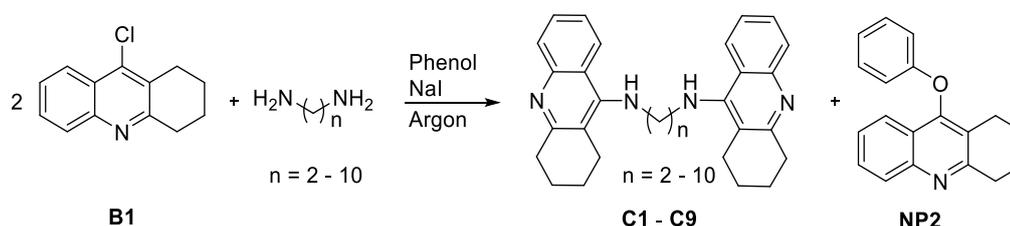
Um zwei Tacrin-Einheiten über die primären, aromatischen Amine mit einer Alkylkette unterschiedlicher Länge zu verknüpfen, wurde zuerst versucht, Tacrin mit der entsprechenden Dibromalkanverbindung umzusetzen. Zwei Äquivalente Tacrin wurden mit einem Äquivalent 1,6-Dibromhexan, 2.2 Äquivalenten KOH und katalytischen Mengen Tetrabutylammoniumiodid in Toluol suspendiert und für vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) entfernt und der Rückstand mit Wasser aufgeköcht, um anorganische Bestandteile zu lösen. Das Rohprodukt wurde mit Chloroform extrahiert und säulenchromatographisch gereinigt. Das primäre, aromatische Amin des Tacrins greift in der Reaktion S_N2-artig als Nukleophil am Bromalkan an und setzt Bromid als Abgangsgruppe frei. KOH wurde als Hilfsbase verwendet, um die freiwerdende Säure abzufangen und die damit einhergehende Protonierung des Tacrins zu unterbinden. Neben dem gewünschten Produkt (Ausbeute 52 %) konnte auch 9-(Azepan-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroacridin (**NP1**, Schema 9) als Nebenprodukt in größeren Ausbeuten (23 %) isoliert werden.



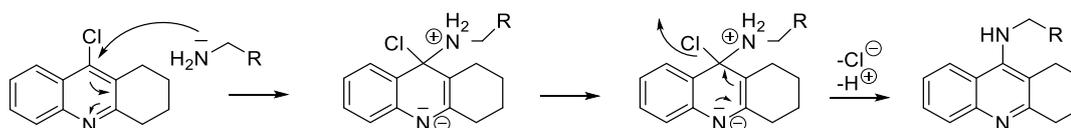
Schema 9: Erste Synthesestrategie zur Dimerisierung von Tacrin

2.2.2.2 Dimerisierung zweier 9-Chlor-Tacrin-Einheiten mit 1, ω -Diaminoalkanen

Bei der Umsetzung von Tacrin mit 1, ω -Dibromalkanen waren durch intramolekulare Zyklisierungsreaktionen, vor allem mit 1,4-Dibrombutan, 1,5-Dibrompentan und 1,6-Dibromhexan, die spannungsfreie 5-, 6- und 7-Ringe in Position 9 bilden können, geringere Ausbeuten zu erwarten (Schema 9). Deshalb wurde eine andere Synthesestrategie gewählt. Zur Synthese der unsubstituierten, dimeren Verbindungen (**C1** - **C9**) wurde 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin **B1** (Kapitel 2.2.1.1) nach Hu *et al.*⁴² mit je 0.5 Äquivalenten der 1, ω -Diaminoalkane von 1,2-Diaminoethan bis 1,10-Diaminodecan umgesetzt (Schema 10).

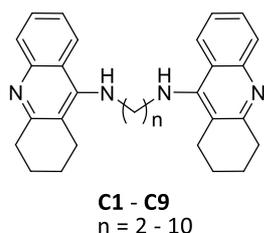
Schema 10: Syntheschema zur Darstellung der dimeren Verbindungen **C1** - **C9**

Der elektronegative Pyridinstickstoff zieht Elektronendichte an, sodass eine aromatische nukleophile Substitution (S_NAr) des Chlor-Substituenten in Position 9 durch Amine begünstigt wird. Im langsameren, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird ein Meisenheimer-Komplex gebildet, wobei die negative Ladung sehr gut über das aromatische System stabilisiert werden kann (Schema 11). Die Eliminierung der Abgangsgruppe erfolgt mit wesentlich höherer Reaktionsgeschwindigkeit, da die Rearomatisierung treibende Kraft ist.

Schema 11: Additions-Eliminierungsmechanismus der S_NAr

Synthesen

Da trotzdem noch sehr hohe Reaktionstemperaturen nötig waren, wurde Phenol als Lösungsmittel verwendet und die Reaktion für mehrere Stunden auf 180 °C erhitzt (Tabelle 6). Außerdem wurden katalytische Mengen Natriumiodid zugesetzt und die Reaktion unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Diese Methode lieferte die in Tabelle 6 aufgeführten Ausbeuten. Auch bei dieser Reaktion konnte teilweise ein Nebenprodukt in geringen Mengen isoliert werden, wobei es sich um 1,2,3,4-Tetrahydro-9-phenoxyacridin (**NP2**, Schema 10) handelt. Dieses Produkt entsteht nach dem gleichen Mechanismus, jedoch fungiert hier das Lösungsmittel Phenol als Nukleophil. Diese Nebenreaktion ließ sich durch die Verwendung anderer, hochsiedender Lösungsmittel wie etwa Toluol oder Xylol unterbinden. Allerdings wurden auch die Ausbeuten der gewünschten Produkte erniedrigt, sodass weiterhin mit Phenol gearbeitet wurde.

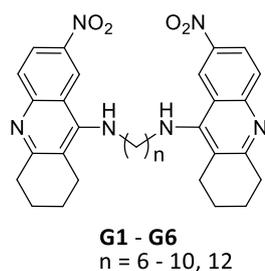


Verbindung		Reaktionsdauer [min]	Ausbeute [%]
n = 2	C1	120	70
n = 3	C2	180	48
n = 4	C3	180	49
n = 5	C4	180	61
n = 6	C5	120	62
n = 7	C6	360	23
n = 8	C7	240	55
n = 9	C8	360	16
n = 10	C9	360	42

Tabelle 6: Reaktionsdauern und Ausbeuten der Verbindungen **C1 - C9**

Zur Extraktion des Reaktionsansatzes wurden Essigsäureethylester und 3 M KOH-Lösung verwendet. Durch die basische wässrige Phase konnte ein Großteil des Phenols entfernt werden, wobei das Rohprodukt in der organischen Phase verblieb. Nach Entfernung des org. Lösungsmittels i. Vak. wurden die Rohprodukte säulenchromatographisch gereinigt.

Analog hierzu wurde aus der Vorstufe **B19** die Serie der an Position 7 mit einer Nitrogruppe substituierten Verbindungen mit Kettenlängen von sechs bis zehn und 12 Methyleneinheiten hergestellt (Tabelle 7).



Verbindung		Reaktionsdauer [min]	Ausbeute [%]
n = 6	G1	210	61
n = 7	G2	210	73
n = 8	G3	240	68
n = 9	G4	180	77
n = 10	G5	240	72
n = 12	G6	180	63

Tabelle 7: Reaktionsdauern und Ausbeuten der Verbindungen **G1 - G6**

Die unterschiedlich substituierten, homodimeren Derivate mit Hexylkette **H1 - H9** (Tabelle 8) und Nonylkette **I1 - I16** (Tabelle 9) wurden aus den entsprechenden Edukten **B** nach der gleichen Versuchsvorschrift hergestellt.

Produkt	Substitution	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute [%]	Produkt	Substitution	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute [%]
H1		2	59	H6		2	38
H2		2	35	H7		2	52
H3		3	60	H8		2	35
H4		4	78	H9		2	52
H5		3	63				

Tabelle 8: Übersicht über die dimeren Verbindungen mit Hexylkette **H1 - H9**

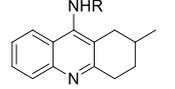
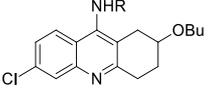
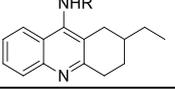
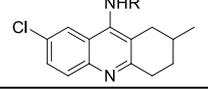
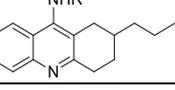
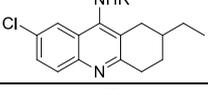
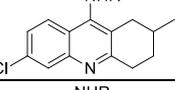
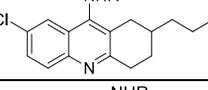
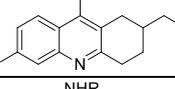
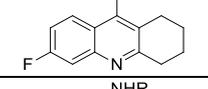
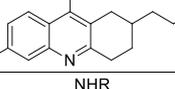
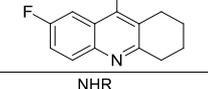
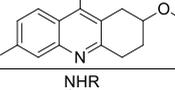
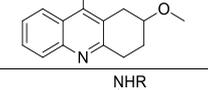
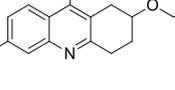
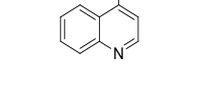
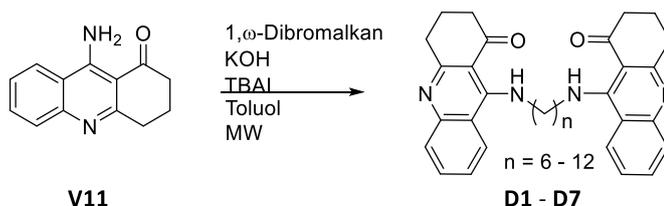
Produkt	Substitution	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute [%]	Produkt	Substitution	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute [%]
I1		8	64	I9		5	47
I2		8	79	I10		10	33
I3		13	27	I11		4	27
I4		7.5	64	I12		4	31
I5		3	58	I13		2	38
I6		4	48	I14		4	42
I7		2	54	I15		5	28
I8		2	53	I16		2	53

Tabelle 9: Übersicht über die dimeren Verbindungen mit Nonylkette I1 - I16

2.2.3 Synthese der dimeren 3,4-Dihydroverbindungen aus den 1-Oxoderivaten über die Alkohol-Zwischenstufe

2.2.3.1 Dimerisierung von 1-Oxotacrin V11

Das synthetisierte 1-Oxotacrin (V11) wurde mit 1.1 Äquivalenten KOH, 0.5 Äquivalenten 1,ω-Dibromalkanen (1,6-Dibromhexan bis 1,12-Dibromdodecan) und 0.1 Äquivalenten Tetra-butylammoniumiodid in Toluol suspendiert und für 2 h in der Mikrowelle oder für die in Tabelle 10 angegebenen Zeiten klassisch im Ölbad erhitzt (Schema 12).

Schema 12: Dimerisierungsreaktion von **V11**

Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und kurz zum Sieden erhitzt. Durch Abfiltrieren wurde das Rohprodukt von der wässrigen Phase und den anorganischen Bestandteilen abgetrennt. Dieses wurde wiederum dreimal mit Toluol heißfiltriert und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Produkt	Kettenlänge	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute [%]
D1	n = 6	2 (MW)	51
D2	n = 7	2 (MW)	46
D3	n = 8	2 (MW)	48
D4	n = 9	40 (Ölbad)	29
D5	n = 10	40 (Ölbad)	56
D6	n = 11	40 (Ölbad)	26
D7	n = 12	14 (Ölbad)	35

Tabelle 10: Übersicht über die Verbindungen **D1 - D7**

Obwohl durch den elektronenschiebenden Effekt des Anilin-Stickstoffs eine Alkylierung am aromatischen Stickstoff zu erwarten gewesen wäre, konnte die Alkylierung an der Seitenkette des aromatischen Systems in Position 9 eindeutig durch $^1\text{H-NMR}$ -Experimente bestätigt werden. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Präkursors **V11** und der dimeren Verbindung **D3** sollen im Folgenden exemplarisch diskutiert werden. Bei Betrachtung der Signale im gesättigten Bereich von **V11** würde man chemisch und magnetisch äquivalente Protonen jeweils an C^2 , C^3 und C^4 erwarten, da sich jeweils ein „Triplett“ bei $\delta = 3.12$ ppm und $\delta = 2.73$ ppm und ein „Quintett“ bei 2.15 ppm (integrale Intensität jeweils 2) abzeichnet (Abbildung 16). Die Annahme, dass die Methylenprotonen an den Kohlenstoffatomen 2, 3 und 4 jeweils chemisch und magnetisch äquivalent zueinander sind, führt zu der Voraussetzung, dass das Kohlenstoffatom 3 ähnlich wie in einem Cyclohexanring in zwei unterschiedlichen Konformationen vorliegen kann. Dieses C-Atom kann sich einmal über der Ebene des planaren aromatischen Teils und einmal darunter befinden, und müsste innerhalb der NMR-Zeitskala von der einen zur anderen Konformation

übergehen. Eine detailliertere Betrachtung zeigt jedoch, dass kein Spektrum 1. Ordnung vorliegt ($A_2M_2X_2$ -Spinsystem). Dies bedeutet wiederum, dass die magnetische Äquivalenz der Methylenprotonen nicht gegeben sein kann und somit eine „freie“ Konformationsänderung von C^3 ausgeschlossen ist. Die Pseudo-Triplets und das Pseudo-Quintett entstehen, da die Kopplungskonstanten jeweils ähnlich groß sind und somit einige Linien des Spektrums höherer Ordnung zusammenfallen.

Für die beiden Protonen H^a und H^b des vinylogenen Amidins zeigt das Spektrum jeweils ein breites Singulett bei 10.23 ppm und 6.08 ppm. Die hohe Tieffeldverschiebung des Protons H^a bei 10.23 ppm lässt sich auf die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zur Carbonylgruppe zurückführen, wodurch eine größere Abschirmung resultiert und folglich das Signal tieffeldverschoben erscheint. Das Signal von Proton H^8 erscheint als Dublett vom Dublett bei 7.86 ppm mit Kopplungskonstanten von $^3J = 8.33$ Hz zum Proton H^7 bzw. $^4J = 0.90$ Hz zum Proton H^6 . Desweiteren liegen im aromatischen Bereich die Signale für die beiden „inneren“ Protonen H^6 ($\delta = 7.70$ ppm) und H^7 ($\delta = 7.42$ ppm) jeweils als Dublett vom Dublett vom Dublett vor. Die chemische Verschiebung des Protons H^5 liegt bei 7.80 ppm und das Signal setzt sich aus einem Dublett vom Dublett mit $^3J = 8.3$ Hz und $^4J = 1.0$ Hz zusammen.

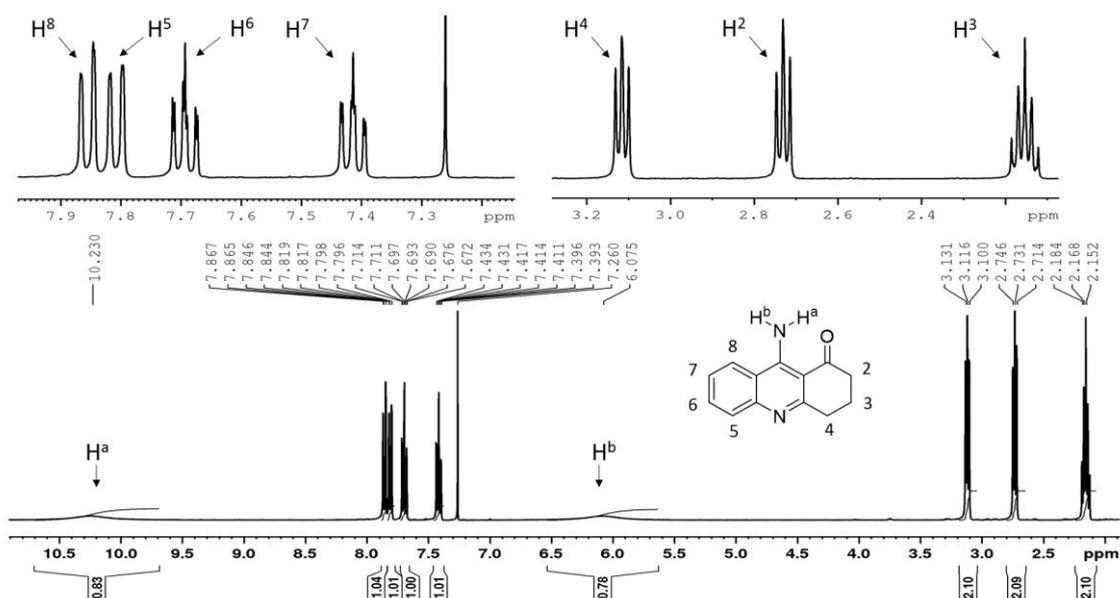


Abbildung 16: 1H -NMR Spektrum von **V11**

Im 1H -NMR-Spektrum des Produktes **D3** (Abbildung 17) erscheint ein breites Singulett bei 11.49 ppm für das Proton am alkylierten Amin. Diese enorme Tieffeldverschiebung lässt sich

wiederum auf die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zurückführen, die Differenz zum Edukt lässt sich durch den schwach elektronenschiebenden Effekt des eingeführten Alkylrestes erklären. Das Signal für das Proton H^8 erscheint ebenfalls stark tieffeldverschoben bei 8.24 ppm als Dublett vom Dublett ($^3J = 8.40$ Hz, $^4J = 0.77$ Hz) während das Signal für H^5 gleichbleibend bei 7.80 ppm auftritt.

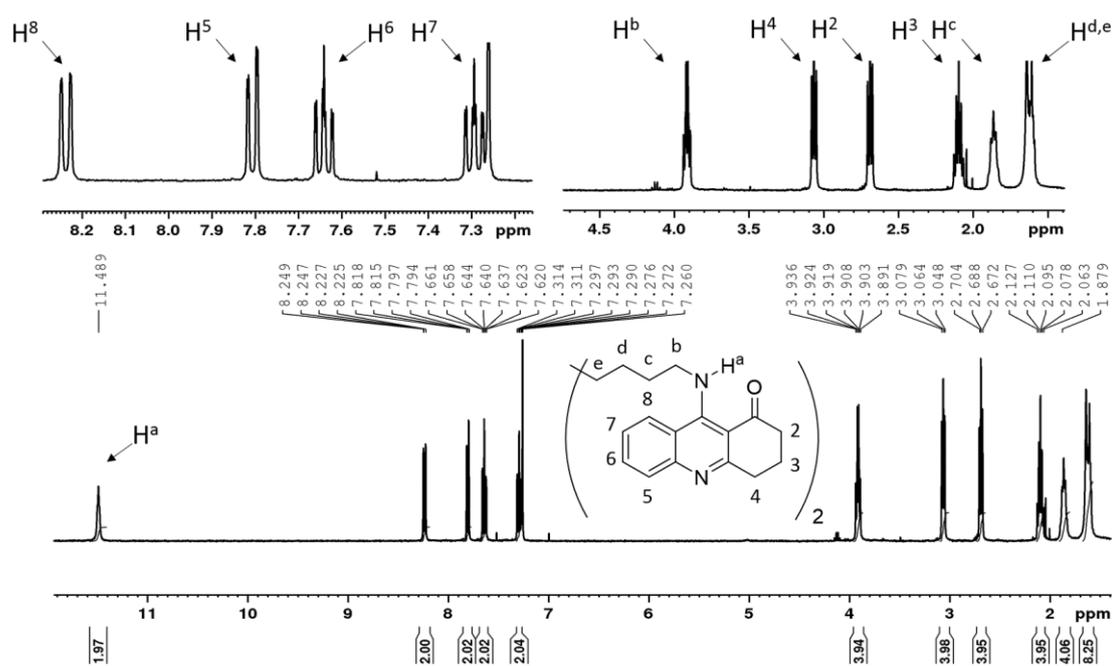
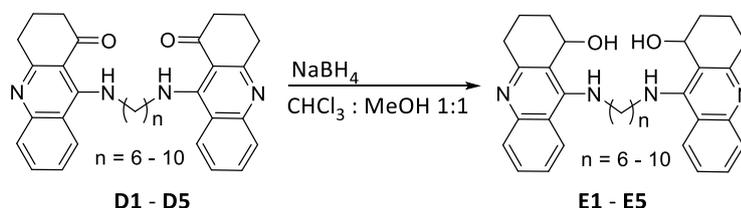


Abbildung 17: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **D3**

Die Signale im aliphatischen Bereich des Ringsystems erscheinen annähernd gleichbleibend ($\delta = 3.06$ ppm, m, H^4 ; $\delta = 2.69$ ppm, m, H^2 ; $\delta = 2.10$ ppm, m, H^3) mit den gleichen Aufspaltungsmustern wie beim Präkursor. Die Protonen des Linkers liegen im für aliphatische Ketten typischen Bereich von 1.00 - 2.00 ppm, wobei das Signal für die Methylenprotonen in Nachbarschaft zum elektronegativen Stickstoff tieffeldverschoben bei 3.91 ppm als breites Signal erscheint.

2.2.3.2 Reduktion der 1-Oxo-Verbindungen zu 1-Hydroxy-Derivaten

Die elektronenziehende Carbonylgruppe sollte zuerst zur Hydroxygruppe reduziert werden, welche im Anschluss (Kapitel 2.2.3.3) eliminiert werden sollte, um das aromatische System zu erweitern.



Schema 13: Reduktion der Verbindungen **D1 - D5**

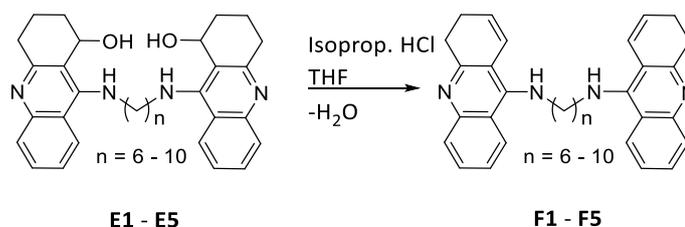
Umgesetzt wurde dies durch die Verwendung von Natriumborhydrid als mildem Reduktionsmittel (Schema 13). Diese Reduktion verläuft allerdings nicht stereoselektiv, sodass hierbei jeweils 1 Enantiomerenpaar und eine meso-Verbindung gebildet werden können. Da diese Verbindungen weiter zu achiralen Verbindungen umgesetzt werden sollten, wurde hier auf eine Racemattrennung verzichtet. Der Einsatz von NaBH_4 als Reduktionsmittel erfordert polar-protische Lösungsmittel wie Ethanol oder Methanol. Da die Edukte **D1 - D5** in dem geforderten Medium schlecht löslich sind, wurden sie in einem 1:1-Gemisch aus Chloroform und Ethanol gelöst und anschließend 4.0 Äquivalente NaBH_4 zugegeben. Die Reaktion wurde mehrere Stunden (Tabelle 11) bei Raumtemperatur gerührt und anschließend leicht angesäuert, um die gebildeten Alkoxyborane zu hydrolysieren und überschüssiges NaBH_4 zu zerstören. Hier darf allerdings ein pH-Wert von 5 nicht unterschritten werden, da sich sonst bereits Eliminierungsreaktionen anschließen, die zu den Verbindungen **F1 - F5** führen würden. Die Reinigung wurde mittels Säulenchromatographie durchgeführt, um die gewünschten Produkte als beige Feststoffe in den in Tabelle 11 aufgeführten Ausbeuten zu erhalten.

Produkt	Kettenlänge	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute [%]
E1	n = 6	2	55
E2	n = 7	2	45
E3	n = 8	24	50
E4	n = 9	3	56
E5	n = 10	3	48

Tabelle 11: Übersicht über die Verbindungen **E1 - E5**

2.2.3.3 Synthese der 3,4-Dihydroverbindungen F1 - F5

Die bei der Reduktion der dimeren 1-Oxotacrine als Nebenprodukt entstandenen 3,4-Dihydroverbindungen wurden aus den 1-Hydroxyverbindungen nochmals explizit hergestellt (Schema 14), um den Einfluss des erweiterten aromatischen Systems auf die antiprotozoale Aktivität (Kapitel 3) zu untersuchen.



Schema 14: Eliminierung von Wasser zur Darstellung von **F1 - F5**

Die Hydroxygruppen der Verbindungen **E1 - E5** wurden säurekatalysiert eliminiert, indem die Edukte in THF gelöst, mit isopropanolischer HCl-Lösung (5 - 6 M) versetzt und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt wurden. Nach beendeter Reaktion wurde ges. NaHCO₃-Lösung bis zur neutralen Reaktion zugegeben und die Rohprodukte mit CHCl₃ extrahiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden die Verbindungen mit den in Tabelle 12 angegebenen Ausbeuten als amorphe Substanzen erhalten.

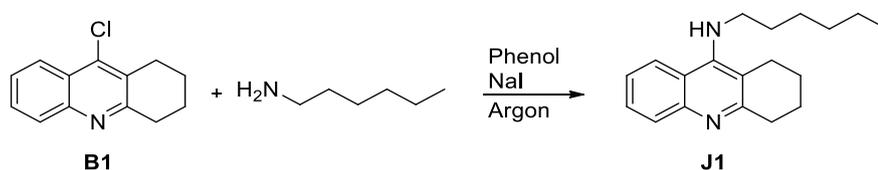
Produkt	Kettenlänge	Ausbeute [%]
F1	n = 6	72
F2	n = 7	73
F3	n = 8	42
F4	n = 9	77
F5	n = 10	33

Tabelle 12: Übersicht über die Verbindungen **F1 - F5**

2.3 Synthese der unsymmetrischen Verbindungen

2.3.1 N-Hexyl-9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin (J1)

Das N-Hexyltetrahydroacridinderivat **J1** wurde synthetisiert, um die Notwendigkeit einer zweiten Tacrin-Einheit auf die antiprotozoale Aktivität zu untersuchen (Kap. 3). Die Synthese erfolgte analog zu der Darstellung der dimeren Strukturen, wobei hier ein geringer Überschuss (1.01 Äquivalente) des Alkylierungsreagenzes eingesetzt wurde (Schema 15). Die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte bei dieser Reaktion nach 2 h Erhitzen unter Rückfluss in Phenol eine komplette Umsetzung. Nach Aufarbeitung und Reinigung der Substanz konnte diese in einer Ausbeute von 65 % als gelbes Öl erhalten werden.

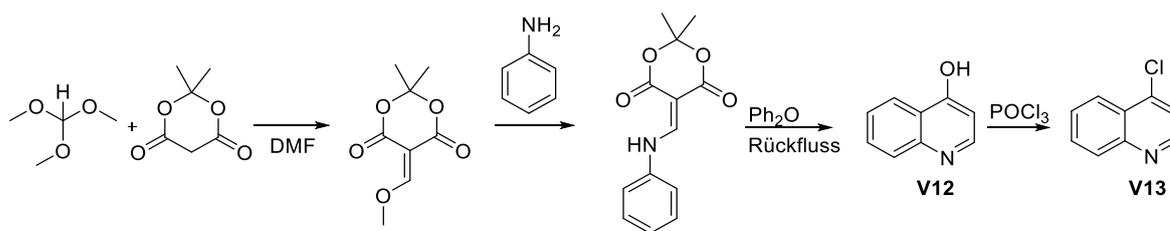


Schema 15: Syntheschema zur Darstellung von Verbindung **J1**

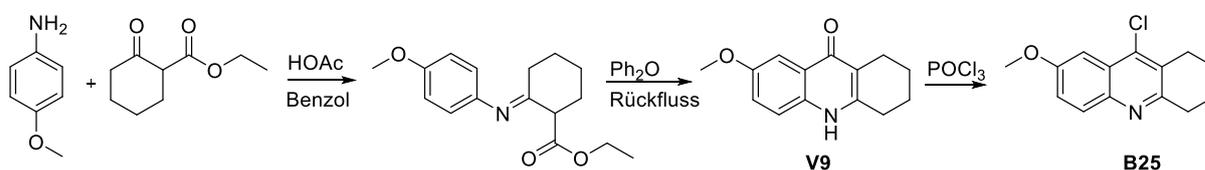
2.3.2 N¹-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)-N⁹-(chinolin-4-yl)nonan-1,9-diamin (J2)

Korabecny *et al.*⁵⁰ konnten zeigen, dass die Einführung eines Methoxysubstituenten in Position 7 des Tacrin-Grundgerüsts zu einer verminderten Toxizität führt. Um zu überprüfen, ob sich die Toxizität der Bistacrine dadurch verringern lässt, wurde, neben der symmetrischen Verbindung **I15**, 7-Methoxytacrin mit einem Chloroquin-ähnlichen Substituenten über eine Alkylkette verknüpft (**J2**). Synthetisch gelang die Herstellung von **J2** über die im Folgenden dargestellten Reaktionssequenzen.

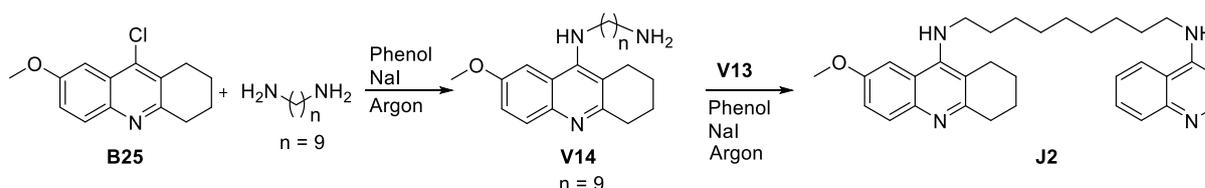
Zuerst wurde die chloroquinähnliche Vorstufe **V13** hergestellt (Schema 16).⁵¹ Die Kondensation von Orthoameisensäuretrimethylester (9.1 Äquivalente) mit Meldrumsäure (1.0 Äquivalent) lieferte Methoxymethylen-Meldrumsäure, die durch Zugabe von 1.0 Äquivalent Anilin *in situ* nach einem Additions-Eliminierungsmechanismus weiter zum Enamin-Zwischenprodukt reagierte.


 Schema 16: Syntheschema zur Darstellung von Verbindung **V13**

Der aus der Chinolon-Synthese bekannte Ringschluss zu **V12** wurde in siedendem Diphenylether bei 260 °C in der Synthesemikrowelle durchgeführt. Die Hydroxygruppe des 4-Chinolinols (**V12**) wurde im Anschluss unter Rückfluss in POCl_3 durch einen Chlorsubstituenten ersetzt. Verbindung **V13** wurde somit in einer Gesamtausbeute von 34 % erhalten.


 Schema 17: Syntheschema zur Darstellung von Verbindung **B25**

Der zweite Baustein, 9-Chlor-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin (**B25**), wurde mittels einer Conrad-Limpach-Zyklisierung hergestellt (Schema 17).⁵² Dabei wurde *p*-Methoxyanilin mit Ethyl-2-cyclohexanoncarboxylat in Benzol gelöst und mit katalytischen Mengen konz. Essigsäure versetzt. Nach 72 h unter Rückfluss am Wasserabscheider zeigte die DC-Kontrolle eine vollständige Umsetzung an, sodass das Lösungsmittel entfernt wurde und der flüssige Rückstand in siedenden Diphenylether getropft wurde. Beim Abkühlen kristallisierte ein weißer Niederschlag aus, der gründlich mit *n*-Hexan gewaschen wurde und als 1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxyacridin-9-on (**V9**) (Ausbeute: 90 %) identifiziert werden konnte. Auch hier wurde das vinyloge Amid in POCl_3 erhitzt, um den Chlorsubstituenten in Position 9 einzuführen und um Verbindung **B25** mit einer Gesamtausbeute von 82 % zu erhalten.

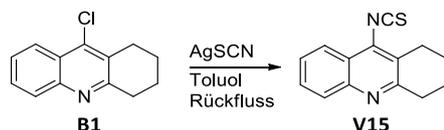

 Schema 18: Syntheschema zur Darstellung von Verbindung **J2**

B25 wurde im Anschluss mit 4.0 Äquivalenten 1,9-Diaminononan und katalytischen Mengen NaI in Phenol unter Schutzgasatmosphäre erhitzt, da hier nicht die Dimerisierung, sondern

eine vollständige Monoalkylierung zu **V14** erwünscht war (Schema 18). Das hier noch freie aliphatische Amin wurde anschließend in einer weiteren, analogen Reaktion mit 4-Chlorchinolin (**V13**) gekoppelt und Verbindung **J2** mit einer Gesamtausbeute über vier Syntheseschritte von 20 % erhalten.

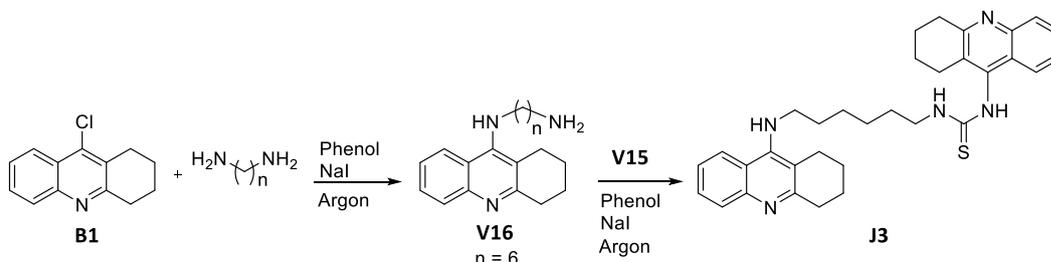
2.3.3 1-(1,2,3,4-Tetrahydroacridin-9-yl)-3-(6-((1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)amino)hexyl)-thioharnstoff (**J3**)

Mit Verbindung **J3** wurde eine Thioharnstoffgruppe in den Linker eingeführt, um die Polarität der Substanz zu erhöhen. Ausgangsstoff hierfür war 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (**B1**). In einer ersten Reaktionssequenz wurde für die Bildung des Thioharnstoffs eine Isothiocyanatgruppe an das Tacingrundgerüst gekoppelt (Schema 19). Dazu wurde Verbindung **B1** nach Hamulakova *et al.*⁵³ mit äquivalenten Mengen Silberthiocyanat in Toluol für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wurde das entstandene Silberchlorid abfiltriert, Wasser zum Filtrat gegeben und das Rohprodukt mit Toluol extrahiert. 9-Isothiocyanat-1,2,3,4-tetrahydroacridin (**V15**) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung als oranger Feststoff mit einer Ausbeute von 68 % isoliert werden.



Schema 19: Syntheschema zur Darstellung von Verbindung **V15**

In einer zweiten Reaktionssequenz wurde **B25** analog zu Verbindung **V14** mit 1,6-Diaminohexan im Überschuss zu Verbindung **V16** umgesetzt.

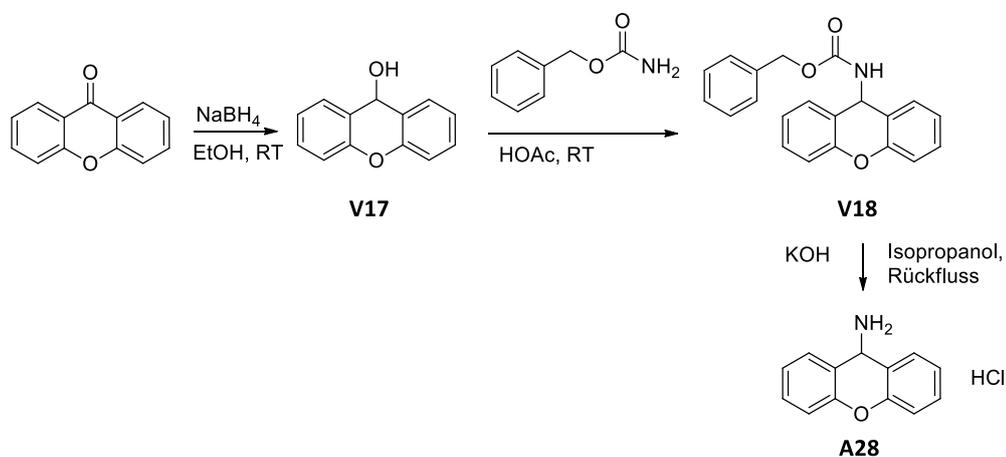


Schema 20: Syntheschema zur Darstellung von Verbindung **J3**

J3 wurde mit einer Ausbeute von 68 % als hellbrauner Feststoff erhalten.

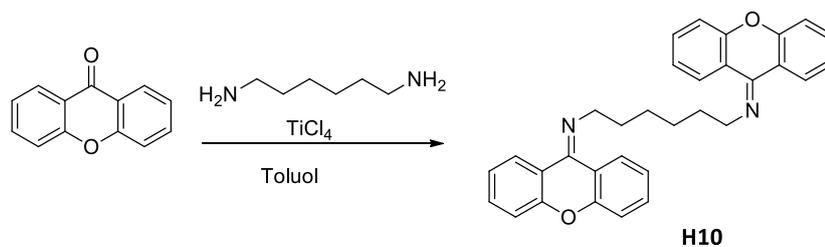
2.4 Synthese der Xanthen-Derivate A28 und H10

Um den Einfluss der basischen, vinylogenen Amidin-Gruppe auf die Aktivität gegen Protozoen zu untersuchen, wurden Xanthen-Analoga hergestellt. Die Synthese von 9*H*-Xanthen-9-amin (**A28**) als Vertreter der Monomeren ist in Schema 21 dargestellt. Xanthon wurde zuerst mit Natriumborhydrid zu Xanthidrol (**V17**) reduziert, indem das Edukt in Ethanol gelöst, mit 2.0 Äquivalenten Natriumborhydrid versetzt und für 20 h bei Raumtemperatur gerührt wurde.⁵⁴ Die Zerstörung von überschüssigem Reduktionsmittel wurde durch einstündiges Rühren in Wasser gewährleistet. Der erhaltene, weiße Feststoff wurde abfiltriert und ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.



Schema 21: Synthese des monomeren Xanthenderivats **A28**

Die Carbamat-Zwischenstufe **V18** wurde durch Zugabe eines geringen Überschusses Benzylcarbamate zu Xanthidrol (**V17**) in Eisessig nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur erhalten.⁵⁵ Nach Umkristallisation aus Ethanol wurde das Carbamat durch Erhitzen in 1.7 %-iger KOH-Lösung in Ethanol für 48 h hydrolysiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen und das Produkt als Hydrochlorid mit etherischer HCl-Lösung ausgefällt. Die Reduktion lieferte eine Ausbeute von 85 %, der zweite Syntheseschritt 71 % und der dritte Syntheseschritt 56 %, sodass die Synthese von 9*H*-Xanthen-9-amin (**A28**) mit einer Gesamtausbeute von etwa 34 % durchgeführt werden konnte.



Schema 22: Synthese von Verbindung **H10**

Die Synthese der homodimeren Verbindung **H10** erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift von Niwa *et al.*⁵⁶ ausgehend von Xanthon (Schema 22). Davon wurde 1.0 Äquivalent mit 0.6 Äquivalenten 1,6-Diaminohexan in Toluol gelöst. Die Carbonylfunktion des Xanthons wird durch langsames Zutropfen von 0.8 Äquivalenten der starken Lewis-Säure Titantetrachlorid aktiviert. Das primäre aliphatische Amin greift an der aktivierten Carbonylgruppe an und reagiert unter Wasserabspaltung weiter bis zur Ausbildung der Iminfunktion. **H10** wurde mit einer geringen Ausbeute von 11 % als weißer Feststoff erhalten.

3 Ergebnisse und Diskussion

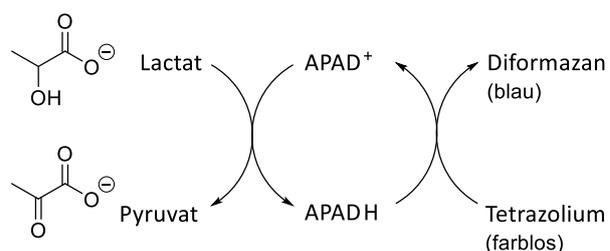
3.1 Biologische Testungen

Ziel dieser Arbeit war es, aus den aufgebauten Substanzbibliotheken Struktur-Wirkungsbeziehungen für die antiprotozoale Aktivität abzuleiten, diese zu verbessern und die Zytotoxizität zu verringern. Daneben sollten verschiedene Wirkmechanismen untersucht werden. Im Rahmen des SFB 630 wurden IC₅₀-Werte gegen *Plasmodium falciparum*, *Leishmania major*, *Trypanosoma brucei brucei* und Zytotoxizität gegen Makrophagen bestimmt.

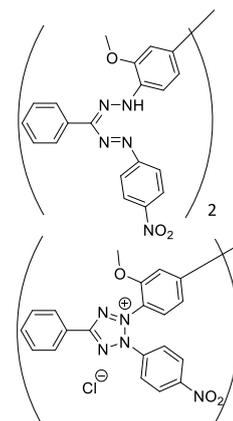
3.1.1 Antiplasmodiale Aktivität

3.1.1.1 In-vitro-Aktivität gegen *Plasmodium falciparum*

Die Bestimmung der Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* wurde nach der von Makler *et al.*⁵⁷ publizierten Malstat-Methode durchgeführt, bei der die Aktivität der plasmodialen Laktat-Dehydrogenase (*p*LDH) gemessen wird. Zur Bestimmung der IC₅₀-Werte wurden infizierte Zellen (1 % Parasitämie) in Anwesenheit unterschiedlicher Konzentrationen der Testsubstanzen bzw. mit DMSO zur Negativkontrolle inkubiert. Die Zahl der überlebenden Parasiten wurde anschließend durch Messung der *p*LDH-Aktivität bestimmt, indem dem Zelllysat das Malstat-Reagenz (Natriumlactat und APAD (3-Acetylpyridin-Adenin-Dinukleotid)) und der Farbstoff Nitroblau-Tetrazoliumchlorid zugesetzt wurde. Die *p*LDH katalysiert die Umwandlung von Lactat zu Pyruvat zur Energiegewinnung. Bei der Oxidation von Lactat zu Pyruvat wird in einem Redoxkreislauf APAD⁺ zu APADH reduziert. Bei der Rückreaktion, also der Oxidation von APADH zu APAD⁺ wird dann der dem Assay beigemischter Farbstoff Nitroblau-Tetrazoliumchlorid (farblos) zum entsprechenden Diformazan (blau) reduziert. Dabei korreliert die Restaktivität der *p*LDH mit der Intensität der Absorption des reduzierten Farbstoffes bei 650 nm (Schema 23). Je größer die Restaktivität ist, desto mehr Parasiten haben überlebt und desto geringer war die Potenz des Wirkstoffs.



Schema 23: Die Malstat-Reaktion zur Detektion der *p*LDH



Biologische Testungen

Dem Assay liegt die unterschiedliche Substratspezifität von plasmodialer und humaner Laktat-Dehydrogenase (LDH) zugrunde. Der Austausch des ursprünglichen Koenzyms NAD (Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid) mit dem NAD-Analogon APAD (3-Acetylpyridin-Adenin-Dinukleotid) bewirkt eine verbesserte Selektivität, da das plasmodiale Enzym APAD etwa 200 mal effektiver umsetzen kann als die humanen Isoformen.⁵⁸ Dies bietet die Möglichkeit, Parasiten neben menschlichen Erythrozyten nachzuweisen.

Für diesen Assay wurde standardmäßig der chloroquinsensitive Plasmodien-Stamm 3D7, in ausgewählten Fällen zusätzlich der chloroquinresistente Stamm Dd2 verwendet. Chloroquin diente als Referenzsubstanz. Eine Übersicht über die erhaltenen IC₅₀-Werte bietet Tabelle 13 für die monomeren und Tabelle 15 für die dimeren Verbindungen. Eine vollständige Auflistung der *In-vitro*-Aktivitäten ist im Anhang zu finden.

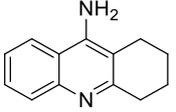
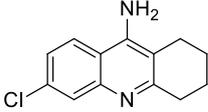
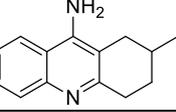
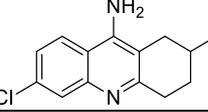
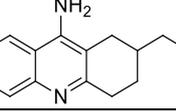
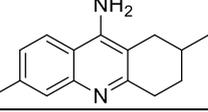
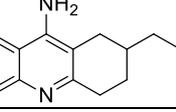
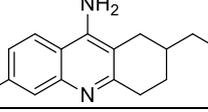
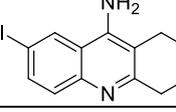
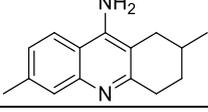
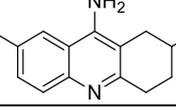
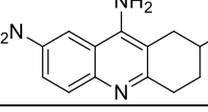
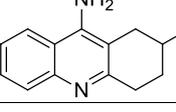
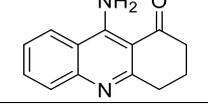
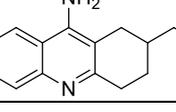
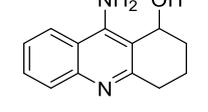
Verbindung	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]	Verbindung	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]
 A1	12.5 ± 4.7	 A13	3.3 ± 1.7
 A2	5.5 ± 0.07	 A14	0.37 ± 0.07
 A3	3.9 ± 0.59	 A15	0.40 ± 0.15
 A4	1.5 ± 0.28	 A16	0.29 ± 0.01
 A19	4.0 ± 1.9	 A8	2.9 ± 0.59
 A20	0.50 ± 0.09	 A26	1.1 ± 0.65
 A21	0.43 ± 0.20	 *	25.7
 A22	0.21 ± 0.06	 *	19.3
Chloroquin	21 ± 5 nM		

Tabelle 13: Ausschnitt der antiplasmodialen Aktivitäten der monomeren Verbindungen *Ref.³⁴

Bei den monomeren Verbindungen **A1 - A28** bewirkt die Verlängerung des Alkylsubstituenten in Position zwei eine deutliche Aktivitätssteigerung um etwa eine Zehnerpotenz (**A1** → **A4** bzw. **A19** → **A22** und **A13** → **A16**). Ein Carbonyl- oder Hydroxysubstituent in Position 1 wirkt sich jedoch negativ auf die Aktivität aus. Ein Chlorsubstituent in Position 6 (**A13**) oder 7 (**A19**) am Aromaten bewirkt ebenfalls eine signifikante Aktivitätssteigerung um den Faktor 10. Die beste Aktivität der getesteten Monomere zeigt demnach Verbindung **A22** mit einem IC₅₀-Wert von 210 nM.

Zu Beginn dieser Arbeit war bekannt, dass eine Dimerisierung, d. h. die Verknüpfung zweier Tacrin-Einheiten mit einer Hexylkette über die anilinartigen Stickstoffe, eine Aktivitätssteigerung mit sich bringt. Deshalb wurde die Serie der unsubstituierten Dimere mit Kettenlängen von zwei bis zehn Methyleinheiten synthetisiert und hinsichtlich der antiplasmodialen Wirkung sowohl am chloroquinsensitiven (3D7) als auch am chloroquinresistenten (Dd2) Stamm getestet.

Verbindung	Kettenlänge	IC ₅₀ [μM] 3D7	IC ₅₀ [μM] Dd2
C1	2	0.40	6.1
C2	3	0.49	4.0
C3	4	0.17	1.4
C4	5	nb	nb
C5	6	0.10	nb
C6	7	0.07	0.22
C7	8	0.11	0.30
C8	9	0.05	0.15
C9	10	0.11	0.14
Chloroquin		0.02	nb

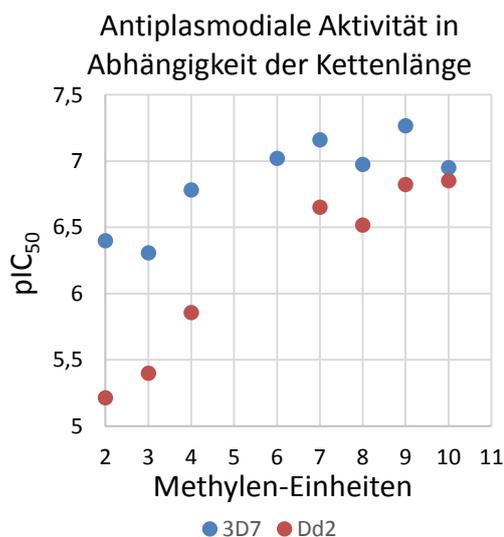


Abbildung 18: Antiplasmodiale Aktivität der unsubstituierten Verbindungen in Abhängigkeit der Kettenlänge, nb: nicht bestimmt

Mit länger werdenden Alkylketten steigt die Aktivität signifikant an und zeigt bei neun Methyleinheiten im chloroquinsensitiven Stamm und bei zehn Methyleinheiten im chloroquinresistenten Stamm den besten Wert (Abbildung 18). Bemerkenswert ist dabei, dass der Unterschied zwischen den beiden Stämmen bei kurzen Linkern etwa eine Zehnerpotenz beträgt. Mit größer werdenden Linkern nähert sich die Aktivität gegen den chloroquinresistenten Stamm immer mehr demjenigen des chloroquinsensitiven Stamms an, was auf einen anderen Wirkmechanismus als für Chloroquin hindeutet.

Während bei den Verbindungen **C1 - C9** noch der Trend zur besseren Aktivität bei längerer

Biologische Testungen

Kettenlänge gezeigt wurde, wurden in der Reihe der 1-Oxoverbindungen **D1** - **D7** einheitliche IC_{50} -Werte von $0.23 \mu\text{M}$ - $0.30 \mu\text{M}$ gefunden (Tabelle 14). Lediglich Verbindung **D2** zeigt einen geringfügig besseren Wert von $0.14 \mu\text{M}$. Somit bewirken dimere Verbindungen mit einer Carbonylgruppe in Position 1 eine Wachstumshemmung der Plasmodien, die jedoch unabhängig von der Länge der Zwischenkette ist.

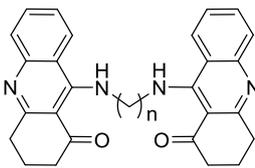
 D1 - D7: n = 6 - 12	Kettenlänge	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC_{50} [μM]	Kettenlänge	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC_{50} [μM]
	6 (D1)	0.23 ± 0.03	10 (D5)	0.23 ± 0.03
7 (D2)	0.14 ± 0.04	11 (D6)	0.28 ± 0.02	
8 (D3)	0.25 ± 0.09	12 (D7)	0.26 ± 0.01	
9 (D4)	0.30 ± 0.14			

Tabelle 14: Antiplasmodiale Aktivitäten der Verbindungen **D1** - **D7**

Die Einführung von Substituenten in anderen Positionen in Verbindung mit einer Kettenlänge von sechs Methylenheiten führt zu einer Aktivitätssteigerung mit IC_{50} -Werten im zweistelligen nanomolaren Bereich (Tabelle 15).

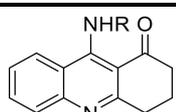
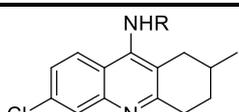
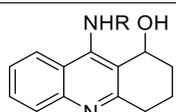
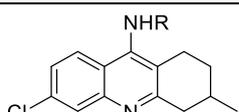
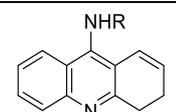
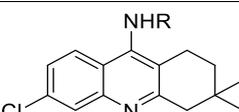
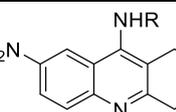
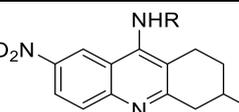
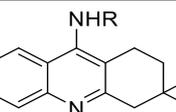
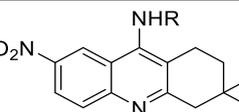
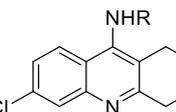
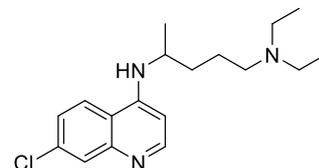
Substitutionsmuster der dimeren Verbindung (n = Kettenlänge)	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC_{50} [μM]	Substitutionsmuster der dimeren Verbindung (n = Kettenlänge)	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC_{50} [μM]
 D1 n = 6	0.23 ± 0.03	 H3 n = 6	0.03 ± 0.01
 E1 n = 6	0.37 ± 0.03	 H5 n = 6	0.05 ± 0.01
 F1 n = 6	0.05^*	 H6 n = 6	0.03 ± 0.01
 G1 n = 6	0.03 ± 0.01	 H8 n = 6	0.02 ± 0.01
 H1 n = 6	0.03 ± 0.01	 H9 n = 6	0.04 ± 0.01
 H2 n = 6	0.02 ± 0.01	 Chloroquin	0.02 ± 0.005

Tabelle 15: Antiplasmodiale Aktivitäten der dimeren Verbindungen, * Ref.³⁴

Unabhängig von der Substitution zeigen die dimeren Verbindungen mit Hexylkette (Carbonyl- und Hydroxygruppe in Position 1 ausgenommen) gute Aktivitäten gegen den chloroquin-sensitiven *Plasmodium falciparum* Stamm 3D7, die in der Größenordnung von Chloroquin liegen. Die Ergebnisse für die Aktivitäten der Substanzen mit einem Linker aus neun Methylen-einheiten liegen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor.

3.1.1.2 Inhibition der β -Hämatin-Bildung

In der erythrozytischen Phase der Malaria-Erkrankung verdauen die Parasiten über 80 % des Hämoglobins der Wirtszellen.⁵⁹ Dies ist durch die beschränkte Fähigkeit der Parasiten, essentielle Aminosäuren *de novo* zu synthetisieren, für ihr Überleben notwendig.⁶⁰ Das Hämoglobin wird dabei durch Vesikel in die saure Nahrungsvakuole der Parasiten transportiert, wo der Abbau stattfindet (Abbildung 19).

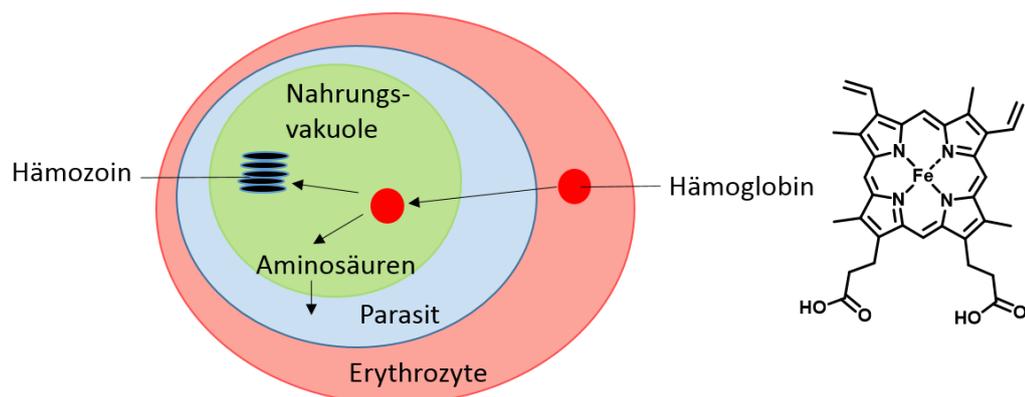


Abbildung 19: Abbau des Hämoglobins zu Ferroprotoporphyrin IX (rechts)

Die freiwerdenden, kleineren Peptide und Aminosäuren werden wieder ins Zytoplasma der Parasiten geschleust, währenddessen freigesetztes Hämin (Ferroprotoporphyrin IX (Fe^{2+}), Abbildung 19, rechts) in der Nahrungsvakuole verbleibt, dort aber schnell zum Ferriprotoporphyrin (Fe^{3+}) oxidiert wird. Durch diese Oxidation werden Elektronen frei, die mit Sauerstoff zu reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) wie das Hyperoxid-Anion (O_2^-), Hydroxylradikale ($\text{HO}\cdot$) oder Wasserstoffperoxid (H_2O_2) reagieren.⁶¹ Diese ROS werden noch in der Nahrungsvakuole durch Enzyme wie die Superoxid-Dismutase oder zellulär von der Thioredoxin- oder Glutathion-Reduktase (Kap. 3.1.1.3) deaktiviert. Aber auch das Ferriprotoporphyrin ist für den Parasiten toxisch, da die Fe^{3+} -Spezies einerseits erneut in der Lage ist, ROS zu generieren. Andererseits kann es durch die hohe Lipophilie in Membranen einlagern

und diese zerstören. Deshalb wird es durch Polymerisation in unlösliches Hämozoin umgewandelt und Ferriprotoporphyrin somit unschädlich gemacht.⁶² Dabei koordiniert eine Carboxylat-Gruppe der einen an das Eisen-Zentrum der nächsten Hämin-Einheit.⁶³ Das schwerlösliche Hämozoin setzt sich im menschlichen Organismus nach dem Aufplatzen der Erythrozyten vorwiegend in der Leber und der Milz fest und färbt diese schwarz, wovon sich auch der Name „Malaria-Pigment“ für Hämozoin ableitet. Wie andere 4-Aminochinoline bildet Chloroquin als bekanntester Vertreter mit freiem Hämin einen Komplex aus, der die Ausbildung des Hämozoin-Polymers und somit die Detoxifizierung des für die Parasiten schädlichen Hämins verhindert.

Um diesen Wirkmechanismus auch für andere Substanzklassen zu überprüfen, entwickelten Ncokazi *et al.*⁶⁴ einen einfachen und schnell durchführbaren, kolorimetrischen Assay. Dieser beruht darauf, dass Hämin mit Pyridin einen leicht löslichen, „low spin“-Komplex bildet, der mittels UV-Vis-Spektroskopie bei 405 nm detektiert werden kann. Somit lässt sich die Konzentration an freiem Hämin nach einer Inkubationszeit von 60 min bestimmen und daraus die Inhibition der Hämozoinbildung verschiedener Verbindungen berechnen. Einige Substanzen wurden aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu Chloroquin hinsichtlich der Hemmung der β -Hämatin-Bildung untersucht. Hierfür wurden die Substanzen **C4**, **C6**, **C8**, **D4**, **H3** und **H6** ausgewählt, da sie eine sehr gute antiplasmodiale *In-vitro*-Aktivität aufweisen (Kapitel 3.1.1.1). Eine detaillierte Beschreibung des Assays ist in Kapitel 6.1.2.3 zu finden.

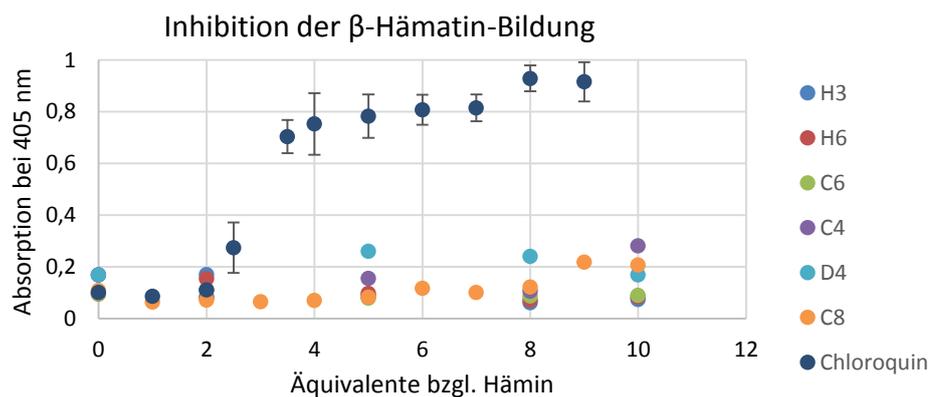


Abbildung 20: Inhibition der β -Hämatinbildung

Keine der getesteten Substanzen zeigte Einfluss auf die β -Hämatin-Bildung, da die Absorption bei Zugabe von potenziellem Inhibitor im getesteten Bereich nicht signifikant anstieg (Abbildung 20). Obwohl eine große strukturelle Ähnlichkeit der (Bis)-Tacrine zu Chloroquin besteht, konnte somit die Inhibition der β -Hämatinbildung durch Bistacrine ausgeschlossen werden.

3.1.1.3 Inhibition der *Pf*Thioredoxin- und der *Pf*Glutathion-Reduktase

Plasmodien sind im Allgemeinen sehr anfällig gegen oxidativen Stress.⁶⁵ Wie im Kapitel 3.1.1.2 angedeutet, haben Disulfidreduktasen wie die Thioredoxin-Reduktase (TrxR) und die Glutathion-Reduktase (GR) die Aufgabe der zellulären Abwehr gegen reaktive Sauerstoffspezies (ROS) inne. Diese Enzyme gehören zur Familie der homodimeren Pyridinnukleotid-Disulfidreduktasen. Bei der Thioredoxin-Reduktase handelt es sich um ein homodimeres, nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH)-abhängiges Flavoenzym, welches die Reaktion $\text{NADPH} + \text{H}^+ + \text{TrxS}_2 \rightarrow \text{NADP}^+ + \text{Trx}(\text{SH})_2$ katalysiert. Das namensgebende Substrat Thioredoxin ($\text{Trx}(\text{SH})_2$) ist ein hochkonserviertes, etwa 12 kDa schweres Protein, welches im katalytischen Zentrum zwei nahe beieinander liegende Cysteine besitzt, die im oxidierten Zustand (TrxS_2) über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind.⁶⁶ Durch die TrxR wird diese Disulfidbrücke gespalten, was die intrazelluläre, reduzierende Umgebung aufrechterhält. Obwohl die Thioredoxinreduktase hauptsächlich auf dem Gebiet der Krebstherapie untersucht wurde, hat sie sich auch als potenzielles Target in der Malariatherapie etabliert.^{67,68} Die Bestimmung der IC_{50} -Werte wurde in Anlehnung an Holmgren *et al.*⁶⁹ unter den in Tabelle 16 angegebenen Bedingungen durchgeführt. Bei der Reaktion wird 5,5'-Dithiobis-2-nitrobenzoesäure (DTNB, Ellman's-Reagenz) durch nicht gehemmtes Enzym an der Disulfidbrücke gespalten, sodass 2-Nitro-5-thiobenzoat (TNB^-) abgespalten wird (Abbildung 21). Dieses kann durch UV-Absorption bei 412 nm detektiert werden und erlaubt somit Rückschlüsse auf die Enzymaktivität.

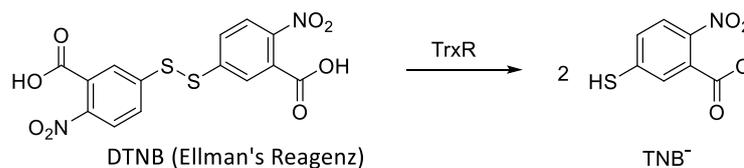


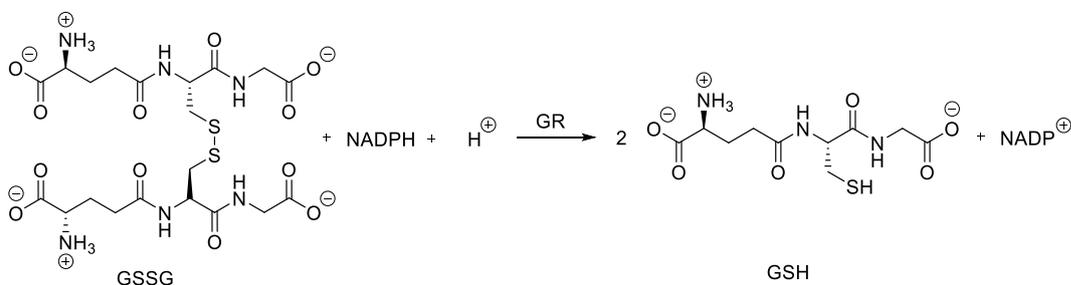
Abbildung 21: Reaktion des Ellman's-Reagenz

Reagenzien	Endkonzentration
Kaliumphosphat-Puffer, pH 7.4	100 mM (inkl. 2 mM EDTA)
NADPH	200 μM
<i>Pf</i> TrxR	5-10 mU/ml
DTNB	3 mM
Testsubstanz	1 - 200 μM
Gesamtvolumen	500 μl
Detektionswellenlänge	412 nm (TNB^-)

Tabelle 16: Assaybedingungen für die Inhibition der TrxR

Biologische Testungen

Daneben eignet sich auch die *Plasmodium falciparum* Glutathion-Reduktase (*PfGR*) insbesondere als Target für neue Malariamittel, da sie sich signifikant von der humanen GR unterscheidet und dadurch eine hohe Selektivität erreicht werden kann. Wie bei der TrxR handelt es sich auch bei der GR um ein NADPH-abhängiges Flavoenzym. Hier wird die Reaktion $\text{NADPH} + \text{H}^+ + \text{GSSG} \rightarrow \text{NADP}^+ + 2 \text{GSH}$ katalysiert, wobei das Tripeptid Glutathion (GSSG) als Substrat verwendet wird. Hier wird ebenfalls eine Disulfidbrücke gespalten (Schema 24), um die intrazelluläre reduzierende Umgebung aufrecht zu erhalten (GSH). Die Detektion des Reaktionsverlaufs wurde in diesem Fall durch die Abnahme der Absorption bei 340 nm beobachtet, was auf den Verbrauch von NADPH rückschließen lässt. Die Assaybedingungen sind in Tabelle 17 aufgeführt.



Schema 24: Spaltung von GSSG durch GR

Reagenzien	Endkonzentration
Kaliumphosphat-Puffer, pH 6.9	47 mM (inkl. 1 mM EDTA)
NADPH	100 μM
<i>PfGR</i>	5-10 mU/ml
GSSG	1 mM
Testsubstanz	1 - 200 μM
Gesamtvolumen	500 μl
Detektionswellenlänge	340 nm (NADPH)

Tabelle 17: Assaybedingungen für die Inhibition der GR

Die Ergebnisse zur Inhibition der plasmodialen Disulfidreduktasen sind in Tabelle 18 zusammengefasst. Die getesteten Tacrin-Derivate sind nicht in der Lage, *PfTrxR* und *PfGR* zu hemmen. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die TrxR und die GR, im Gegensatz zur Trypanothion-Reduktase, keine negativen Ladungen im aktiven Zentrum tragen (Kap. 3.1.3.3.2). Dadurch ist die Interaktion mit den bei pH-Werten unter 7.4 zum größten Teil positiv geladenen Bistacrinen ausgeschlossen. Es konnte sogar teilweise ein gegenläufiger Effekt, also eine erhöhte Aktivität der Enzyme, beobachtet (mit (A) markiert) werden. Aus diesem Grund wurden keine weiteren Untersuchungen hierzu durchgeführt.

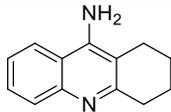
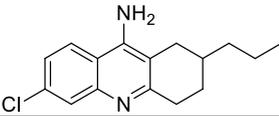
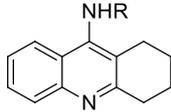
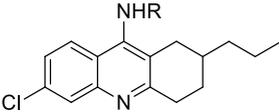
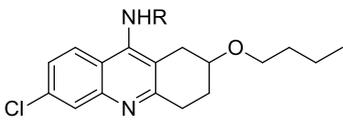
Verbindung		<i>Pf</i> TrxR IC ₅₀ [μM]	<i>Pf</i> GR IC ₅₀ [μM]
	A1	> 100 (A)	> 200
	A16	> 60	> 100
	C8 n = 9	> 60 (A)	> 60
	I6 n = 9	> 40	~ 6
	I9 n = 9	> 60	> 60 (A)

 Tabelle 18: Ergebnisse der *Pf*TrxR- und *Pf*GR-Assays

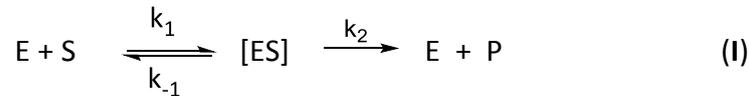
3.1.1.4 Inhibition von Falcipain-2

Nachdem das Hämoglobin des Wirts von den Parasiten in der Nahrungsvakuole abgebaut wurde, wird das denaturierte Globin weiter von Cystein-Proteasen in kleinere Peptide gespalten.⁷⁰ Die wohl am besten charakterisierte und untersuchte Cystein-Protease ist Falcipain-2, die hauptsächlich im Trophozoiten-Stadium aus 484 Aminosäuren synthetisiert wird.⁷¹ Unter den vier plasmodialen Falcipainen (Falcipain-1, Falcipain-2, Falcipain-2' und Falcipain 3) spielt vor allem Falcipain-2 eine wichtige Rolle für die Entwicklung neuer Malariamittel. Sijwali *et al.*⁷² zeigten, dass die Ausschaltung von Falcipain-2 zu einer Anreicherung von Hämoglobin in der Nahrungsvakuole führt und die Entwicklung der Plasmodien stört. Falcipain-2-Inhibitoren besitzen eine große strukturelle Vielfalt, deshalb erfolgt eine grobe Einteilung in peptid-basierte,^{73,74} peptido-mimetische⁷⁵ und nicht-peptidische^{76,77} Inhibitoren. Bevor auf die Ergebnisse der Falcipain-2-Inhibition eingegangen wird, werden im Folgenden kurz die zugrundeliegenden Grundzüge der Enzymkinetik aufgeführt.

3.1.1.4.1 Enzymkinetik

In allen biologischen Systemen wirken Enzyme als Katalysatoren von wichtigen Reaktionen

und beschleunigen diese durch Herabsetzen der Aktivierungsenergie. Eine mathematische Beschreibung der Reaktionsgeschwindigkeit geht auf Michaelis und Menten zurück.⁷⁸ Näherungsweise lässt sich eine enzymatische Reaktion durch die Gleichung



ausdrücken. Ein Enzym E bildet dabei mit einem Substrat S mit der Geschwindigkeitskonstanten k_1 einen Enzym-Substratkomplex [ES], der anschließend entweder zu E und Produkt P weiterreagiert, oder wieder in E und S zerfällt. Unter „steady-state“-Bedingungen, d. h. die Konzentration von [ES] bleibt nach einer kurzen Phase bis zur Gleichgewichtseinstellung konstant und $[S] \gg [E]$, liegt eine lineare Zunahme des Produktes vor. Des Weiteren gilt folgendes:

$$[E] = [E]_0 - [ES] \quad (\text{II})$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1 [E] [S] - k_{-1} [ES] - k_2 [ES] = 0 \quad (\text{III})$$

Durch Umformen ergibt sich

$$[E] [S] = [ES] \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \quad (\text{IV})$$

wobei $\frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$ zu der Michaelis-Menten-Konstanten K_M zusammengefasst werden kann:

$$[E] [S] = [ES] K_M \quad \text{bzw.} \quad [ES] = \frac{[E] [S]}{K_M} \quad (\text{V})$$

Da [E] unbekannt ist, ergibt sich daraus mit (II)

$$[ES] = \frac{[E]_0 [S]}{K_M + [S]} \quad (\text{VI})$$

Die Reaktionsgeschwindigkeit, also die Produktbildung lässt sich ausdrücken durch

$$v = k_2 [ES] \quad \text{bzw.} \quad [ES] = v/k_2 \quad (\text{VII})$$

Da [ES] ebenfalls unbekannt ist, bildet sich aus (VI) und (VII)

$$\frac{v}{k_2} = \frac{[E]_0 [S]}{K_M + [S]} \quad (\text{VIII}) \quad \text{bzw.} \quad v = \frac{v_{\max} [S]}{K_M + [S]} \quad (\text{IX})$$

Da der Term $k_2 [E]_0$ die Maximalgeschwindigkeit v_{\max} ausdrückt, erhält man aus (VIII) die bekannte Michaelis-Menten-Gleichung (IX). Die Geschwindigkeit der Reaktion ist laut dieser Gleichung u. a. abhängig von der Substratkonzentration. Anfangs nimmt die Geschwindigkeit mit der Substratkonzentration zu, bis bei hohen Konzentrationen ein Sättigungswert, also die Maximalgeschwindigkeit erreicht ist (Abbildung 22). Die Michaelis-Konstante K_M beschreibt genau die Substratkonzentration, bei der die Reaktion mit halbmaximaler Geschwindigkeit abläuft und ist daher ein Maß für die Affinität des Enzyms zum Substrat.

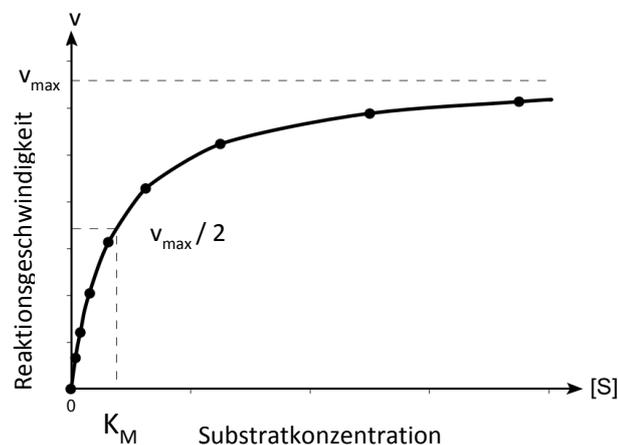


Abbildung 22: Schematische Darstellung der Michaelis-Menten-Kinetik

Für die Charakterisierung von Inhibitoren eines Enzyms ist die Art der Hemmung von grundlegender Bedeutung. Man unterscheidet reversible und irreversible Inhibitoren. Im Fall der reversiblen Hemmung stellt sich die Enzymaktivität nach der Einstellung des Gleichgewichts auf einen bestimmten Wert ein, der sich zeitlich nicht mehr ändert (vorausgesetzt sind *steady-state*-Bedingungen, also $[S] \gg [E]$). In Umsatz-Zeit-Diagrammen werden dadurch Geraden erhalten (Abbildung 23). Im Falle von irreversiblen Inhibitoren zeigen diese Diagramme typische Sättigungskurven, da sich Enzyme, die einmal inhibiert sind, nicht mehr „regenerieren“ und keine weitere Umsetzung ermöglichen.

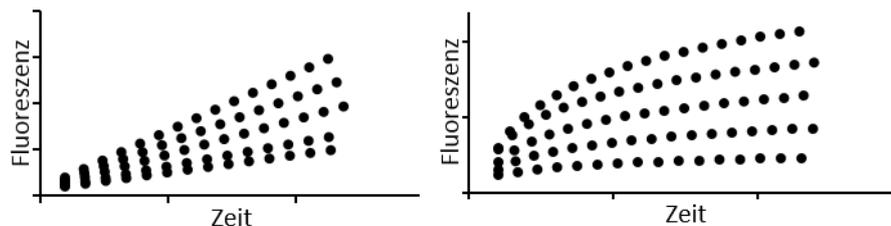
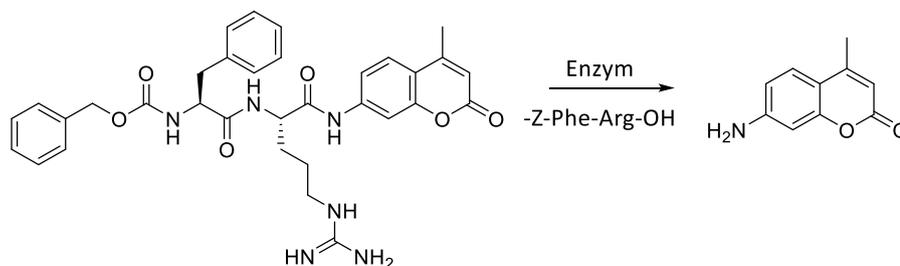


Abbildung 23: Schematische Darstellung der Umsatz-Zeit-Diagramme bei reversibler Hemmung (links) und irreversibler Hemmung (rechts)

3.1.1.4.2 Fluoreszenzassay

In einem ersten Screening wurde zuerst die relative Hemmwirkung der neu synthetisierten Verbindungen in Konzentrationen von 20 μM und einer Substratkonzentration von 25 μM an Falcipain-2 getestet. Der Schwellenwert für eine Aktivität wurde willkürlich bei 35 % festgelegt, Substanzen mit geringerer Hemmwirkung wurden als „nicht aktiv“ definiert. Die aktiven Substanzen wurden anschließend in einem kontinuierlichen Fluoreszenzassay nach Tian und Tsou getestet.⁷⁹ Dabei wird die Reaktionsgeschwindigkeit aus einem Gemisch aus Enzym, Substrat und Inhibitor kontinuierlich detektiert. Als Substrat wurde hier Z-Phe-Arg-AMC verwendet, wovon fluoreszierendes 7-Amino-4-methylcoumarin (AMC) durch das Enzym abgespalten wird (Schema 25), und fluorimetrisch quantifiziert werden kann.



Schema 25: Enzymatische Hydrolyse von Z-Phe-Arg-AMC

Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde in Form der Fluoreszenzzunahme jeweils doppelt bei 25 °C über einen Zeitraum von 10 Minuten aufgezeichnet. Die Bestimmung der IC_{50} -Werte und der K_i -Werte soll hier exemplarisch für die Verbindung **H2** erklärt werden. Die erhaltenen Umsatz-Zeit-Kurven sprechen für einen reversiblen Hemmmechanismus, da sich bei unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen ein linearer Kurvenverlauf eingestellt hatte (Abbildung 24).

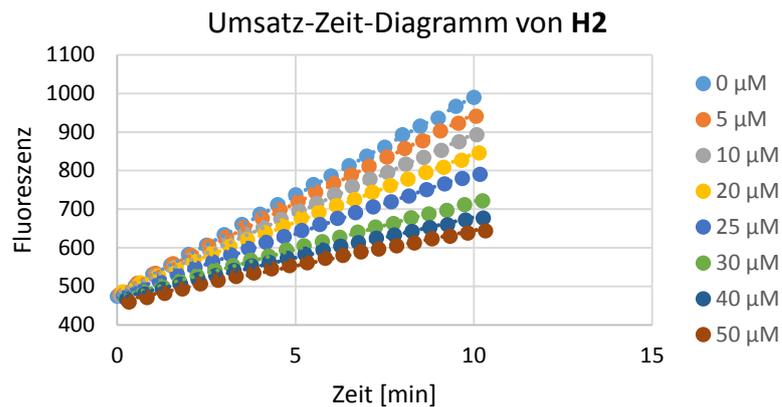


Abbildung 24: Umsatz-Zeit-Diagramm von H2

Aus diesen Umsatz-Zeit-Diagrammen ist die Restaktivität des Enzyms anhand der Steigungen abzulesen. Die sinkende Reaktionsgeschwindigkeit ist mit steigender Inhibitorkonzentration deutlich zu erkennen. Trägt man nun die erhaltenen Steigungen ($\Delta F/\text{min}$) gegen die Inhibitorkonzentration auf, ergibt sich ein exponentieller Kurvenverlauf (Abbildung 25).

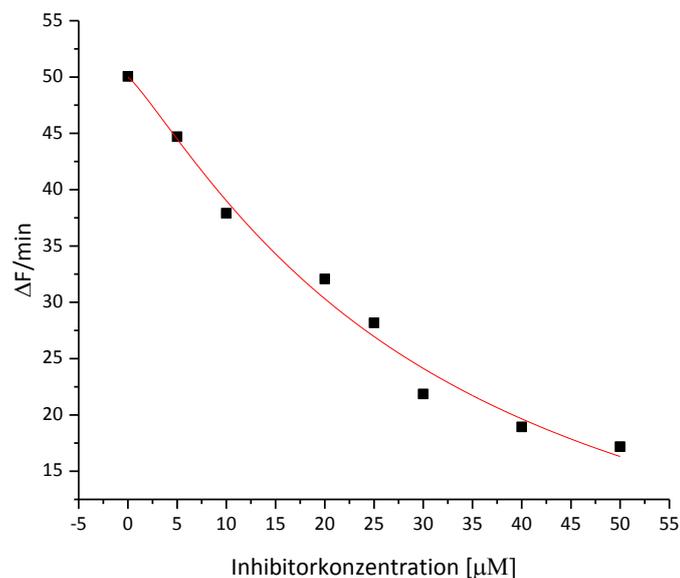


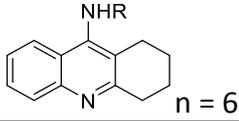
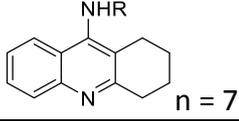
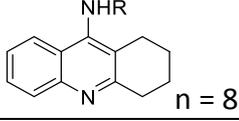
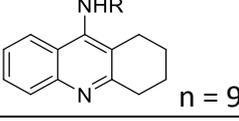
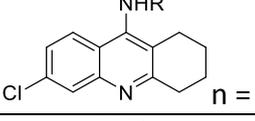
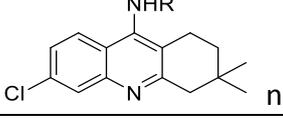
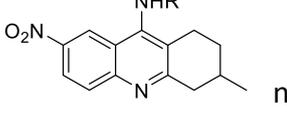
Abbildung 25: Konzentrationsabhängige Hemmkurve von H2

Mittels nicht-linearer Regressionsanalyse lassen sich daraus IC_{50} -Werte berechnen. Es ist zu beachten, dass IC_{50} -Werte nur zu einem Vergleich der relativen Hemmwirkung von Inhibitoren, die unter identischen Bedingungen getestet wurden, herangezogen werden können. Für einen direkten Vergleich von Inhibitoren müssen deshalb die entsprechenden K_i -Werte ermittelt werden. Die erhaltenen Umsatz-Zeit-Kurven und erste Experimente deuten

auf einen kompetitiven Hemmechanismus hin.⁸⁰ Dies konnte allerdings zu diesem Zeitpunkt nicht eindeutig bestätigt werden. Da Substrat und Inhibitor in diesem Fall um das aktive Zentrum im Zielprotein konkurrieren, muss die Affinität des Substrates zum Enzym und die Konzentration des Substrates noch berücksichtigt werden. Dies geschieht nach der Cheng-Prusoff-Gleichung durch Division des IC₅₀-Wertes durch den Korrekturterm $(1 + \frac{[S]}{K_M})$, was die konzentrationsunabhängige Dissoziationskonstante, also den K_i-Wert liefert.⁸¹

3.1.1.4.3 Ergebnisse

Die Substanzen mit sehr guten IC₅₀-Werten aus den *In-vitro*-Experimenten wurden hinsichtlich ihrer Fähigkeit, Falcipain-2 zu inhibieren, untersucht. Die prozentualen Hemmungen aus den ersten Screenings sowie die bestimmten IC₅₀-Werte sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Substitutionsmuster der dimeren Verbindung (n = Kettenlänge)	IC ₅₀ Pf 3D7 [μM]	% Inhibition [I] = 20 μM	IC ₅₀ (FP-2) [μM]
C4  n = 5	nb	12.2	nb
C5  n = 6	0.10 ± 0.03	9.4	nb
C6  n = 7	0.07 ± 0.01	13.8	nb
C7  n = 8	0.11 ± 0.01	34.4	17.1
C8  n = 9	0.05 ± 0.02	45.9	11.5
H2  n = 6	0.02 ± 0.01	36.9	17.3
H6  n = 6	0.03 ± 0.01	6.5	nb
H8  n = 6	0.02 ± 0.01	56.7	5.2

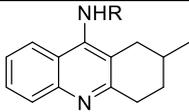
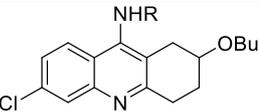
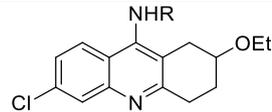
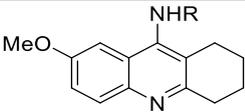
Substitutionsmuster der dimeren Verbindung (n = Kettenlänge)	IC ₅₀ Pf 3D7 [μM]	% Inhibition [I] = 20 μM	IC ₅₀ (FP-2) [μM]
I1  n = 9	nb	16.9	nb
I8  n = 9	nb	58.3	16.7
I9  n = 9	nb	25.0	nb
I15  n = 9	nb	62.2	14.9

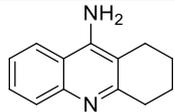
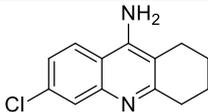
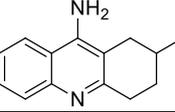
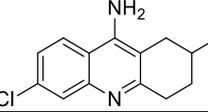
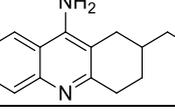
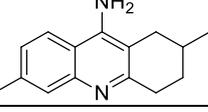
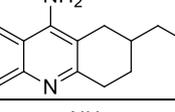
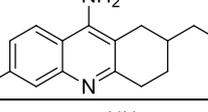
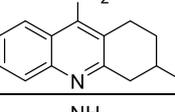
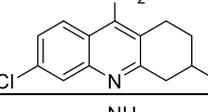
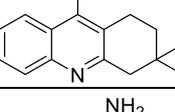
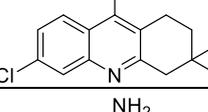
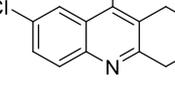
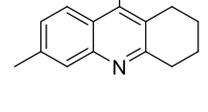
Tabelle 19: Hemmdaten ausgewählter Verbindungen bezüglich Falcipain-2, nb: nicht bestimmt

In der Reihe der unsubstituierten dimeren Verbindungen spiegelt sich der Trend aus den *In-vitro*-Testungen wider. Die Verbindung **C8** mit einer Kettenlänge von neun Methyleinheiten weist mit 45.9 % die beste Inhibition des Enzyms auf (IC₅₀ = 11.5 μM). Mit kürzer werdender Kettenlänge lässt auch die prozentuale Hemmwirkung nach („nicht aktive“ Substanzen), sodass die IC₅₀-Werte nicht mehr bestimmt wurden. Die homodimere Verbindung **H2** mit einem Chlorsubstituenten in Position 6 zeigt *in vitro* einen hervorragenden IC₅₀-Wert von 20 nM, während die Fähigkeit, Falcipain-2 zu inhibieren, bei den hier angewandten Versuchsbedingungen nur bei 36.9 % liegt. Der IC₅₀-Wert zum Enzym liegt in einem moderaten Bereich von 17.3 μM. Die ebenfalls homodimere Verbindung **H8**, die einen mit **H2** vergleichbaren IC₅₀-Wert (3D7) besitzt, zeigt ein deutlich höheres Potenzial bezüglich der Inhibition des Enzyms von 56.7 % und besitzt den höchsten IC₅₀-Wert (FP-2) von 5.2 μM. Da alle getesteten Substanzen, die sehr gute *In-vitro*-Aktivitäten zeigen, auch niedrige mikromolare IC₅₀-Werte zum Enzym aufweisen, kann Falcipain-2 als Zielstruktur der Bistacrine angesehen werden. Zu beachten ist jedoch, dass Ergebnisse des Vollzellassays nur indirekt mit den enzymatischen IC₅₀-Werten vergleichbar sind. Viele weitere Parameter, wie etwa die Permeabilität der Zellwand, Metabolismus oder andere biologische Prozesse, die im Vollzellassay beteiligt sind, werden im Enzymassay nicht berücksichtigt.

3.1.2 Antileishmaniale Aktivität

3.1.2.1 In-vitro-Aktivität gegen *Leishmania major*

Die Bibliothek der synthetisierten Substanzen wurde auf ihre Wirksamkeit gegen Leishmania-Promastigoten untersucht.⁸² Für den AlamarBlue®-Assay wurde die Zelllinie *Leishmania major* MHOM/IL/81/FE/BNI eingesetzt. Die Leishmania-Promastigoten wurden mit unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanzen (100 µM bis 1.28 nM) bei 27 °C und 5 % CO₂ inkubiert. Nach 24 h wurde der reduktionssensitive Indikator AlamarBlue® zugegeben und für weitere 24 bzw. 48 h inkubiert. In lebenden Zellen wird dieser Farbstoff entsprechend der proliferativen Aktivität unter NADH-Verbrauch reduziert und ändert die Farbe von blau nach rot (fluoreszierend). Dieser Farbumschlag wurde nach 24 h bzw. 48 h durch einen ELISA-Reader bei 630 nm und 550 nm überprüft. Sobald die Wachstumskontrolle eine optische Dichte von > 0.6 erreicht hat, wurde die Messung durch lineare Interpolation ausgewertet.⁸³ Als Positivkontrolle wurde Miltefosin verwendet. Ein Ausschnitt über die erhaltenen IC₅₀-Werte der monomeren Verbindungen ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Verbindung	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [µM]	Verbindung	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [µM]
 A1	>100	 A13	48.2
 A2	56.0	 A14	41.7
 A3	42.8	 A15	8.3
 A4	15.6	 A16	5.7
 A5	> 100	 A17	48.7
 A6	98.0	 A18	44.0
 A19	46.4	 A7	> 100

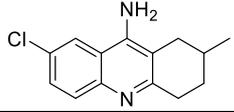
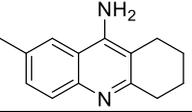
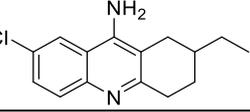
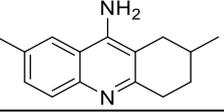
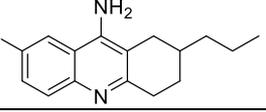
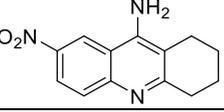
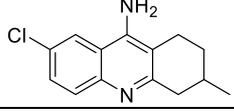
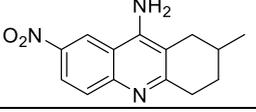
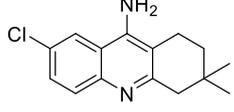
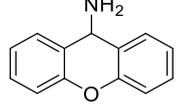
Verbindung	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	Verbindung	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]
 A20	30.5	 A10	52.8
 A21	10.3	 A11	48.7
 A22	6.2	 A25	35.4
 A23	52.7	 A26	76.7
 A24	49.9	 A28	> 100

Tabelle 20: Ausschnitt der antileishmanialen Aktivitäten der monomeren Verbindungen
Referenzsubstanz Miltefosin, IC₅₀ = 36.2 μM⁸⁴

Wie bei der *In-vitro*-Aktivität gegen Plasmodien bewirken Alkylsubstituenten in Position 2 auch eine Wirksamkeitssteigerung gegen Leishmanien (**A1** → **A4**). Alkylreste in Position 3 hingegen führen zu keiner Wirkungsverbesserung (**A3** versus **A5/A6**). Ein Chlorsubstituent in Position 6 oder 7 steigert die Aktivität (**A1** vs. **A13/A19**) in gleichem Maße wie ein stark elektronenziehender Nitrosubstituent in Position 7 (**A25**). Allerdings zeigt sich hier bei zusätzlicher Alkylsubstitution in Position 2 ein gegenläufiger Effekt, sodass Verbindung **A26** einen schlechteren IC₅₀-Wert als **A25** aufweist. Die Xanthen-Verbindung **A28** verliert mit der vinylogon Amidin-Struktur auch jegliche Aktivität gegen Leishmanien. Die beste antileishmaniale Aktivität der monomeren Tacrin-Analoga weist Verbindung **A16** mit einem IC₅₀-Wert von 5.7 μM auf.

Die Abhängigkeit der *In-vitro*-Aktivität gegen *Leishmania major* von der Kettenlänge der dimeren Verbindungen wurde anhand der Serien der unsubstituierten (**C1** - **C9**), der 1-Hydroxy- (**E1** - **E5**), der 3,4-Dihydro- (**F1** - **F5**) und der 7-Nitroverbindungen (**G1** - **G5**) analysiert. Die erhaltenen IC₅₀-Werte sind in Tabelle 21 aufgeführt.

Kettenlänge	IC ₅₀ [μM]		IC ₅₀ [μM]		IC ₅₀ [μM]		IC ₅₀ [μM]	
	Struktur	Wert	Struktur	Wert	Struktur	Wert	Struktur	Wert
2		> 100		nb		nb		nb
3		> 100		nb		nb		nb
4		> 50*		nb		nb		nb
5		45.7		nb		nb		nb
6		4.6		> 100		4.7		> 100
7		7.6		89.3		2.5		> 100*
8		4.2*		46.7		1.8		2.3*
9		1.7		23.2		1.6		2.5*
10		2.5*		11.3		2.0		13.1*

Tabelle 21: IC₅₀-Werte der *in vitro* Aktivität gegen *Leishmania major* der synthetisierten Serien, *: Ergebnisse unter Vorbehalt, da Prazipitation währenn des Assays; nb: nicht bestimmt

Abbildung 26 zeigt graphisch die Abhängigkeit zwischen der Aktivität (als pIC₅₀-Werte) von der Länge der Zwischenkette. Bei allen untersuchten Serien zeichnet sich eine Aktivitätssteigerung mit zunehmender Kettenlänge ab.

Antileishmaniale Aktivität in Abhängigkeit der Kettenlänge

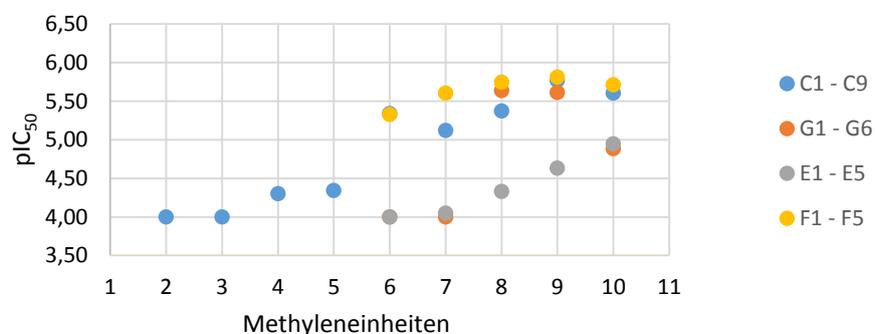


Abbildung 26: Antileishmaniale Aktivität in Abhängigkeit der Kettenlänge

Weitere, substituierte Dimere wurden aufgrund dieser Fakten ausschließlich mit Kettenlängen von sechs und neun Methyleneinheiten synthetisiert (Kap. 2.2.2.2). Die effektivsten Substitutionsmuster, die aus Struktur-Wirkungsbeziehungen der Monomeren abgeleitet wurden, konnten auf die hexyl-verlinkten, homodimeren Verbindungen nicht übertragen werden (Tabelle 22).

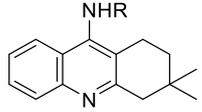
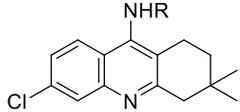
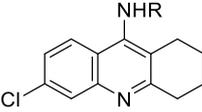
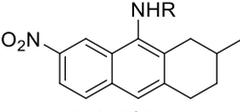
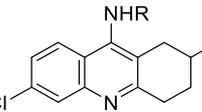
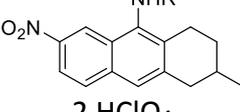
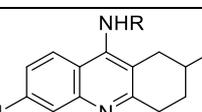
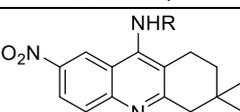
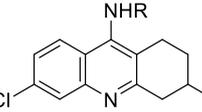
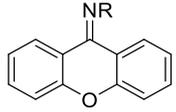
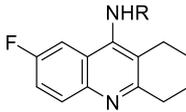
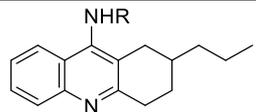
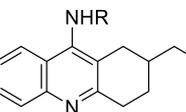
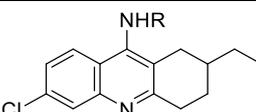
dimere Verbindung mit Hexylkette	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	dimere Verbindung mit Hexylkette	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]
 H1	4.5	 H6	1.3
 H2 2 HClO ₄	2.7	 H7 2 HClO ₄	2.0
 H3	6.3*	 H8 2 HClO ₄	30.7*
 H4	15.1	 H9	42.4
 H5	1.8	 H10	> 100

Tabelle 22: Antileishmaniale Aktivitäten der dimeren Verbindungen mit Hexylkette,
*: Ergebnisse unter Vorbehalt, da Präzipitation während des Assays

Die Verbindungen **H2**, **H5**, **H6** und **H7** zeigen mit niedrigen, mikromolaren IC₅₀-Werten die besten Aktivitäten. Die dimere Xanthen-Verbindung **H10** ist hingegen völlig unwirksam.

Die homodimeren Tacrin-Derivate mit Nonylkette weisen durchgehend gute IC₅₀-Werte im einstelligen mikromolaren Bereich auf. Diese sind im Folgenden tabellarisch nach aufsteigenden Werten abgebildet und liegen im Bereich der unsubstituierten Verbindung **C8** (IC₅₀ = 1.7 μM).

dimere Verbindung mit Nonylkette	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	dimere Verbindung mit Nonylkette	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]
 I14	1.4	 I3 2 HCl	1.7
 I2	1.8	 I5 2 HCl	2.0

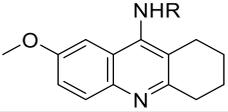
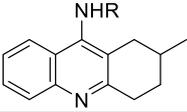
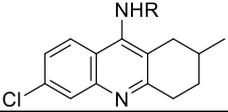
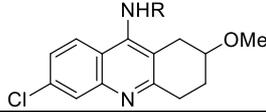
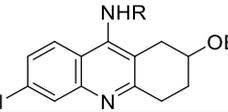
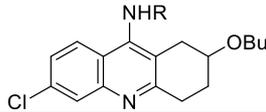
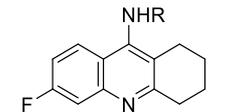
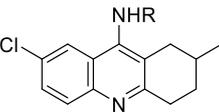
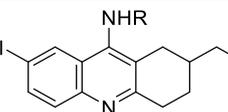
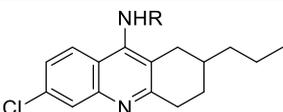
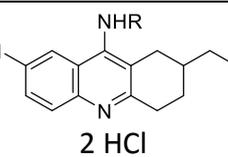
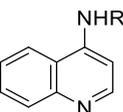
dimere Verbindung mit Nonylkette	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	dimere Verbindung mit Nonylkette	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]
 I15	2.0	 I1	2.0
 I4	2.1	 I7	2.2
 I8	2.2	 I9	2.2
 I13	2.6	 I10	2.7
 I11	3.6	 I6	3.9
 I12 2 HCl	8.9	 I16	10.2

Tabelle 23: Antileishmaniale Aktivitäten der dimeren Verbindungen mit Nonylkette

Tabelle 23 zeigt, dass strukturelle Veränderungen des Tacrin-Grundkörpers nur sehr geringen Einfluss auf die Aktivität der langkettigen Dimere haben. Desweiteren zeigen auch die unsymmetrischen Verbindungen **J1**, **J2** und **J3** (*: unter Vorbehalt, da während des Assays eine Präzipitation zu beobachten war) gute antileishmaniale Wirkung im gleichen, niedrigen mikromolaren Bereich (Tabelle 24).

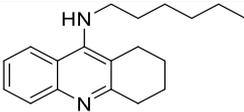
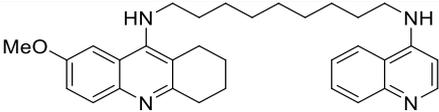
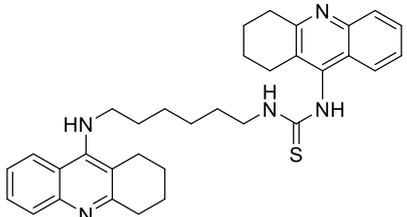
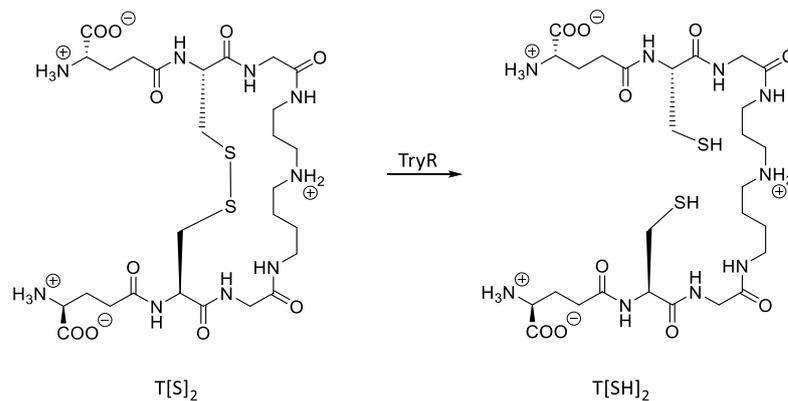
Verbindung	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]
J1 	9.2
J2 	2.6
J3 	36.2*

Tabelle 24: Antileishmaniale Aktivitäten der unsymmetrischen Verbindungen

3.1.2.2 Inhibition der *Leishmania infantum* Trypanothion-Reduktase

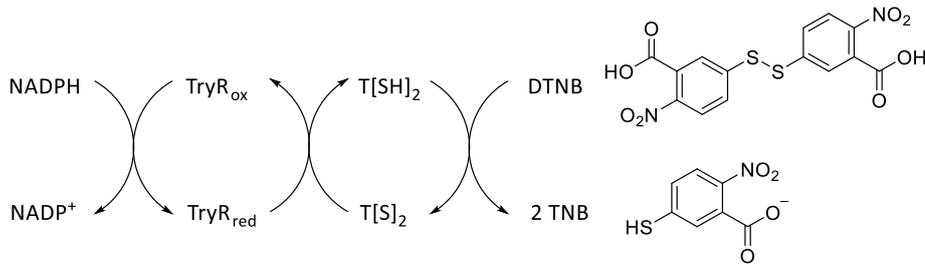
Saravanamuthu *et al.*⁸⁵ konnten für Mepacrin, ein früher zur Prophylaxe und Therapie von Malaria verwendeter Arzneistoff, eine irreversible Inaktivierung der *Trypanosoma cruzi* Trypanothion-Reduktase nachweisen. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der Tacrine zu Mepacrin wurden die neuen Wirkstoffe auf eine mögliche Inhibition der Trypanothion-Reduktase der *Leishmania infantum* Unterart untersucht. Bei der Trypanothion-Reduktase (TryR) handelt es sich wie bei der Thioredoxin-Reduktase (Kap. 3.1.1.3) um ein NADPH-abhängiges Flavoenzym, dem die Aufgabe der Abwehr reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) zukommt. Die TryR katalysiert spezifisch die Reduktion von Trypanothion $T[S]_2$ zu Dihydrotrypanothion $T[SH]_2$ und hält dadurch die intrazelluläre reduzierende Umgebung aufrecht, die zur Deaktivierung der ROS notwendig ist (Schema 26).



Schema 26: Reduktion von $T[S]_2$ zu $T[SH]_2$ durch TryR

Dieses thiolbasierte Redox-System ist spezifisch für die Familie der Trypanosomatidae, zu der unter anderem die Gattungen *Leishmania* und *Trypanosoma* gehören, und eignet sich daher sehr gut als Target zur Entwicklung neuer Therapeutika.

Hamilton *et al.*⁸⁶ etablierten zur Bestimmung der Inhibition der TryR einen mit dem Ellman's-Reagenz gekoppelten Assay mit ähnlicher Funktionsweise wie der bereits in Kapitel 3.1.1.3 zur Inhibition der Thioredoxinreduktase beschriebene (Schema 27). Unter NADPH-Verbrauch wird die Disulfidbrücke des Substrates vom Enzym gespalten. Die reduzierte Form des Trypanothions ist wiederum in der Lage, die Disulfidbrücke des Ellman's-Reagenz (DNTB) zu reduzieren, was mit der Regeneration von $T[S]_2$ einhergeht. Ellman's-Reagenz besitzt in seiner reduzierten Form ein Absorptionsmaximum bei 412 nm und kann UV-Vis-spektroskopisch detektiert werden.



Schema 27: Schematische Darstellung der Funktionsweise des Assays zur Bestimmung der Inhibition der TryR

Die inhibitorische Aktivität ausgewählter Tacrin-Derivate an *Leishmania infantum* TryR wurde freundlicherweise in der Gruppe von Professor A. Jiménez-Ruiz (Universität Alcalà, Spanien) bestimmt. Zuerst wurde ein Screening der Substanzen bei einer Inhibitorkonzentration von 25 µM durchgeführt. Hier wurde für Tacrin keine Aktivität festgestellt, die Verbindungen **C5 - C9** zeigten jedoch vielversprechende Ergebnisse, die in Abbildung 27 dargestellt sind. Als Negativkontrolle wurde reines DMSO, als Positivkontrollen Mepacrin und Pep14, ein interner Inhibitor der Arbeitsgruppe Jiménez-Ruiz, verwendet.

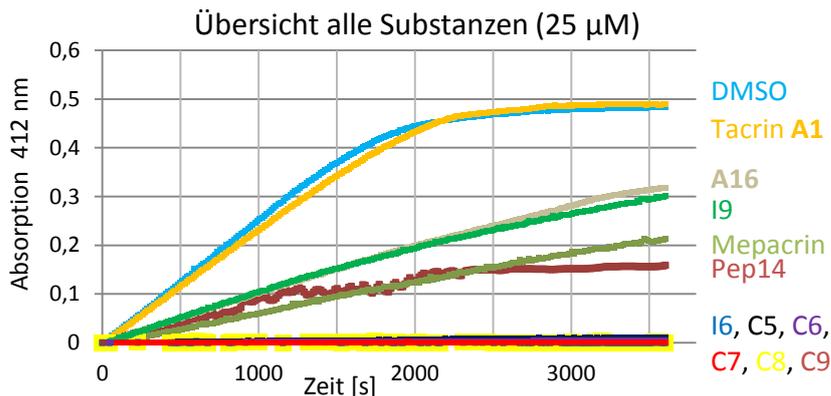


Abbildung 27: Übersicht über die Inhibition der *Li*TryR von ausgewählten Verbindungen

Die Negativkontrolle DMSO zeigt dabei eine Sättigungskurve. Aus dem linearen Bereich lässt sich die Umsatzgeschwindigkeit des Enzyms ablesen. Nach etwa 30 min bildet sich ein Plateau aus, was auf den Verbrauch von DNTB zurückzuführen ist.⁸⁷ Da Tacrin den gleichen Kurvenverlauf wie die Kontrollmessung mit DMSO zeigt, ist eine Aktivität von Tacrin gegen die *Li*TryR ausgeschlossen. Die zweite, monomere Verbindung **A16**, die *in vitro* den besten IC₅₀-Wert gegen Leishmanien erzielt hat, zeigt eine Hemmung des Enzyms in der gleichen Größenordnung wie Verbindung **I9**. Die weiteren dimeren Verbindungen **I6** und **C5 - C9** haben laut Abbildung 27 sehr gute inhibitorische Eigenschaften gegen die *Li*TryR.

Deshalb wurden im Anschluss von diesen Verbindungen die IC₅₀-Werte für die Inhibition der *Li*TryR bestimmt. Dazu wurden die Konzentrationen von 25 µM bis 35 nM variiert und die

mittlere inhibitorische Konzentration mittels nicht-linearer Regressionsanalyse berechnet.

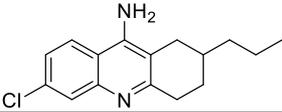
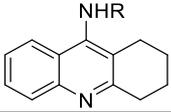
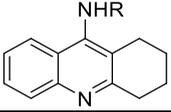
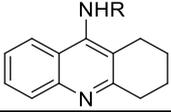
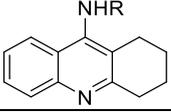
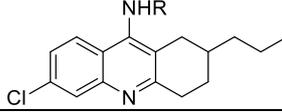
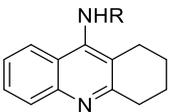
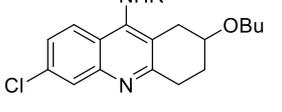
Verbindung n = Kettenlänge	<i>L</i> TryR IC ₅₀ [μM]	Verbindung n = Kettenlänge	<i>L</i> TryR IC ₅₀ [μM]
 A16	13.0 ± 0.61	 C8 n = 9	0.40 ± 0.05
 C5 n = 6	1.3 ± 0.23	 C9 n = 10	0.27 ± 0.09
 C6 n = 7	0.58 ± 0.09	 I6 n = 9	15.8 ± 4.4
 C7 n = 8	0.31 ± 0.07	 I9 n = 9	11.6 ± 4.8

Tabelle 25: IC₅₀-Werte für die Inhibition von *L*TryR

Einhergehend mit der *In-Vitro*-Aktivität zeigen die unsubstituierten dimeren Verbindungen **C6** - **C9** sehr gute Hemmeigenschaften der *L*TryR mit IC₅₀-Werten im nanomolaren Bereich (Tabelle 25). Die monomere Verbindung **A16** sowie die beiden substituierten, dimeren Verbindungen **I6** und **I9** liegen im niedrigen mikromolaren Bereich. Um den Hemmmechanismus genauer zu untersuchen, wurde Verbindung **C8** ausgewählt, da sie sehr gute IC₅₀-Werte sowohl *in vitro* (1.7 μM) als auch bezüglich der *L*TryR (0.40 μM) zeigt. Neben den Inhibitorkonzentrationen wurden in weiteren Kinetik-Experimenten zusätzlich die Substratkonzentrationen variiert. Der Lineweaver-Burk-Plot, also die doppelt reziproke Auftragung der Substratkonzentration gegen die Reaktionsgeschwindigkeit, gibt Hinweise auf die Art der Hemmung. Dieses Linearisierungsverfahren hat den Vorteil, dass Parameter wie der K_M-Wert oder die Maximalgeschwindigkeit der Reaktion direkt berechnet werden können. Nachteilig ist jedoch, dass durch die reziproke Darstellung kleine Fehler der Messwerte zu großen Ungenauigkeiten in der Auswertung führen.

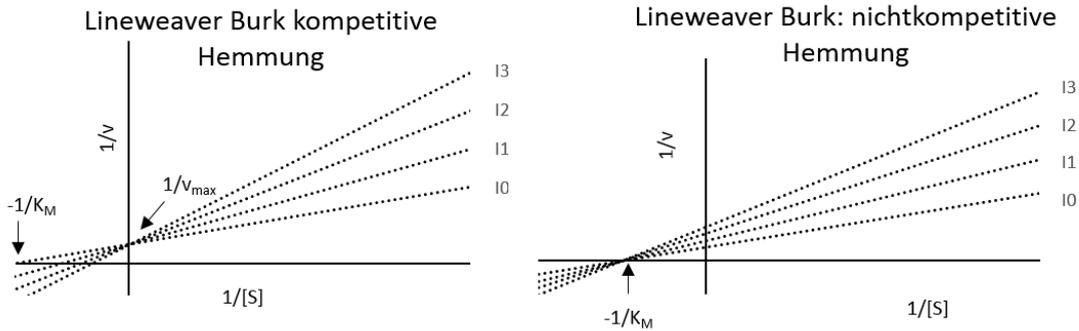


Abbildung 28: Lineweaver-Burk-Plots für kompetitive (links) und nichtkompetitive (rechts) Inhibitoren

Wenn für die Inhibitorkonzentrationen $I_0 < I_1 < I_2 < I_3$ gilt, erhält man für einen kompetitiven Hemmmechanismus eine Schar von Geraden mit größer werdender Steigung, die sich auf der y-Achse im Punkt $1/v_{max}$ schneiden (Abbildung 28). Der Schnittpunkt der Geraden für $[I] = 0$ mit der x-Achse liefert $-1/K_M$. Im Fall einer nichtkompetitiven Hemmung schneiden sich die Geraden für unterschiedliche Inhibitorkonzentrationen im Punkt $-1/K_M$ auf der x-Achse.

Aus dem Lineweaver-Burk-Plot für **C8** kann keine eindeutige Zuordnung für die Art der Hemmung getroffen werden, da sich die Geraden für Inhibitorkonzentrationen von $0 \mu\text{M}$, $0.75 \mu\text{M}$, $1.5 \mu\text{M}$ und $3.0 \mu\text{M}$ weder auf der x- noch auf der y-Achse schneiden (Abbildung 29).

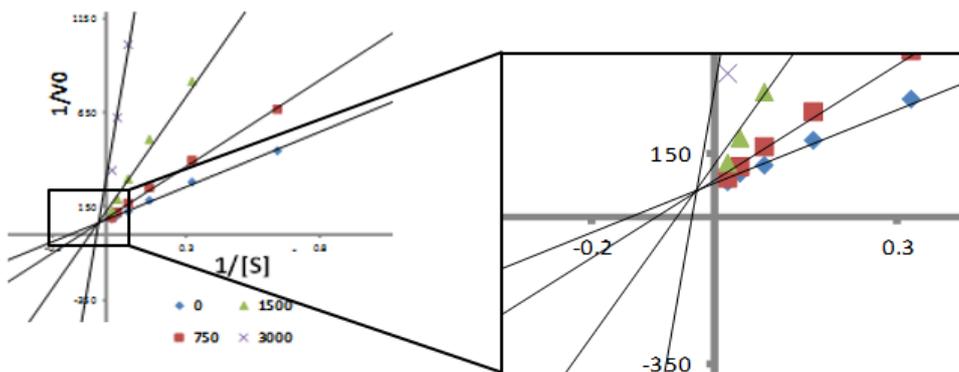


Abbildung 29: Lineweaver-Burk-Plot für **C8**

Trägt man die Steigungen der aus dem Lineweaver-Burk-Plot erhaltenen Geraden gegen die Inhibitorkonzentration auf, sollte sich bei klassischen linearen Hemmmechanismen eine Gerade ergeben (Sekundärplot).

Im Fall von Verbindung **C8** musste auf diesen Sekundärplot zurückgegriffen werden. Es ergibt sich keine Gerade, sondern ein parabolischer Verlauf, was darauf hindeutet, dass gleichzeitig zwei Inhibitormoleküle an das Enzym binden können (Abbildung 30).

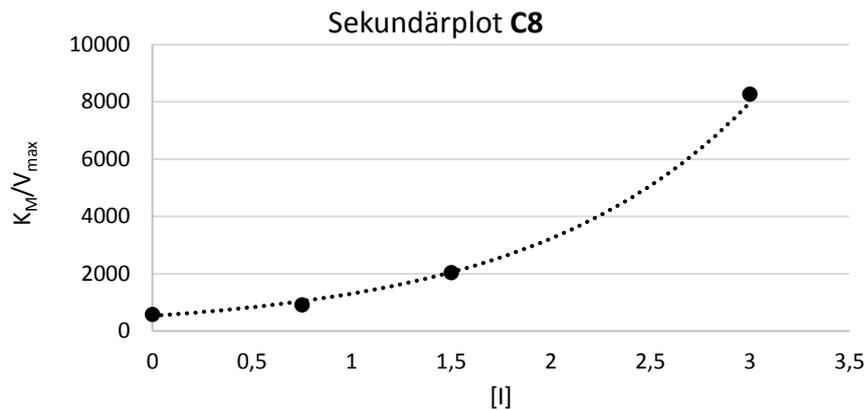


Abbildung 30: Sekundärplot für C8 an LITryR

Rudolph postulierte 1979 ein solches kinetisches Verhalten und definierte dies als parabolisch-kompetitiven Hemmmechanismus.⁸⁸ Eine parabolisch-kompetitive Inhibition lässt sich durch folgende Gleichungen beschreiben (Abbildung 31):⁸⁹

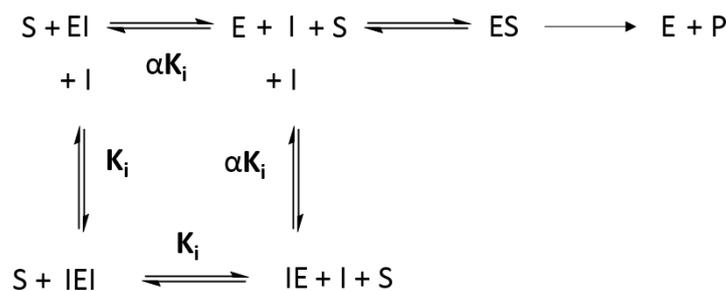


Abbildung 31: Parabolisch-kompetitiver Hemmmechanismus

Das Substrat und der Inhibitor konkurrieren um eine Bindungsstelle am Enzym. Mit der um den Faktor α modifizierten Dissoziationskonstanten K_i bindet das erste Inhibitormolekül an E. Anschließend kann ein weiteres Inhibitormolekül an eine zweite Bindungsstelle am Enzym binden. Die Ratengleichung hierfür lautet:

$$v_0 = \frac{v_{max} [S]}{K_M \left[\left(1 + 2 \frac{[I]}{K_i} \right) + \frac{1}{\alpha} \left(\frac{[I]}{K_i} \right)^2 \right] + [S]}$$

Durch nicht-lineare Regressionsanalyse wurde $K_i = 78.8 \mu\text{M}$ und $\alpha = 0.0001$ bestimmt. Dadurch konnte Jiménez-Ruiz zeigen, dass die unsubstituierte, dimere Verbindung mit einer Kettenlänge von neun Methyleinheiten mit der *Leishmania infantum* Trypanothion-Reduktase in Form einer parabolisch-kompetitiven Hemmung interagiert.

3.1.3 Antitrypanosomale Aktivität

3.1.3.1 In-vitro-Aktivität gegen *Trypanosoma brucei brucei*

Analog zu Kapitel 3.1.2 wurden die neu synthetisierten Wirkstoffe auch auf ihre antitrypanosomale Aktivität untersucht. Die Testungen wurden nach der von Rätz *et al.*⁹⁰ publizierten Methode mittels eines AlamarBlue®-Assays (analog zu Kapitel 3.1.2.1) an der Zelllinie *Trypanosoma brucei brucei* TC221 durchgeführt. Die Ergebnisse für die monomeren Verbindungen sind in Tabelle 26 dargestellt.

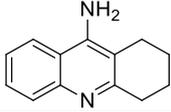
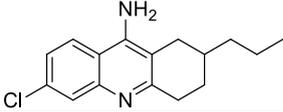
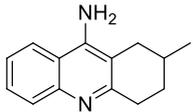
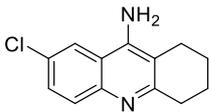
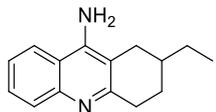
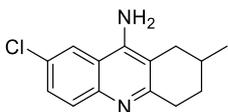
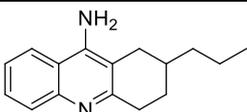
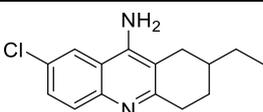
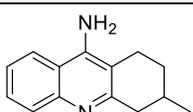
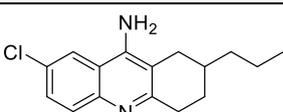
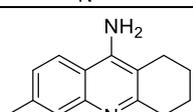
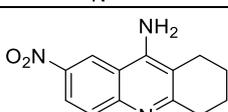
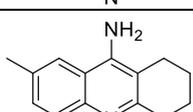
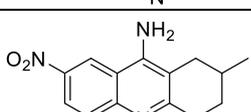
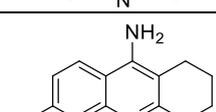
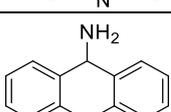
Verbindung	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h (72 h) IC ₅₀ [μM]	Verbindung	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h (72 h) IC ₅₀ [μM]
 A1	14.6 ± 7.8 (18.4 ± 1.2)	 A16	2.6 ± 0.13 (3.4 ± 0.12)
 A2	15.8 ± 1.1 (18.1 ± 0.14)	 A19	12.0 ± 1.0 (16.5 ± 0.50)
 A3	12.3 ± 0.88 (17.2 ± 0.85)	 A20	3.9 ± 0.71 (10.3 ± 4.8)
 A4	2.6 ± 0.74 (3.5 ± 0.46)	 A21	2.7 ± 0.15 (3.7 ± 0.42)
 A5	14.5 ± 1.6 (17.6 ± 0.42)	 A22	2.7 ± 0.53 (3.4 ± 0.11)
 A7	14.9 ± 0.09 (17.7 ± 0.16)	 A25	8.6 ± 0.23 (15.1 ± 0.06)
 A10	11.8 ± 2.1 (16.7 ± 0.11)	 A26	3.2 ± 0.14 (4.8 ± 0.48)
 A13	12.6 ± 0.59 (17.1 ± 0.48)	 A28	18.3 ± 2.7 (22.8 ± 3.2)

Tabelle 26: Ausschnitt der antitrypanosomalen Aktivitäten der monomeren Verbindungen
Referenzsubstanz Pentamidin, IC₅₀ = 5.3 nM

Die Einführung von Alkylsubstituenten in Position 2 beeinflusst dabei die Aktivität in einem weitaus größeren Maße als die Substitution im aromatischen Bereich.

Wie bei den Untersuchungen gegen *Leishmania major* wurde auch hier das Augenmerk auf die Länge der Zwischenkette bei den dimeren Verbindungen gelegt. Dazu wurden drei Serien mit unterschiedlicher Kettenlänge **C1 - C9** (unsubstituiert), **E1 - E5** (1-Hydroxy) und **F1 - F5** (3,4-Dihydro) analysiert und die Ergebnisse in Tabelle 27 dargestellt.

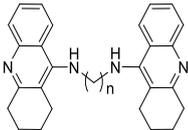
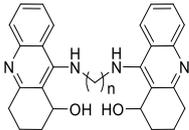
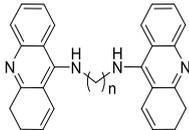
Kettenlänge	IC ₅₀ [µM] 48 h (72 h)		IC ₅₀ [µM] 48 h (72 h)		IC ₅₀ [µM] 48 h (72 h)	
						
2	C1	3.6 ± 0.53 (5.1 ± 1.1)		nb		nb
3	C2	3.3 ± 0.15 (5.6 ± 0.30)		nb		nb
4	C3	0.75 ± 0.01 (2.1 ± 0.36)		nb		nb
5	C4	5.2 ± 0.42 (6.4 ± 2.5)		nb		nb
6	C5	0.26 ± 0.09 (0.33 ± 0.13)	E1	3.1 ± 0.21 (4.0 ± 0.17)	F1	0.51 ± 0.09 (0.70 ± 0.01)
7	C6	0.16 ± 0.05 (0.59 ± 0.01)	E2	1.5 ± 0.31 (3.2 ± 0.16)	F2	0.01 ± 0.01 (0.01 ± 0.01)
8	C7	0.40 ± 0.02 (0.66 ± 0.05)	E3	0.52 ± 0.24 (0.78 ± 0.14)	F3	0.08 ± 0.01 (0.25 ± 0.18)
9	C8	0.13 ± 0.02 (0.16 ± 0.01)	E4	0.38 ± 0.02 (0.70 ± 0.03)	F4	0.09 ± 0.03 (0.25 ± 0.18)
10	C9	0.12 ± 0.01 (0.15 ± 0.01)	E5	0.38 ± 0.34 (0.59 ± 0.17)	F5	0.29 ± 0.37 (0.88 ± 0.23)

Tabelle 27: IC₅₀-Werte der *in-vitro*-Aktivität gegen *Trypanosoma brucei brucei* nach 48 h (72 h) der synthetisierten Serien, nb: nicht bestimmt

Anhand der graphischen Darstellung in Abbildung 32 lässt sich, ähnlich wie bei den Leishmanien, der allgemeine Trend ableiten, dass Verbindungen mit einer langen Zwischenkette bessere Aktivität zeigen.

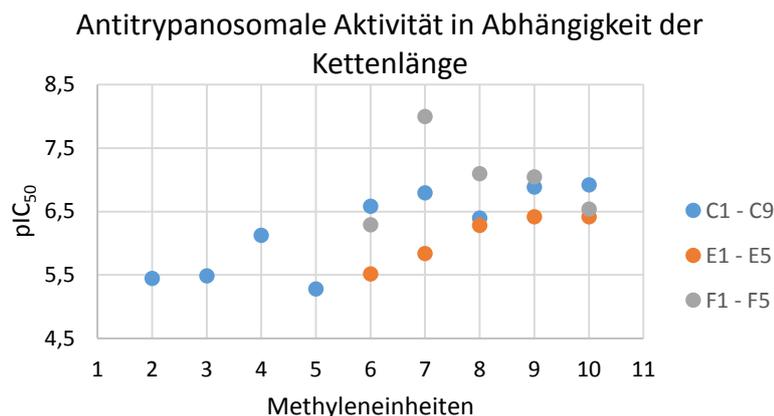


Abbildung 32: Antitrypanosomale Aktivität nach 48 h in Abhängigkeit der Kettenlänge

Die Verbindungen mit einem Hydroxysubstituenten in Position 1 (**E1 - E5**) sind schlechter wirksam, folgen aber dem Trend der verbesserten Aktivität durch Verlängerung des Linkers. Die Verbindung **F2** aus der Serie der Verbindungen mit einer zusätzlichen Doppelbindung ist das wirksamste Derivat aller getesteten Substanzen dieser Klasse mit einem IC₅₀-Wert von 10 nM.

Die substituierten, dimeren Verbindungen mit Hexyl- und Nonylkette zeigen alle IC₅₀-Werte im submikromolaren Bereich, wobei die längere Zwischenkette geringfügig aktiver ist (Tabelle 28, Tabelle 29).

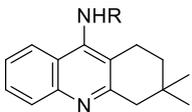
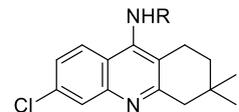
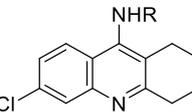
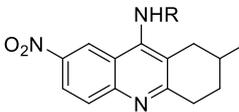
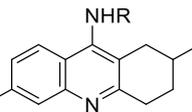
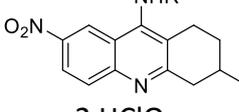
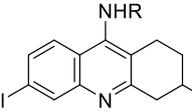
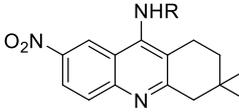
dimere Verbindung mit Hexylkette	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h (72 h) IC ₅₀ [μM]	dimere Verbindung mit Hexylkette	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h (72 h) IC ₅₀ [μM]
 H1	0.49 ± 0.01 (0.47 ± 0.04)	 H6	0.64 ± 0.01 (0.72 ± 0.03)
 H2 2 HClO ₄	0.64 ± 0.04 (0.71 ± 0.04)	 H7 2 HClO ₄	0.70 ± 0.06 (0.73 ± 0.01)
 H4	0.49 ± 0.21 (0.56 ± 0.20)	 H8 2 HClO ₄	0.62 ± 0.05 (0.68 ± 0.03)
 H5	0.62 ± 0.02 (0.73 ± 0.02)	 H9	0.80 ± 0.20 (1.1 ± 0.49)

Tabelle 28: Antitrypanosomale Aktivitäten der dimeren Verbindungen mit Hexylkette

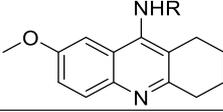
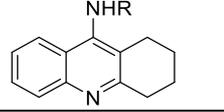
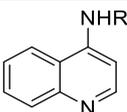
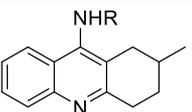
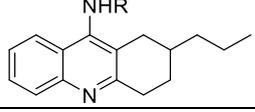
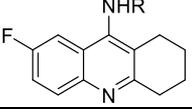
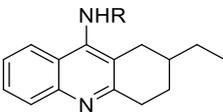
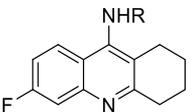
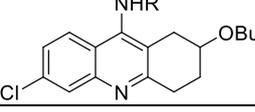
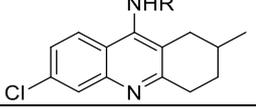
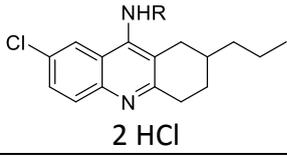
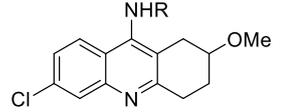
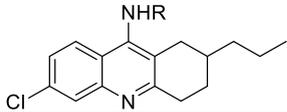
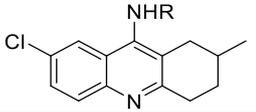
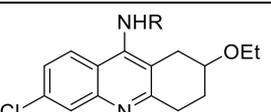
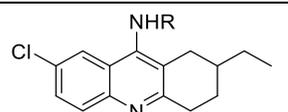
dimere Verbindung mit Nonylkette	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h (72 h) IC ₅₀ [μM]	dimere Verbindung mit Nonylkette	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h (72 h) IC ₅₀ [μM]
 I15	0.12 ± 0.01 (0.14 ± 0.01)	 C8	0.13 ± 0.02 (0.16 ± 0.01)
 I16	0.16 ± 0.03 (0.36 ± 0.25)	 I1	0.16 ± 0.01 (0.21 ± 0.07)
 I3	0.24 ± 0.05 (0.47 ± 0.14)	 I14	0.25 ± 0.01 (0.56 ± 0.02)
 I2	0.35 ± 0.03 (0.56 ± 0.06)	 I13	0.38 ± 0.03 (0.65 ± 0.03)
 I9	0.43 ± 0.38 (0.42 ± 0.21)	 I4	0.48 ± 0.02 (0.71 ± 0.01)
 I12 2 HCl	2.4 ± 0.34 (2.9 ± 0.19)	 I7	0.50 ± 0.09 (0.68 ± 0.01)
 I6	0.78 ± 0.07 (0.80 ± 0.06)	 I10	0.61 ± 0.06 (0.72 ± 0.02)
 I8	0.63 ± 0.08 (0.71 ± 0.01)	 I11	0.81 ± 0.06 (0.86 ± 0.05)

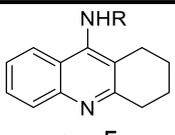
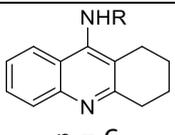
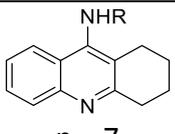
Tabelle 29: Antitrypanosomale Aktivitäten der dimeren Verbindungen mit Nonylkette

Die dimeren Derivate zeigen teilweise sehr große Wirkung gegen die Zelllinie TC221 mit IC₅₀-Werten im nanomolaren Bereich von 120 nM bis 500 nM. Erstaunlicherweise zeigen die Verbindungen **I6**, **I10**, **I11** und **I12** eine schlechtere Aktivität, obwohl sie die Substituenten tragen, die bei den Monomeren zu den besten Ergebnissen führten. Die beste Aktivität zeigt Verbindung **I15** mit einem stark elektronenschiebenden Methoxyrest in Position 7 (IC₅₀ = 0.12 μM). Diese Aktivität ist vergleichbar mit der unsubstituierten Verbindung, deshalb hat die Variation der Substituenten, ähnlich wie gegen Leishmanien, einen geringen Einfluss auf die Wirksamkeit gegen Trypanosomen. Verbindung **I16** als bicyclisches System erweist sich, im Unterschied zu Leishmanien, als sehr potent bezüglich der wachstumshemmenden Wirkung gegen Trypanosomen.

3.1.3.2 Inhibition von Rhodesain

Rhodesain (auch TbCatL oder Brucipain genannt) ist eine in großem Maße von *Trypanosoma brucei brucei* exprimierte Cystein-Protease der Papain-Familie, die strukturell dem Falcipain-2 sehr ähnlich ist (Kap. 3.1.1.4).⁹¹ Eine weitere Cystein-Protease, TbCatB, kommt weniger häufig vor, galt aber lange Zeit als essentiell für die Parasiten.^{92,93} Die Rollenverteilung von TbCatB und TbCatL wird immer noch kontrovers diskutiert. Jüngere Studien stellen Rhodesain wieder in der Vordergrund für die Entwicklung von Wirkstoffen gegen die Schlafkrankheit.⁹⁴ Rhodesain ist demnach nicht nur maßgeblich an der Entwicklung und Vermehrung der Parasiten beteiligt, sondern erleichtert auch den Übertritt der Parasiten ins ZNS. In Mäuseexperimenten führte nur eine vollständige Inhibition von Rhodesain zur Heilung, jedoch konnte das Eintreten der zweiten Phase deutlich verzögert werden.⁹⁵

Die Fähigkeit potenzieller Wirkstoffe, Rhodesain zu inhibieren, wurde mit dem kontinuierlichen Fluoreszenzassay, ähnlich wie in Kapitel 3.1.1.4.2 für Falcipain-2, nach Tian und Tsou durchgeführt.⁷⁹ Die Fluoreszenz wurde mit einer Anregungswellenlänge von 380 nm und einer Detektionswellenlänge von 460 nm bei 25 °C jeweils doppelt bestimmt. Auch hier wurde zuerst ein Screening der Testsubstanzen bei einer Konzentration von 20 µM und einer Substratkonzentration von 10 µM durchgeführt. Für Substanzen, die eine Inhibition von > 50 % zeigten, wurden die IC₅₀-Werte bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 wiedergegeben.

Verbindung	IC ₅₀ <i>Tbb</i> [µM] (48 h)	% Inhibition [I] = 20 µM	IC ₅₀ (Rhodesain) [µM]
C4  n = 5	5.2 ± 0.42	8.5	nb
C5  n = 6	0.26 ± 0.09	24.7	nb
C6  n = 7	0.16 ± 0.05	43.8	nb
C7  n = 8	0.40 ± 0.02	87.2	16.9

Verbindung	IC ₅₀ <i>Tbb</i> [μM] (48 h)	% Inhibition [I] = 20 μM	IC ₅₀ (Rhodesain) [μM]
C8 n = 9	0.13 ± 0.02	81.7	19.4
H2 n = 6	0.64 ± 0.04	61.4	7.4
H6 n = 6	0.64 ± 0.01	63.7	26.6
H8 n = 6	0.62 ± 0.05	81.5	5.8
I1 n = 9	0.16 ± 0.01	68.3	26.6
I8 n = 9	0.63 ± 0.08	25.6	nb
I9 n = 9	0.43 ± 0.38	89.1	13.3
I15 n = 9	0.12 ± 0.01	82.2	18.1

Tabelle 30: Hemmdaten ausgewählter Verbindungen bezüglich Rhodesain, nb: nicht bestimmt

Die Verbindungen **C7**, **C8**, **H8**, **I9** und **I15** stellen auf den ersten Blick mit einer prozentualen Hemmung von > 80 % sehr gute Inhibitoren von Rhodesain dar. Die Ergebnisse der Verbindungen **H2**, **H6** und **I1** aus dem ersten Screening deuten aufgrund der prozentualen Hemmung von 60 - 70 % ebenfalls auf gute Hemmeigenschaften hin. In den anschließenden Testungen mit variabler Inhibitorkonzentration zur Bestimmung der IC₅₀-Werte konnte für alle Substanzen eine gute Hemmung des Enzyms bestätigt werden. Alle Substanzen zeigen IC₅₀-Werte unter 30 μM. Da alle Substanzen mit guten *In-vitro*-Aktivitäten gegen Trypanosomen

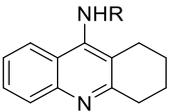
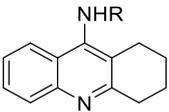
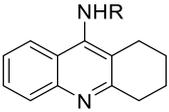
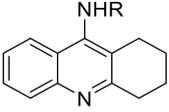
auch gute Hemmwirkung gegen Rhodesain zeigen, ist ein Zusammenhang zwischen der Inhibition von Rhodesain und der antitrypanosomalen Aktivität der Bistacrine gegeben, sodass diese Cystein-Protease als ein mögliches Target identifiziert werden konnte.

3.1.3.3 Inhibition der Disulfid-Reduktasen

Nachdem die hier vorgestellten Substanzen die *Leishmania infantum* Trypanothion-Reduktase zu inhibieren vermögen (Kap. 3.1.2.2), wurde dieser Reaktionsmechanismus auch bezüglich der *Trypanosoma brucei* und der *Trypanosoma cruzi* Trypanothion-Reduktase und dem humanen Analogon, der Glutathion-Reduktase, überprüft. Zur Aufgabe und Funktion dieser Enzyme sei auf die Kapitel 3.1.1.3 und 3.1.2.2 verwiesen. Diese Testungen wurden freundlicherweise in der Gruppe von Prof. L. Krauth-Siegel an der Universität in Heidelberg durchgeführt.

3.1.3.3.1 *Trypanosoma brucei* und *Trypanosoma cruzi* Trypanothion-Reduktase

Zuerst wurde ein Screening der Substanzen an *TcTryR* mit zwei Inhibitor- und zwei Substratkonzentrationen jeweils als Doppelbestimmung durchgeführt (Tabelle 31).

Verbindung	Inhibitor-konzentration [μM]	Substrat-konzentration [μM]	Hemmung [%]
C5 n = 6 	5	100	46.6
	5	40	57.1
	2	100	15.1
	2	40	28.4
C6 n = 7 	5	100	53.0
	5	40	66.4
	2	100	24.5
	2	40	36.1
C7 n = 8 	50	100	100
	5	100	66.5
	5	40	75.8
	2	100	30.9
	2	40	45.9
C8 n = 9 	3	100	60.2
	3	40	71.0
	1	100	41.7
	1	40	51.3

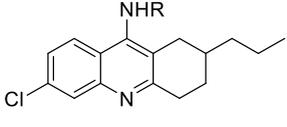
Verbindung	Inhibitor-konzentration [μM]	Substrat-konzentration [μM]	Hemmung [%]
16 n = 9 	5	100	65.8
	5	40	66.4
	2	100	48.0
	2	40	31.5

Tabelle 31: Inhibition von *TcTryR*

Für die unsubstituierten Verbindungen **C5** - **C8** erkennt man deutlich, dass die Erniedrigung der Substratkonzentration eine verbesserte Hemmwirkung mit sich zieht. Dies ist typisch für kompetitive Inhibitoren, die mit dem Substrat um die Bindung zum Enzym konkurrieren. Auf Verbindung **16** wird im Anschluss genauer eingegangen. Da **C8** die höchste prozentuale Inhibition zeigt, wurden damit weitere kinetische Experimente durchgeführt. Dazu wurden jeweils zwei Inhibitorkonzentrationen (0.5 μM und 2 μM) bei variablen Substratkonzentrationen (20 μM , 40 μM , 60 μM , 100 μM und 200 μM) vermessen (Abbildung 33). Die Lineweaver-Burk-Plots weisen sowohl bei der *TcTryR* als auch bei der *TbTryR* auf einen kompetitiven Hemmmechanismus für **C8** hin.

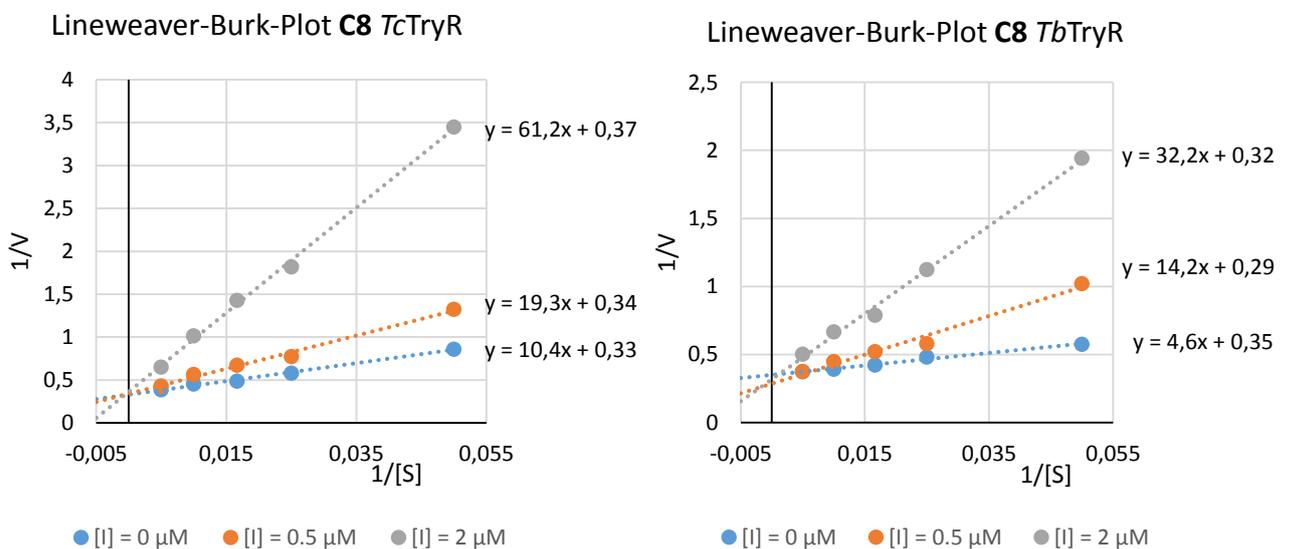


Abbildung 33: Lineweaver-Burk-Plots für Verbindung **C8** an *TcTryR* und *TbTryR*

Für beide TryR zeigt Verbindung **C8** eine sehr gute Hemmeigenschaften mit K_i -Werten im submikromolaren Bereich. Diese liegen für die *TcTryR* bei 0.5 μM und für *TbTryR* bei 0.24 μM . **C8** ist deshalb als potenter, kompetitiver Inhibitor für die trypanosomalen Trypanothion-Reduktasen einzustufen.

3.1.3.3.2 Glutathion-Reduktase

Die menschliche Glutathion-Reduktase (*hGR*) weist mit 35 - 40 % eine hohe Sequenzhomologie zur Trypanothion-Reduktase auf.⁹⁶ Um unerwünschte Wirkungen zu vermeiden, ist es notwendig, potentielle Inhibitoren der TryR auch bezüglich der Inhibition der *hGR* zu untersuchen. Verbindung **C8** wurde analog zum Screening in Kap. 3.1.3.3.1 in DMSO gelöst. Die Enzymaktivität wurde indirekt über die Abnahme der NADPH-Konzentration durch Absorption bei 380 nm und 25 °C gemessen. Die prozentuale Inhibition des Enzyms wurde bei der hohen InhibitorKonzentration zu 18.6 % bestimmt und somit ist eine Hemmung der *hGR* durch **C8** ausgeschlossen.

Die TryR und die *hGR* haben beide die Aufgabe der Abwehr von ROS inne, unterscheiden sich jedoch deutlich in der elektronischen Struktur des katalytischen Zentrums: der Austausch von Ala34, Arg37, Ile113, Asn117, Arg347 der GR mit Glu18, Trp21, Ser109, Met113 und Ala343 als saure oder neutrale Aminosäuren in der TryR⁹⁷ hat zur Folge, dass die Oberfläche des katalytischen Zentrums der TryR negativ, die der GR positiv geladen ist.⁹⁸ Dies steht in Korrelation mit den zugehörigen Substraten: das Tripeptid Trypanothion besteht aus zwei Glutathion-Einheiten, die durch eine Spermidin-Brücke miteinander verknüpft sind. Durch diese Brücke trägt Trypanothion eine positive Ladung (Schema 26), während Glutathion durch die freien Carboxylatgruppen negativ geladen ist (Schema 24). Dadurch ließe sich auch erklären, warum **C8** beispielsweise die TryR inhibieren kann, die GR jedoch nicht: durch die basische, vinyloge Amidgruppe können die Taccine analog zum Trypanothion protoniert werden und dadurch die Wechselwirkung mit TryR verstärken, wohingegen die Affinität zur GR abgeschwächt wird.

3.2 Diskussion

3.2.1 Bestimmung der Zytotoxizität

Bei der Wirkstofffindung müssen nicht nur die Aktivitäten gegen Pathogene, sondern auch eine mögliche toxische Wirkung gegen den Wirt beachtet werden. Deshalb sind die Selektivitätsindices (SI), die sich aus dem Quotienten der IC₅₀-Werte aus Toxizitätsexperimenten und den IC₅₀-Werten der Aktivitäten gegen Protozoen berechnen, von großer Bedeutung. Die Zytotoxizität der neuen Wirkstoffe wurde an murinen Makrophagen der Zelllinie J774.1, ebenfalls mittels eines AlamarBlue®-Assays nach Ahmed *et al.*,⁹⁹ untersucht. Ein Auszug der Toxizitätswerte der monomeren Verbindungen ist in Tabelle 32 abgebildet.

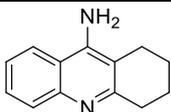
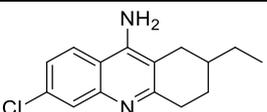
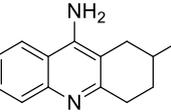
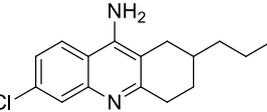
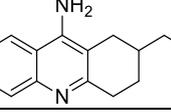
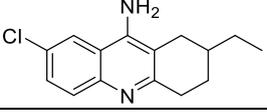
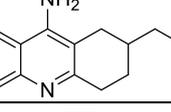
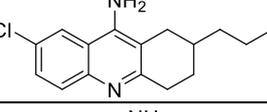
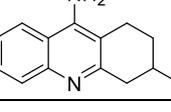
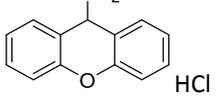
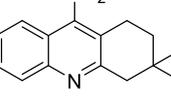
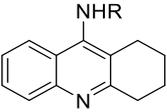
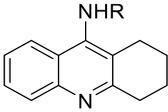
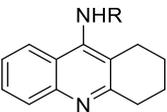
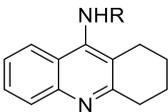
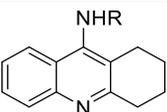
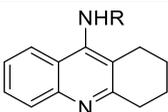
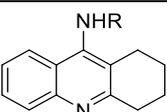
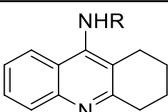
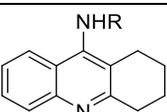
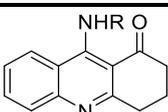
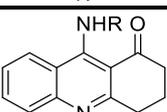
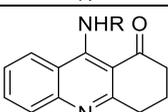
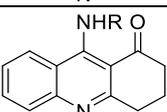
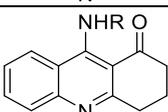
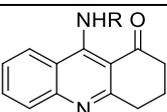
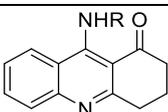
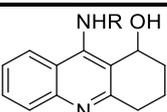
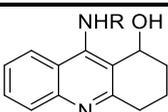
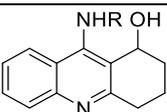
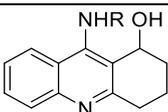
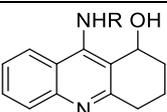
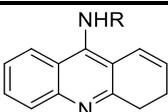
Verbindung	J774.1 IC ₅₀ [μM]	Verbindung	J774.1 IC ₅₀ [μM]
 A1	> 100	 A15	24.4
 A2	44.9	 A16	8.4
 A3	43.6	 A21	8.3
 A4	43.0	 A22	8.4
 A5	45.0	 A28	33.1
 A6	> 100		

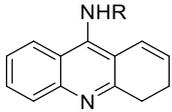
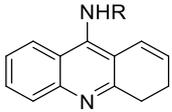
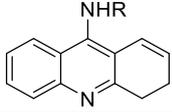
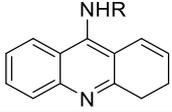
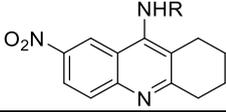
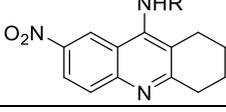
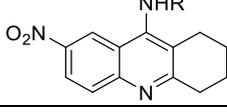
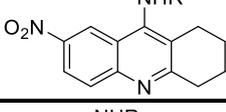
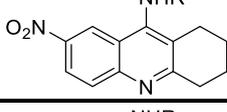
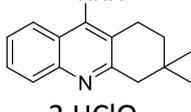
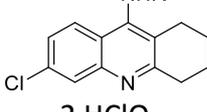
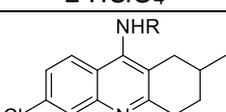
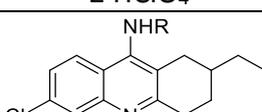
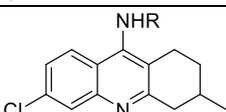
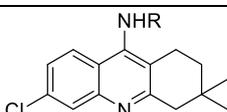
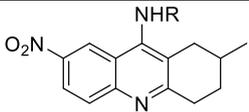
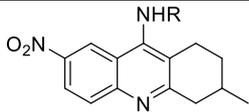
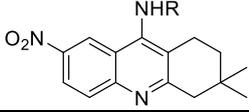
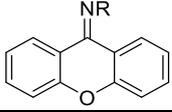
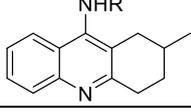
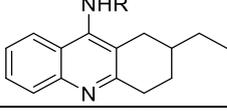
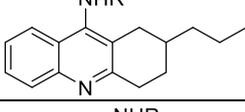
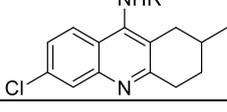
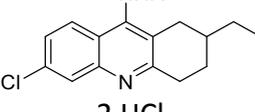
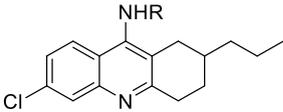
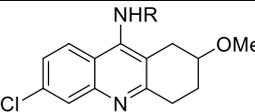
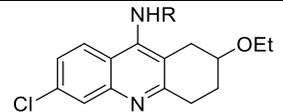
Tabelle 32: Ausschnitt der Toxizitätswerte der monomeren Verbindungen

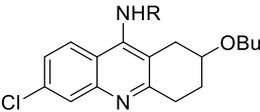
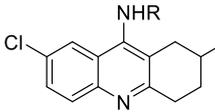
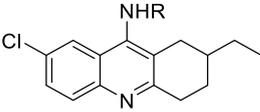
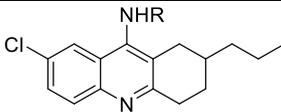
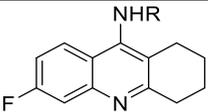
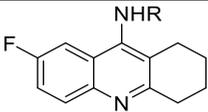
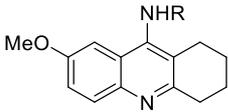
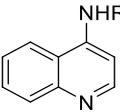
Außer Tacrin selbst zeigt nur Verbindung **A6** mit zwei Methylsubstituenten in Position drei keine messbare Toxizität gegen die Makrophagenzelllinie. Bei den Verbindungen **A2 - A5, A7 - A14, A17 - A20** und **A23 - A27** steigt mit zunehmender Aktivität gegen Protozoen auch die Toxizität auf ein noch akzeptables Level von 41.0 μM - 46.4 μM. Auffallend sind die Verbindungen **A16, A21** und **A22**, die mit größeren Resten in Position zwei und einem Chlorsubstituenten im aromatischen Bereich versehen sind. Bei diesen Verbindungen liegt die

Toxizität in einem niedrigen Bereich mit IC_{50} -Werten von $8.3 \mu\text{M}$ - $8.4 \mu\text{M}$. Auch die monomere Xanthenverbindung **A28** zeigt eine relativ hohe Toxizität von $33.1 \mu\text{M}$, woraus folgt, dass die Toxizität nicht allein auf die basische, vinyloge Amidinstruktur zurückgeführt werden kann. Durch eine Dimerisierung steigt die Toxizität im Allgemeinen weiter an, da auch die Lipophilie durch die Alkylketten deutlich erhöht wird. In den folgenden Tabellen sind die IC_{50} -Werte aller dimeren Verbindungen wiedergegeben, im Anhang befindet sich eine Auflistung über alle berechneten Selektivitätsindices (SI).

Substitutionsmuster n = Kettenlänge	J774.1 IC_{50} [μM]	Substitutionsmuster n = Kettenlänge	J774.1 IC_{50} [μM]
 C1 n = 2	45.2	 C2 n = 3	42.6
 C3 n = 4	8.3*	 C4 n = 5	1.8
 C5 n = 6	3.0	 C6 n = 7	1.9
 C7 n = 8	1.9	 C8 n = 9	1.8
 C9 n = 10	1.8	 D1 n = 6	4.1*
 D2 n = 7	9.1	 D3 n = 8	7.5
 D4 n = 9	8.3	 D5 n = 10	8.7
 D6 n = 11	nb	 D7 n = 12	8.7
 E1 n = 6	37.1	 E2 n = 7	32.5
 E3 n = 8	7.5	 E4 n = 9	7.6
 E5 n = 10	1.7	 F1 n = 6	1.8

Diskussion

Substitutionsmuster n = Kettenlänge	J774.1 IC ₅₀ [μM]	Substitutionsmuster n = Kettenlänge	J774.1 IC ₅₀ [μM]
 F2 n = 7	1.5	 F3 n = 8	1.7
 F4 n = 9	nb	 F5 n = 10	9.7
 G1 n = 6	37.1	 G2 n = 7	> 100*
 G3 n = 8	11.4*	 G4 n = 9	5.9*
 G5 n = 10	18.2*	 G6 n = 12	> 100
 H1 n = 6 2 HClO ₄	2.8	 H2 n = 6 2 HClO ₄	2.8
 H3 n = 6	7.8*	 H4 n = 6	6.3
 H5 n = 6	1.7	 H6 n = 6	1.7
 H7 n = 6	2.4	 H8 n = 6	25.0*
 H9 n = 6	9.2	 H10 n = 6	> 100
 I1 n = 9	1.8	 I2 n = 9	1.8
 I3 n = 9	1.8	 I4 n = 9	3.2
 I5 n = 9 2 HCl	6.9	 I6 n = 9	12.1
 I7 n = 9	1.7	 I8 n = 9	1.7

Substitutionsmuster n = Kettenlänge	J774.1 IC ₅₀ [μM]	Substitutionsmuster n = Kettenlänge	J774.1 IC ₅₀ [μM]
 I9 n = 9	8.6	 I10 n = 9	6.7
 I11 n = 9	9.3	 I12 n = 9	8.6
 I13 n = 9	1.8	 I14 n = 9	1.7
 I15 n = 9	1.7	 I16 n = 9	1.7

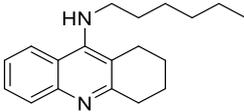
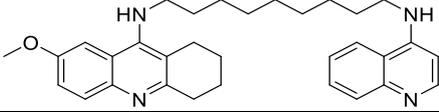
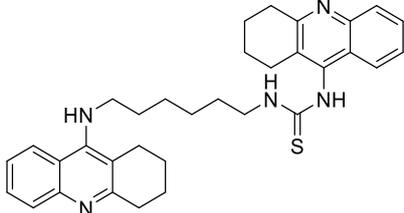
Verbindung	J774.1 IC ₅₀ [μM]	Verbindung	J774.1 IC ₅₀ [μM]
 J1	7.2	 J2	1.7
		 J3	7.6

Tabelle 33: Zytotoxizität der dimeren Verbindungen,
*: unter Vorbehalt, Präzipitation während des Assays; nb: nicht bestimmt

3.2.2 Biologische und physikochemische Betrachtung der Ergebnisse

3.2.2.1 Antiplasmodiale Wirksamkeit

Die Ausgangssubstanz Tacrin zeigt eine moderate Aktivität gegen das Wachstum der Plasmodien des chloroquinsensitiven Stamms 3D7. Variationen des Grundgerüsts führten zu dem Schluss, dass Substituenten mit einem +M-Effekt im aromatischen Bereich und ein mittelkettiger Alkylsubstituent in Position 2 nicht nur zu einer Verbesserung der Aktivität führen, sondern sich auch positiv auf die Selektivität bezüglich der Makrophagenzelllinie

J774.1 auswirken. Verglichen mit Tacrin zeigt **A22** eine um den Faktor 60 erhöhte Aktivität und trotz auftretender Zytotoxizität einen 5-fach höhere Selektivität. Durch die Verknüpfung zweier Tacrin-Einheiten mit einer Alkylkette konnte die *In-vitro*-Aktivität in Abhängigkeit der Länge nochmals signifikant verbessert werden. Die Verbindungen **C6** mit Heptyl- und **C8** mit Nonylkette zeigen IC_{50} -Werte im zweistelligen nanomolaren Bereich und eine relativ hohe Zytotoxizität. Durch die sehr gute antiplasmodiale Wirksamkeit ergeben sich daraus jedoch akzeptable Selektivitäten (**C6**: SI = 28, **C8**: SI = 33). Im Vergleich dazu zeigt Chloroquin bei gleicher antiplasmodialer Aktivität eine geringere Zytotoxizität mit einem IC_{50} -Wert von 18.4 μ M (SI = 875). Die Verbindungen erweisen sich auch gegen den chloroquinresistenten Stamm Dd2 als wirksam und auch in diesem Fall erhöht sich die Aktivität mit zunehmender Kettenlänge. Bei kurzen Linkern (zwei bis vier Methylenheiten) sind die unsubstituierten Substanzen gegen den chloroquinsensitiven Stamm etwa zehnmal besser wirksam als gegen den chloroquinresistenten Stamm. Dieser Unterschied verringert sich bei mittleren Kettenlängen (sieben bis neun Methylenheiten) auf den Faktor drei bis bei einer Kettenlänge von zehn Methylenheiten die Aktivität gegen beide Stämme etwa gleich ist. Daraus lässt sich auf einen von Chloroquin abweichenden Wirkmechanismus schließen. Dies wurde durch Messung der Inhibition der β -Hämatin-Bildung, die als Wirkmechanismus für die strukturell ähnliche Verbindung Chloroquin angenommen wird, bestätigt werden. Desweiteren wurden die Substanzen auf ihre Hemmfähigkeit gegenüber plasmodialer Disulfid-Reduktasen untersucht. Auch dieser Wirkmechanismus konnte für die Bistacrine ausgeschlossen werden.

Durch Einführung verschiedener Substituenten konnte bei dimeren Verbindungen ein leichter synergistischer Effekt zur Wirksamkeitserhöhung erzielt werden. Die *In-vitro*-Aktivitäten dieser Verbindungen liegen durchgehend im mittleren zweistelligen nanomolaren Bereich. Bei den dimeren Strukturen wird die Aktivität jedoch hauptsächlich durch die Zwischenkette gesteuert, während die Substitutionsmuster der beiden endständigen, aromatischen Bereiche einen geringeren Effekt auf die Aktivität bewirken. Die gleichen Beobachtungen konnten Yoshikawa *et al.*¹⁰⁰ für kationische, dimere Pyridiniumverbindungen auf die *In-vitro*-Aktivität gegen den Plasmodien-Stamm FCR-3 verzeichnen. Dadurch liegt die Vermutung nahe, dass sowohl die Bistacrine, die mit einem pK_s -Wert von 9 - 10 (Kapitel 3.2.2.5) bei physiologischem pH-Wert größtenteils positiv geladen vorliegen, und die dimeren Pyridinium-Verbindungen den gleichen bzw. ähnlichen Wirkmechanismus besitzen, der allerdings bis dato noch nicht aufgeklärt wurde.

Weitere *In-vitro*-Experimente bestätigten eine gute Hemmwirkung der Bistacrine auf Falcipain-2. Kürzlich wurden in einer Studie von Singh *et al.*¹⁰¹ dimere Phthalimid-Verbindungen als FP-2-Inhibitoren vorgestellt, deren Aktivität durch lateral eingeführte Phenylalanin-Reste signifikant gesteigert werden konnte. Dies wurde auf die erhöhte Wechselwirkung des aromatischen Teils aus dem Phenylalanin-Rest mit der hydrophoben S2-Bindetasche des FP-2 zurückgeführt. Da die Bistacrine endständige hydrophobe Bereiche aufweisen, sollte dieser Ansatzpunkt in zukünftigen *In-silico*-Studien weiter verfolgt werden. Die gegen Plasmodien aktivste Substanz dieser Arbeit ist **H8** mit einem IC₅₀-Wert von 20 nM. Diese Verbindung mit einem Nitrosubstituenten in Position 7, einem Methylrest in Position 3 und einer Hexylkette besitzt gleichzeitig den höchsten Selektivitätsindex (1250) und eine sehr gute Hemmung von Falcipain-2 (IC₅₀ = 5.2 µM). Dies bietet Hinweise darauf, dass diese Cystein-Protease als Target für die antiplasmodiale Wirkung der hier untersuchten Substanzklasse angesehen werden kann. Mit Verbindung **H8** konnte demnach eine Leitstruktur zur weiteren Optimierung gefunden werden.

3.2.2.2 Antileishmaniale Wirksamkeit

Tacrin zeigt weder eine messbare Aktivität gegen *Leishmania major* Promastigoten der Zelllinie MHOM/IL/81/FE/BNI, noch wird die *Leishmania infantum* Trypanothion-Reduktase inhibiert. Durch Substitution konnte jedoch in beiden Fällen eine deutliche Aktivitätssteigerung erzielt werden. So erwiesen sich ein Chlorsubstituent in Position 6 oder 7 und ein Propylsubstituent in Position 2 am effektivsten (**A15**, **A16** und **A22**). **A16** zeigt mit einem IC₅₀-Wert von 5.7 µM *in vitro* eine 6-fach höhere Aktivität als die Referenzsubstanz Miltefosin, die Hemmung der *Leishmania infantum* TryR ist im Vergleich zu Mepacrin allerdings geringer. Dabei ist auch die Selektivität gegenüber der Makrophagenzelllinie J774.1 wenig ausgeprägt (SI_{A15} = 2.9, SI_{A16} = 1.5, SI_{A22} = 1.4). Die unsubstituierten, dimeren Verbindungen zeigen *in vitro* eine Aktivitätssteigerung in Abhängigkeit der Kettenlänge, wobei mit einer Kettenlänge von neun Methylenheiten die beste Aktivität erzielt wird (IC₅₀ = 1.7 µM). Die Kombination aus Substitution und Dimerisierung sowohl mit Hexyl- als auch mit Nonylkette ließ keine weitere Aktivitätssteigerung erkennen, sodass die Aktivität auch hier wiederum hauptsächlich auf die dimere Struktur und weniger auf das Substitutionsmuster zurückzuführen ist. Die aktivste Verbindung **C8** weist einerseits eine gute Wirksamkeit gegen

Leishmania major Promastigoten auf, besitzt aber eine geringe Selektivität ($SI = 1.1$), die in der gleichen Größenordnung von Miltefosin liegt ($SI = 1.6$). Neben moderater Effizienz, schlechter Bioverfügbarkeit, hohen Kosten und wachsender Resistenzbildung haben alle momentan auf den Markt befindlichen Therapeutika diesen Nachteil inne.^{102,103} Aus diesen Gründen bietet sich das System Trypanothion/Trypanothion-Reduktase (TryR) für die Entwicklung leishmanizider Wirkstoffe an, da dieser Metabolismus spezifisch für Trypanosomatidae ist. Nach einer Docking-Studie von Venkatesan *et al.*¹⁰⁴ gehen Acridin-Derivate in der Peripherie des katalytischen Zentrums der *L*TryR starke, hydrophobe Wechselwirkungen mit Phe396, Leu399 und Pro462 ein. In der Substratbindetasche bilden His461 und Val58 ebenfalls hydrophobe Wechselwirkungen mit den Liganden aus. Die protonierbaren Seitenketten der untersuchten Derivate können dann mit Glu466 und Glu467 Wasserstoffbrückenbindungen eingehen und verhindern damit den Zugang des Substrates $T[S]_2$ zum aktiven Zentrum. Den monomeren Tacrinderivaten fehlt diese Seitenkette, weshalb die Interaktion mit der *L*TryR weniger stark ausgeprägt ist. Die unsubstituierten, dimeren Verbindungen besitzen hingegen eine hohe Affinität zur *L*TryR, was sich im Enzymassay durch submikromolare IC_{50} -Werten widerspiegelt ($IC_{50}(\mathbf{C6}) = 0.58 \mu\text{M}$, $IC_{50}(\mathbf{C7}) = 0.31 \mu\text{M}$, $IC_{50}(\mathbf{C8}) = 0.40 \mu\text{M}$, $IC_{50}(\mathbf{C9}) = 0.27 \mu\text{M}$). Durch weitere Kinetik-Experimente konnte ein parabolisch-kompetitiver Hemmmechanismus für **C8** identifiziert werden, der 1979 von Rudolph⁸⁸ postuliert wurde. Diese Tatsache, dass gleichzeitig zwei Inhibitormoleküle an das Enzym binden können, konnten Baiocco *et al.*¹⁰⁵ mit Azol-Derivaten anhand von Röntgenkristallstrukturen belegen.

3.2.2.3 Antitrypanosomale Aktivität

Die antitrypanosomale Aktivität hydrophober, trizyklischer Systeme wie Phenothiazine,¹⁰⁶ Xanthene¹⁰⁷ und Acridine¹⁰⁸ ist weitreichend untersucht und wird auf das etwa $15 \times 15 \times 20 \text{ \AA}$ große, hydrophobe aktive Zentrum der Trypanothion-Reduktase zurückgeführt.¹⁰⁹ Da auch für die synthetisierten Bistacrine eine Interaktion sowohl mit der *Trypanosoma cruzi* und der *Trypanosoma brucei* TryR, als auch mit der *Leishmania infantum* TryR nachgewiesen werden konnte, ist dieses Enzym als Zielprotein zu betrachten. Die Sequenzhomologie der *L*TryR und der *Tc*TryR liegt bei 66.4 %, ¹⁰⁴ weshalb potenzielle Wirkstoffe in der präklinischen Phase oft sowohl antileishmaniale und antitrypanosomale Aktivität zeigen. Die unsubstituierte, dimere Verbindung mit einer Zwischenkette von neun Methylenheiten (**C8**) ist mit K_i -Werten im

submikromolaren Bereich ($TcTryR = 0.5 \mu\text{M}$, $TbTryR = 0.24 \mu\text{M}$) ein starker, kompetitiver Inhibitor der trypanosomalen Reduktasen. Eine Aktivität gegen das humane Analogon, der Glutathion-Reduktase, konnte nicht bestätigt werden. Auffällig ist, dass die substituierte, dimere Verbindung **I6** nicht wie **C8** als kompetitiver, sondern als unkompetitiver Inhibitor identifiziert werden konnte. Während bei der kompetitiven Inhibition der Hemmstoff direkt mit dem Substrat um eine Bindestelle konkurriert, wird bei der unkompetitiven Inhibition der Inhibitor an den Enzym-Substrat-Komplex gebunden. Denkbar ist, dass die Bindetasche für die unsubstituierten Verbindungen gerade groß genug ist, sodass substituierte Verbindungen nicht ausreichend Platz zur Verfügung haben. Durch die Veränderung der Enzymgeometrie, die die Bindung des Substrates mit sich bringt, könnte eine neue Kavität für den unkompetitiven Inhibitor geschaffen werden. Weiterhin spricht hierfür, dass dimere Verbindungen mit kleinen Substituenten eine bessere *In-Vitro*-Aktivität zeigen. Die großen Substituenten, die sich bei den monomeren Verbindungen noch als aktivitätssteigernd abzeichneten, führen bei dimeren Verbindungen zu einem Aktivitätsverlust.

In vitro erwiesen sich dimere Verbindungen gegen die Zelllinie *Trypanosoma brucei brucei* TC221 als sehr potent. Die Aktivität von Pentamidin ($IC_{50} = 5.3 \text{ nM}$) konnte mit Verbindung **F2** ($IC_{50} = 10 \text{ nM}$) annähernd erreicht werden. Die Selektivität ($SI_{F2} = 150$) ist jedoch weitaus geringer ($SI_{\text{Pentamidin}} = 7283$). Verbindungen mit neun Methyleinheiten als Linker sind generell effektiver als die Verbindungen mit Hexylkette. Die Aktivität korreliert hier mit der Fähigkeit der Substituenten, die Elektronendichte des aromatischen Systems zu erhöhen. Die beste Aktivität neben **C8** zeigt Verbindung **I15** mit einem stark elektronenschiebenden Methoxyrest in Position sieben ($IC_{50} = 0.12 \mu\text{M}$). Allerdings weisen diese Verbindungen auch eine relativ hohe Zytotoxizität gegen Makrophagen auf (**C8**: $IC_{50} = 1.8 \mu\text{M}$, **I15**: $IC_{50} = 1.7 \mu\text{M}$). Desweiteren wurde für die Bistacrine die Fähigkeit, die trypanosomale Cystein-Protease Rhodesain zu inhibieren, nachgewiesen. Die dimeren Verbindungen mit kürzerer Hexylkette erwiesen sich in diesem Fall geringfügig aktiver. Für **H2** und **H8** wurden einstellige mikromolare IC_{50} -Werte bestimmt, für **H6**, **I1**, **I9** und **I15** liegen diese im zweistelligen mikromolaren Bereich. Bemerkenswert ist, dass **H2** und vor allem auch **H8** bereits bei der Inhibition von Falcipain-2 sehr gute Aktivitäten zeigten. Diese Substanzen eignen sich demnach für die Inhibition von Cystein-Proteasen, was einen weiteren Ansatzpunkt für zukünftige Untersuchungen darstellt.

3.2.2.4 LogP-Werte

Die meisten Dimere besitzen eine große Zytotoxizität mit IC₅₀-Werten von < 10 µM. Bei Betrachtung der zugrunde liegenden Struktur kann man diesen Sachverhalt auf eine sehr hohe Lipophilie der Substanzen oder auf die basische, vinyloge Amidin-Gruppe zurückführen. Diese beiden Parameter, logP und pK_s, spielen für die Toxizität von Substanzen eine wichtige Rolle.¹¹⁰

Bei dem logP-Wert handelt es sich um den dekadischen Logarithmus des Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten. Die berechneten clogP-Werte liegen im Bereich von 7 - 15, was für eine sehr hohe Lipophilie der Substanzen spricht. Ist die Lipophilie hoch, steigt auch die Wahrscheinlichkeit, dass die Substanzen unspezifisch mit mehreren, auch ungewollten Targets interagieren (Polypharmakologie, Promiskuität) und dadurch Toxizität hervorrufen.¹¹¹ Des Weiteren sind viele Zellmembranen aus einer Lipiddoppelschicht aufgebaut, weshalb lipophile Substanzen diese Membranen gut durchdringen können. Sie können aber auch eingelagert werden und die Membran dadurch zerstören, was zum Zelltod und damit einhergehend zu Toxizität führt.

Einige logP-Werte sollten mittels einer HPLC-Methode (Methode 1, Kapitel 6.1.2.1) bestimmt werden. Da die Verbindungen zum Teil starke Basen sind (C5: pK_s-Wert = 9.48), wurden bei dieser Methode bei pH = 7.4 die logD-Werte erhalten. Der logP-Wert lässt sich aus der Formel

$$\log P = \log D - \log \left(\frac{1}{1 + 10^{(pK_s - pH)}} \right)$$

berechnen. Mangels Referenzsubstanzen mit entsprechend hohen logP-Werten für eine Kalibriergerade wurden die Ergebnisse extrapoliert. Die in Tabelle 34 dargestellten, extrapolierten Werte sind deshalb nicht validiert.

	logD _{extrapoliert}	clogP
H1	11.9	11.6
H3	10.9	12.2
H4	12.7	13.3
H5	13.8	12.2
H7	12.0	10.5
H9	12.9	11.6
I1	12.7	12.2
I6	13.5	15.9
I7	13.2	10.3

Tabelle 34: Extrapolierte und berechnete logP-Werte ausgewählter Substanzen

Wie durch die Berechnungen zu erwarten war, zeichnet sich die Substanzklasse der Bistacrine durch eine außergewöhnlich hohe Lipophilie ($\log D > 10$) aus, die nicht nur zu polypharmakologischen Wirkungen führt, sondern auch die Permeabilität und die Löslichkeit beeinflusst. Um die damit in Zusammenhang stehende orale Bioverfügbarkeit chemischer Verbindungen besser einschätzen zu können, stellten Lipinski *et al.* im Jahr 1997 die sog. *Lipinski's rule of five* auf.¹¹² Unter anderem wird dabei ein $\log P$ -Wert < 5 für eine gute orale Bioverfügbarkeit vorausgesetzt, was bei diesen Verbindungen bei Weitem übertroffen wird. Durch die Einführung des Thioharnstoff-Strukturelements in den Linker von Verbindung **J3** konnte die Lipophilie gesenkt werden ($\text{clogP} = 8.8$). Aber auch diese Substanz zeigt eine hohe Zytotoxizität gegenüber Makrophagen mit einem IC_{50} -Wert von $7.6 \mu\text{M}$.

In einer Studie von Kazius *et al.*¹¹³ konnte gezeigt werden, dass polyzyklische, planare Verbindungen eine hohe Tendenz zu Toxizität aufweisen. Diese meist lipophilen Verbindungen können durch π - π -Wechselwirkungen in die DNA-Doppelhelix interkalieren, wie es Waring¹¹⁴ bereits 1976 für dimere Acridinderivate, einer dem Tacrin sehr ähnlichen Verbindung, zeigen konnte (Abbildung 35). Obwohl das Tacrin-Grundgerüst durch den gesättigten Teil nicht vollständig planar ist, und dadurch der Interkalation entgegengewirkt wird, weisen Tacrinverbindungen eine große Toxizität auf.

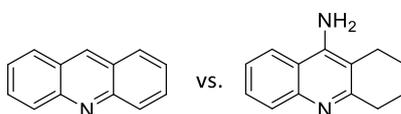


Abbildung 35: Acridin vs. Tacrin

In mehreren Publikationen konnte bewiesen werden, dass sich Acridinverbindungen auch zwischen zwei Basenpaare in die DNA, oft zwischen zwei Guanin-Cytosin-Basenpaare, einlagern.^{115,116} Dadurch wird die Transkription und die Replikation gestört, was eine kanzerogene bzw. mutagene Wirkung hervorruft. Wright *et al.*¹¹⁷ zeigten, dass dimere Acridinderivate, die über einen Amin-Linker in Position 9 miteinander verbunden sind, schlechter zwischen zwei Basenpaare eingelagert werden können, wenn diese Verbindungen Substituenten in Position 2, 3 und 6 tragen. Dennoch ist es nicht gelungen, durch Einführung voluminöser Substituenten wie etwa Propylreste an das Tacringrundgerüst, die Toxizität zu verringern.

3.2.2.5 pK_s-Werte

Neben der Lipophilie kann auch die Ionisierbarkeit, ausgedrückt durch den pK_s-Wert, zu einer Erhöhung der unspezifischen Wechselwirkungen führen.¹¹⁸ 95 % aller auf dem Markt erhältlichen Arzneistoffe enthalten ionisierbare Gruppen,¹¹⁹ wovon etwa 56 % mindestens eine basische, funktionelle Gruppe tragen. Basische Substanzen mit pK_s-Werten > 8 liegen bei physiologischem pH-Wert hauptsächlich positiv geladen vor und zeigen im Allgemeinen eine ausgeprägtere Promiskuität als neutrale bzw. zwitterionische Verbindungen.¹¹¹ Dennoch gibt es viele Arzneistoffe in der Therapie, deren pK_s-Werte > 8 liegen.^{110,120} Der pK_s-Wert von Verbindung **C5** wurde, wie in Kapitel 6.1.2.2 beschrieben, UV-Vis-spektroskopisch nach Celik *et al.*¹²¹ bestimmt. Bei dieser Methode werden nur sehr geringe Konzentrationen der Testsubstanzen benötigt. Dadurch lässt sich auch der Gehalt an organischem Lösungsmittel aus der Stammlösung minimieren (max. 2 %). Voraussetzung sind bekannte UV-Vis-Spektren der vollständig protonierten Form und der freien Base des Moleküls. Die Absorptionsspektren der gelösten Substanz werden bei bekannten pH-Werten aufgenommen. Trägt man zur Auswertung der erhaltenen Spektren die Absorption einer bestimmten Wellenlänge (meist ein Absorptionsmaximum oder -minimum der protonierten Form oder der freien Base) gegen den pH-Wert auf, ergibt sich eine sigmoidale Kurve, aus deren Wendepunkt sich der pK_s-Wert mittels nicht-linearer Regressionsanalyse berechnen lässt (Abbildung 36). Der pK_s-Wert von **C5** wurde nach dieser Methode bei 9.48 ± 0.05 anhand der Titrationskurven bei 300 nm, 336.5 nm und 350 nm gefunden.

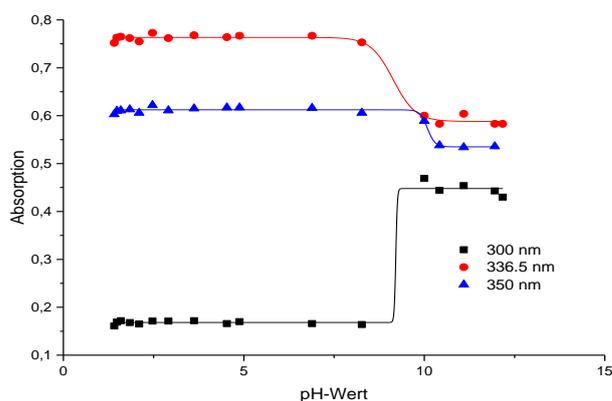


Abbildung 36: Absorption in Abhängigkeit des pH-Werts bei festen Wellenlängen

Mit diesem pK_s-Wert ist Verbindung **C5** als starke Base eingestuft. *In vivo* liegt **C5** größtenteils protoniert vor, was die Wasserlöslichkeit und Lipophilie stark beeinflusst. Die im Rahmen dieser Arbeit berechneten logP-Werte basieren jedoch auf der neutralen Form.

3.2.3 Ausblick

Durch den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten klassischen Ansatz der Wirkstofffindung konnten erste Leitstrukturen („Hits“) und deren Targets bzw. Wirkmechanismen identifiziert werden. Zukünftig können folgende Ansätze verfolgt werden:

3.2.3.1 Optimierung durch strukturbasiertes Wirkstoffdesign

Durch computergestützte Verfahren könnten die erhaltenen „Hits“ weiter optimiert werden. Ausgehend von der 3D-Struktur des Zielproteins, die in vielen Fällen durch Röntgenkristallographie zugänglich ist, werden durch Docking-Studien potenzielle Inhibitoren in eine Bindetasche eingepasst. Die anschließende Bewertung (Scoring) der Liganden erlaubt Rückschlüsse auf die Interaktion zwischen Inhibitor und Target. Daraus lassen sich strukturelle Eigenschaften des Inhibitors berechnen, die zu einer Verbesserung dieser Wechselwirkung führen sollten, was im Anschluss an die *In-silico*-Optimierung experimentell überprüft werden muss. Somit lassen sich Aktivität und Selektivität einer Substanz optimieren.

Die Substanzklasse der Bistacrine zeigt gute Hemmeigenschaften gegen die Cystein-Proteasen Falcipain-2 und Rhodesain. Auf weitere Proteasen anderer Klassen wurden die Verbindungen bisher nicht getestet.

Desweiteren sind die Hemmeigenschaften für Disulfidreduktasen und deren kinetische Auswertung nur für ausgewählte Verbindungen untersucht und müssen daher auf die Allgemeingültigkeit dieser Substanzklasse überprüft werden.

3.2.3.2 Herabsetzen der Zytotoxizität

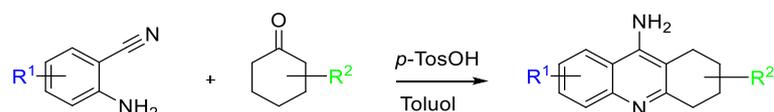
Die große Zytotoxizität der Bistacrine kann auf die hohe Lipophilie und die Basizität zurückgeführt werden. Beide Eigenschaften erhöhen die Wahrscheinlichkeit für polypharmakologische Wirkungen. Ein möglicher Lösungsansatz wäre, beispielsweise Carbonylgruppen in den Linker zwischen die beiden Tacrineinheiten einzuführen. Dadurch würde einerseits die Lipophilie herabgesetzt, andererseits ließe sich auch die Basizität durch den elektronenziehenden Effekt senken.

Dennoch ist es mit Verbindung **H8** gelungen, eine antiplasmodial wirksame Substanz mit akzeptablem Selektivitätsindex herzustellen, was zeigt, dass es mit der Tacrin-Grundstruktur möglich ist, untoxische und wirksame Verbindungen zu erhalten.

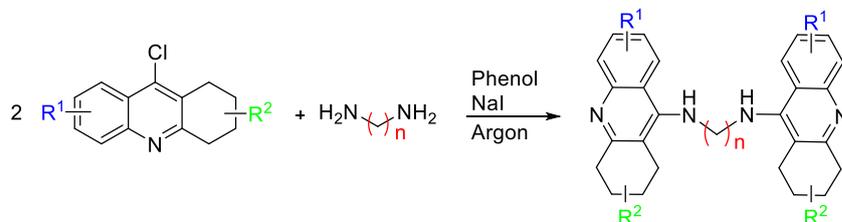
4 Zusammenfassung

Jährlich fordern Erkrankungen wie Malaria, Leishmaniose oder die Afrikanische Schlafkrankheit mehrere Millionen Todesopfer. Der Ursprung dieser Krankheiten liegt im tropischen Lebensraum der Vektoren, deren Ausbreitung durch hohe Bevölkerungsdichte, mangelnde hygienische Verhältnisse und Armut zusätzlich begünstigt werden. Die Resistenzbildung der Erreger auf bisherige Wirkstoffe und die hohen Kosten der Behandlungen stellen eine weitere Herausforderung dar. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, die gefundene Aktivität der Tacrin-Derivate gegen Protozoen zu verbessern und die Wirkmechanismen zu untersuchen.

Zuerst wurde eine Substanzbibliothek aus monomeren und dimeren Tacrin-Derivaten aufgebaut. Die Synthese der Monomeren erfolgte durch die Kondensation von 2-Aminobenzonitrilen und Cyclohexanon nach Niementowski³⁵.



Zur Dimerisierung wurden die entsprechenden 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridine mit Diaminoalkanen umgesetzt, da die Reaktion der synthetisierten Monomeren mit Dihalogalkanen zu Nebenreaktionen führte.

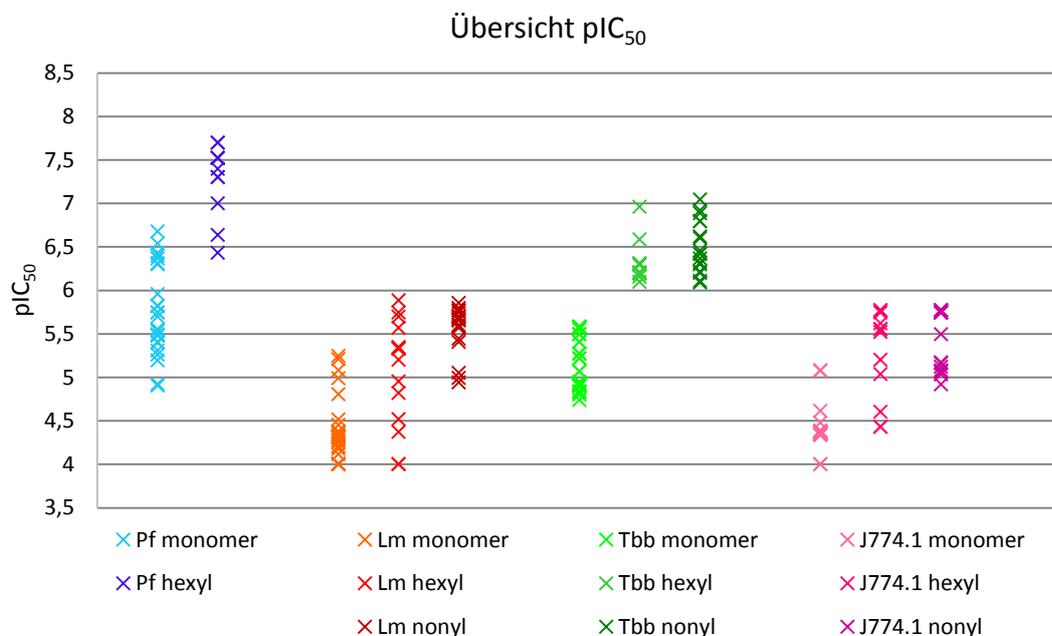


Um eine aussagekräftige Substanzbibliothek aufzubauen, wurden sowohl Substituenten im aromatischen Bereich (R^1) und im gesättigten Bereich (R^2) eingeführt, aber auch die Länge der Zwischenkette variiert (n). Alle Zielverbindungen wurden im Sonderforschungsbereich 630 („Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten“) auf ihre antiprotozoale Aktivität gegenüber *Plasmodium falciparum*, *Leishmania major* und *Trypanosoma brucei brucei*, und auf zytotoxische Eigenschaften gegen die murine Makrophagen-Zelllinie J774.1 getestet.

Auffallend war, dass die dimeren Verbindungen um jeweils etwa eine Zehnerpotenz wirksamer sind als die Monomeren. Bemerkenswert ist, dass aus den Ergebnissen der monomeren Verbindungen noch Struktur-Wirkungsbeziehungen abgeleitet werden konnten,

Zusammenfassung

während der Substitution bei dimeren Verbindungen eine untergeordnete Rolle zukam und die Aktivität hauptsächlich durch die Kettenlänge verändert werden konnte. Aus der folgenden Übersicht wird deutlich, dass Tacrin-Derivate generell schlechter wirksam sind als die dimeren Verbindungen mit Hexylkette, und diese wiederum geringere Aktivitäten als die Verbindungen mit Nonylkette zeigen.

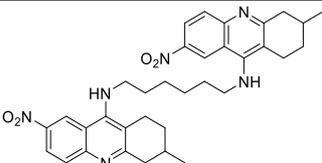


Im Folgenden werden die Einzelprojekte vorgestellt:

1.) *Plasmodium falciparum*

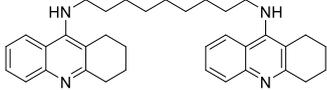
Aus den Ergebnissen der *In-vitro*-Experimente der Monomeren lässt sich ableiten, dass Substituenten mit einem +M-Effekt im aromatischen Bereich und ein mittelkettiger Alkylsubstituent in Position 2 am effektivsten sind. Für dimere Verbindungen mit einer Hexylkette wurde eine verbesserte *In-vitro*-Aktivität gegenüber den Monomeren gefunden, die im nanomolaren Bereich liegt und mit der Wirksamkeit von Chloroquin vergleichbar ist. Mit den aktivsten Substanzen wurden anschließend die Wirkmechanismen von bekannten, strukturell verwandten Substanzen überprüft. Dabei konnte die Inhibition der β -Hämatin-Bildung (Chloroquin) sowie die Inhibition der plasmodialen Disulfid-Reduktasen (Mepacrin) ausgeschlossen werden. Erste Screening-Untersuchungen an Falcipain-2 ließen diese Cystein-Protease als mögliches Target vermuten. Die Bestimmung der IC₅₀-Werte, die im Einklang mit den Ergebnissen aus den *In-vitro*-Experimenten standen, bestätigte diese Vermutung. Die Verbindung **H8** zeigte mit einem IC₅₀-Wert von 5.2 μ M eine sehr gute Hemmwirkung an

Falcipain-2. Auch im Vollzellassay zeigte sich diese Verbindung mit einem IC₅₀-Wert von 20 nM (Selektivitätsindex 1250) als potenter Wirkstoff gegen Plasmodien. Mit dieser Verbindung konnte eine Leitstruktur für weitere Optimierung gefunden werden.

Verbindung H8	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]	J774.1 IC ₅₀ [μM]	SI	Falcipain % Inhibition [I] = 20 μM	IC ₅₀ (FP-2) [μM]
	0.02	25.0	1250	56.7	5.2

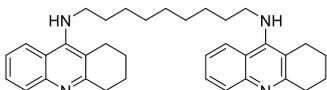
2.) *Leishmania major*

Für die monomeren Verbindungen zeichnet sich ab, dass Substituenten mit einem positiven mesomeren Effekt im aromatischen Bereich eine Aktivitätssteigerung *in vitro* herbeiführen, die nochmals durch Vergrößerung der Substituenten in Position 2 erhöht werden kann. Die beste Aktivität wurde bei Verbindung **A16** mit einem IC₅₀-Wert von 5.7 μM gefunden, die meisten monomeren Verbindungen liegen jedoch im zweistelligen mikromolaren Bereich. Bei Betrachtung der IC₅₀-Werte der dimeren Verbindungen fällt auf, dass die Aktivität auch hier weniger durch die Substituenten als durch die Kettenlänge gesteuert wird. Die Verbindungen mit einer Hexylkette liegen teilweise im einstelligen, teilweise im zweistelligen mikromolaren Bereich. Die entsprechenden dimeren Verbindungen mit einer Zwischenkette von neun Methyleneinheiten liegen alle im Bereich von 2 - 10 μM, wobei sich aus den Substitutionsmustern kein eindeutiger Trend abzeichnet. Obwohl dies auf unspezifische Wirkmechanismen hindeutet, wurde aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu dimeren Acridinderivaten die Hemmwirkung gegen die *Leishmania infantum* Trypanothion-Reduktase untersucht und zeigte eine Hemmung dieser Reduktase. Durch weitere kinetische Untersuchungen der potentesten Verbindung **C8** konnte diese als parabolisch-kompetitiver Inhibitor klassifiziert werden.

Verbindung C8	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	J774.1 IC ₅₀ [μM]	SI	<i>L</i> TryR IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]
	1.7	1.8	1.1	0.40 ± 0.05	78.8 parabolisch- kompetitiv

3.) *Trypanosoma brucei brucei* und *Trypanosoma cruzi*

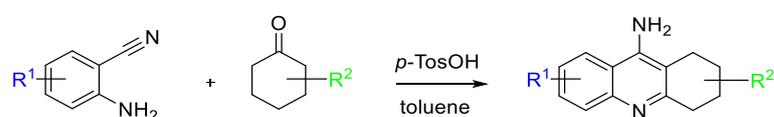
Für die Hemmung des Wachstums der Trypanosomen wurden in der Reihe der monomeren Verbindungen ein Propylsubstituent in Position 2 und ein Chlorsubstituent in Position 7 als geeignetes Substitutionsmuster identifiziert. Die IC₅₀-Werte der dimeren Verbindungen liegen im submikromolaren Bereich. Aber auch hier ist der Trend zu erkennen, dass die Substanzen mit der längeren Zwischenkette von neun Methylenheiten geringfügig aktiver sind als diejenigen mit einem Spacer von sechs Methylenheiten. Die potentesten Verbindungen sind allerdings die unsubstituierte Verbindung **C8** und **C9** mit IC₅₀-Werten von 130 nM bzw. 120 nM. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass auch hier die Substitution des Grundgerüsts weniger auf die Aktivität auswirkt als die Verlängerung des Linkers. Des Weiteren wurden die Hemmeigenschaften der dimeren Tacrinverbindungen an der trypanosomalen Cystein-Protease Rhodesain untersucht und die Aktivität durch niedrige mikromolare IC₅₀-Werte bestätigt. Weitere Untersuchungsergebnisse bezüglich des Hemmmechanismus liegen zu diesem Zeitpunkt nicht vor. Des Weiteren konnte Verbindung **C8** als äußerst potenter, kompetitiver Inhibitor der Trypanothion-Reduktase identifiziert werden. Bemerkenswert dabei ist, dass das humane Analogon zur Trypanothion-Reduktase, die Glutathion-Reduktase, nicht gehemmt wird.

Verbindung C8	<i>Tbb</i> IC ₅₀ [μM]	J774.1 IC ₅₀ [μM]	SI	TryR	
				<i>Tc</i> TryR	<i>Tb</i> TryR
	0.13 ± 0.02 (48 h)	1.8	13.8	K _i = 0.55 kompetitiv	K _i = 0.24 kompetitiv

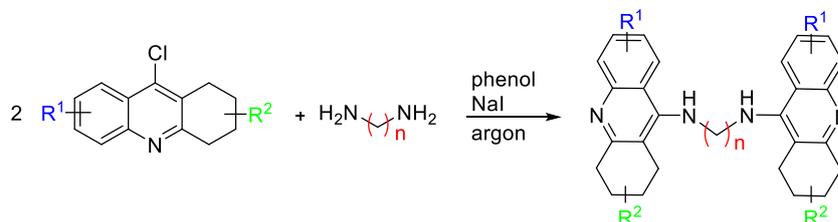
5 Summary

Diseases like malaria, leishmaniasis or African trypanosomiasis are responsible for millions of deaths annually. However, the origin of these diseases is found in the vector's tropical habitat, which expands due to high population density, poor hygienic conditions and poverty. Increasing drug resistance and high medical expenses are additional challenges. Aim of this project was to increase the activity of tacrine derivatives against protozoa and to examine the mode of action.

First, a compound library of monomeric and dimeric tacrine derivatives has been synthesized. Synthesis of monomeric congeners was achieved by condensation of 2-aminobenzonitriles and cyclohexanones according to Niementowski.³⁵

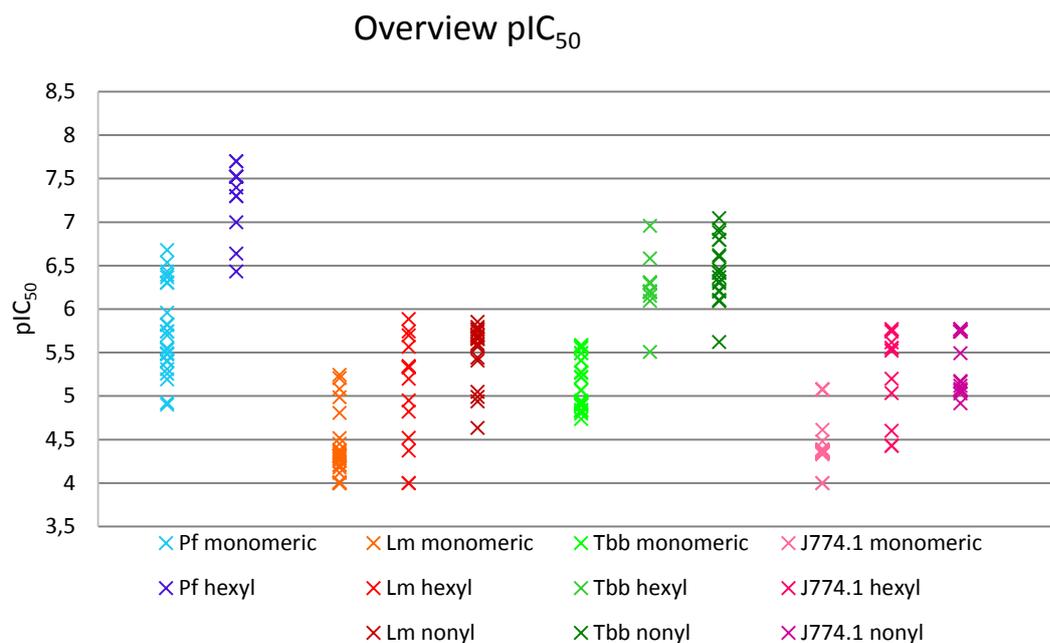


The dimerisation reaction started off from 9-chloro-1,2,3,4-tetrahydroacridines. These intermediates were coupled with various diaminoalkanes as tacrines used as starting material led to undesirable byproducts.



To derive structure-activity-relationship (SAR), variations at the aromatic moiety (R^1) and at the saturated ring were performed (R^2), additionally the linker length was modified (n). The compounds were evaluated for their antiprotozoic activity towards *Plasmodium falciparum*, *Leishmania major* and *Trypanosoma brucei brucei*, and their toxicity against J774.1 macrophages within the frame of the SFB 630 („Recognition, Preparation and Functional Analysis of Agents against Infectious Diseases“).

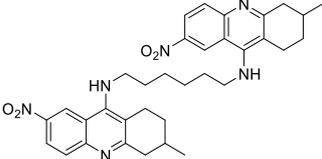
Conspicuously, the activity of dimeric derivatives was found to be one order of magnitude higher than for monomeric compounds. The analysis of the structure-activity-relationship revealed that the substitution pattern of dimeric compounds seemed to play a negligible role for the activity compared to the length of the linker. The following overview illustrates the lower activity of tacrine monomers compared to dimers with six-membered and nine-membered linkers.



The single projects will be discussed below:

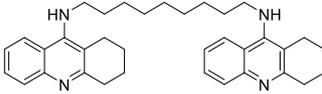
1) *Plasmodium falciparum*

The *in vitro* results indicate that substituents of the monomers with a positive mesomeric effect in the aromatic moiety and a propyl group in position 2 are most effective. For dimers, a tether length of nine methylene units resulted in enhanced *in vitro* activity in nanomolar range of concentration and similar to chloroquine. The most active compounds were evaluated for the mode of action of structural related compounds such as chloroquine and mepacrine. The inhibition of β -hemozoin-building (chloroquine) and inhibition of plasmodial disulfide-reductase (mepacrin) could be excluded. Results from first screenings of falcipain-2 inhibition suggest this cysteine protease as possible target. Determination of IC₅₀-values, consistent with *in vitro* results, confirmed this theory. Compound **H8** was proven to act as potent inhibitor of falcipain-2 with an IC₅₀-value of 5.2 μ M. Additionally, this compound is very active *in vitro*, which was affirmed by an IC₅₀-value of 20 nM (selectivity index 1250). Hence, **H8** could be identified as new lead structure for further optimization.

compound H8	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]	J774.1 IC ₅₀ [μM]	SI	Falcipain % inhibition [I] = 20 μM	IC ₅₀ (FP-2) [μM]
	0.02	25.0	1250	56.7	5.2

2) *Leishmania major*

Monomeric compounds bearing substituents with a positive mesomeric effect at the aromatic moiety show higher activity than unsubstituted tacrine. The activity could be further increased by additional alkyl group of medium length in position 2, similar to antiplasmodial activity of tacrine derivatives. The most active compound **A16** shows an IC₅₀-value of 5.7 μM, whereas the majority of tacrines have IC₅₀-values in the double-digit micromolar range. Regarding the dimeric compounds, activity is mainly controlled by the length of the tether, the substituents seem to have a minor influence on activity. Hexyl-linked dimers show low micromolar IC₅₀-values partly below 10 μM. However, all dimers with a linker of nine methylene units show higher activity (2 - 10 μM) independent of the tacrine substitution pattern. Inhibition of *Leishmania infantum* trypanothione reductase was evaluated because of the structural similarity to acridines and confirmed. Further kinetic experiments with the most active compound **C8** suggested a parabolic-competitive manner of inhibition.

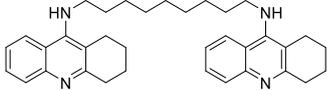
compound C8	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	J774.1 IC ₅₀ [μM]	SI	L/TryR IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]
	1.7	1.8	1.1	0.40 ± 0.05	78.8 parabolic- competitive

3) *Trypanosoma brucei brucei* and *Trypanosoma cruzi*

Regarding monomeric compounds, again a propyl substituent in position 2 and chlorine substitution in position 7 was identified to give optimal inhibition of trypanosomal growth. IC₅₀-values of the dimers were in the submicromolar range of concentration. Compounds with

Summary

a nine-membered linker are slightly more active than compounds with a six-membered linker. Unsubstituted compounds **C8** and **C9** are most active ($IC_{50} = 130$ nM and 120 nM, respectively) denoting that substitution pattern is less important than tether length for activity. Furthermore, inhibition of trypanosomal cysteine protease rhodesain was evaluated and proven by low micromolar IC_{50} -values. To date, the mode of inhibition is not known. However, **C8** acts as very potent, competitive inhibitor of trypanothione reductase, whereas its human analog, glutathione reductase, is not affected.

compound C8	<i>Tbb</i>	J774.1	SI	TryR	
	IC_{50} [μ M]	IC_{50} [μ M]		<i>Tc</i> TryR	<i>Tb</i> TryR
	0.13 ± 0.02 (48 h)	1.8	13.8	$K_i = 0.55$ competitive	$K_i = 0.24$ competitive

6 Experimentarteil

6.1 Allgemeine Angaben

6.1.1 Verwendete Geräte

Schmelzpunkte:

Schmelzpunktapparatur MPD350.BM 3.5, Fa. Sanyo Gallenkamp BV, Holland.

Alle angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

IR-Spektren:

Jasco FT-IR-Spektrometer 6100, Fa. Jasco GmbH, Gross-Umstadt, Deutschland.

Alle Spektren wurden mit einer Diamant-ATR-Einheit aufgenommen. Die Banden sind in cm^{-1} angegeben. Die Intensität der Absorptionsbanden ist gekennzeichnet durch: s = stark, m = mittel und w = schwach.

NMR-Spektren:

Bruker Kernresonanzspektrometer AV 400 (400.132 MHz), Fa. Bruker BioSpin MRI GmbH, Ettlingen, Deutschland.

Als interner Standard für ^1H -NMR-Spektren wurden die Mittelpunkte der Restsignale der deuterierten Lösungsmittel verwendet (CDCl_3 : 7.26 ppm, DMSO-d_6 : 2.50 ppm).

Als interner Standard für ^{13}C -NMR-Spektren wurden die Mittelpunkte der Restsignale der deuterierten Lösungsmittel verwendet (CDCl_3 : 77.16 ppm, DMSO-d_6 : 39.52 ppm).

Zur Beschreibung der Signalmultipizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: Singulett = s, Dublett = d, Dublett vom Dublett = dd, Dublett vom Dublett vom Dublett = ddd, Triplett = t, Dublett von Triplett = dt, Dublett von Triplett von Dublett = dtd, Triplett von Triplett = tt, Multiplett = m, breites Signal = br s.

Mikrowellen-System

Milestone *MLS*-rotaPREP, Fa. Milestone, Leutkirch, Deutschland.

Um die Absorptionsfähigkeit der Mikrowellenstrahlung bei apolaren Lösungsmitteln zu erhöhen, wurden Weflon[®]-Scheiben (PTFE mit 10 % Graphit) zugesetzt.

Analytische HPLC

Agilent HPLC series 1100, Fa. Agilent, Waldbronn, Deutschland.

Experimentalteil

Die Detektion erfolgte mittels Diodenarray-Detektor (DAD). Zur Auswertung der Messergebnisse wurde die Software "Chem-Station, Agilent" verwendet.

Die entwickelten Methoden sind in Kapitel 6.1.2.1 dargestellt.

Zentrifuge

Hettich EBA 12, Fa. Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland.

UV-Vis-Spektroskopie

UV-VIS Spektrophotometer Cary UV 50, Varian GmbH, Darmstadt, Deutschland.

Dünnschichtchromatographie

DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland.

DC-Fertigplatten SIL 625 UV₂₅₄, Fa. Macherey-Nagel, Düren, Deutschland.

Säulenchromatographie: Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm (70-320 mesh), Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland.

Chemikalien und Lösungsmittel

Alle Chemikalien und Lösungsmittel wurden von folgenden Firmen bezogen:

Acros Organics, Geel, Belgien.

Sigma-Aldrich, Deisenhofen, Deutschland.

VWR International, Darmstadt, Deutschland.

Für die Synthesen wurde ausschließlich demineralisiertes Wasser verwendet.

Für den HPLC-Gebrauch wurde Wasser durch eine Milli-Q-Anlage der Fa. Merck-Millipore GmbH, Schwalbach am Taunus, Deutschland, gereinigt und deionisiert. Desweiteren wurde Methanol (LiChrosolv®, HPLC gradient grade, Fa. Merck) verwendet.

Software

Die Analyse der Daten mittels nichtlinearer Regression wurde mit der Software Origin®Pro 2015G durchgeführt.

6.1.2 Methoden

6.1.2.1 Entwickelte HPLC-Methoden

Zur Reinheitsbestimmung und zur Bestimmung der logD-Werte mittels HPLC wurden folgende Methoden entwickelt:

Als Eluenten dienen Phosphat-Puffer (25 mM, pH = 7.4, **A**) (10 mM, pH 7.4, **B**), 0.1 % Ameisensäure in H₂O (**C**), Methanol (**D**) und Acetonitril (**E**). Folgende Trennsäulen wurden verwendet:

C18: Eurospher 100-5-C18 (150 x 4.6 mm) Säule mit Vorsäule, Fa. Knauer, Berlin.

C4: Beta Basic 4 (250 x 4.6 mm), Fa. Thermo Scientific, Braunschweig.

Die Zusammensetzung der Fließmittel und die Messparameter sind in Tabelle 35 wiedergegeben.

Methode	Elution	Säule	Flussrate [ml/min]	Detektion [nm]	Injektionsvolumen [μl]	Laufzeit [min]	Messtemperatur [°C]
1	Isokratisch A : D 30:70	C18	1.5	242	10	60	30
2	Gradient A : D 0 - 5 min: 30:70 5 - 8 min: 5:95 8 - 30 min: 5:95	C18	1.5	245	20	30	30
3	Isokratisch B:D = 30/70	C4	1.5	245	20	50	30
4	Isokratisch B : E = 30/70	C4	1.0	254	20	35	30
5	Isokratisch C:E = 50/50	C18	0.35	254	10	30	20

Tabelle 35: HPLC-Methoden zur Reinheitsbestimmung

6.1.2.2 pK_s-Bestimmung von C5 durch UV-Vis-Spektroskopie

Die Bestimmung des pK_s-Wert von Verbindung **C5** wurde nach Celik *et al.*¹²¹ UV-VIS-spektroskopisch durchgeführt. Es wurde eine 1.48 mM Stammlösung der Verbindung in DMSO hergestellt. 30 μl davon wurden mit unterschiedlichen Volumina 0.1 N HCl-Lösung bzw. 0.1 N NaOH-Lösung und Millipore-Wasser zu einer Endkonzentration von 29.6 μM bei einem Gesamtvolumen von 1.5 ml verdünnt. Die pH-Werte dieser Lösungen wurden bestimmt und anschließend wurden UV-VIS-Spektren aufgenommen. Die Absorption bei festen

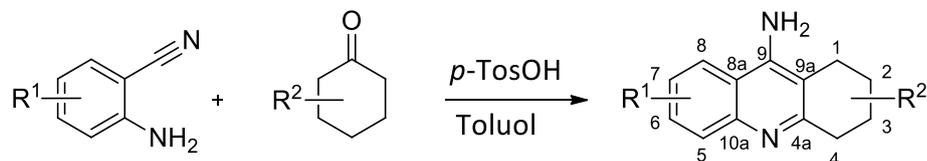
Wellenlängen wurde gegen die pH-Werte aufgetragen und der pK_s -Wert durch Wendepunktbestimmung der erhaltenen Geraden mit Origin bestimmt.

6.1.2.3 Bestimmung der Inhibition der β -Hämatin-Bildung⁶⁴

Zunächst wurde eine 168 mM Stammlösung der Inhibitoren in Methanol, eine 1.68 mM Stammlösung Hämin in 0.1 M NaOH, ein 12.9 M Acetat-Puffer (pH 5.0), eine Lösung aus 5% (v/v) Pyridin in 200 mM HEPES-Puffer (pH 8.2) und eine Lösung aus 5% (v/v) Pyridin in 20 mM HEPES-Puffer (pH 7.5) hergestellt. Die Inhibitor-Stammlösung wurde seriell verdünnt, sodass die Endkonzentrationen an Wirkstoff zwischen 0 - 10 Äquiv. in Bezug auf die Endkonzentration an Hämatin betragen (16.8 mM - 168 mM). In je ein 1.5 ml Eppendorf®-Mikroreaktionsgefäß wurden 2.02 μ l der Inhibitorlösungen bzw Methanol vorgelegt. Dazu wurden jeweils 20.2 μ l (33.9 nmol) der Hämin-Stammlösung und zur Neutralisation der NaOH-Lösung 2.02 μ l 1M HCl-Lösung gegeben. Nach gutem Durchmischen wurden 11.74 μ l des auf 60 °C vorgewärmten Acetat-Puffers zugegeben und die Reaktionsgefäße für 60 min bei 60 °C in einem Trockenschrank aufbewahrt. Zur Beendigung der Hämatin-Bildung wurden je 900 μ l der Pyridin-HEPES-Lösung (200 mM) zugegeben. Nach gutem Durchmischen wurden die Reaktionsgefäße bei 14000 rpm für 15 min zentrifugiert. 800 μ l des Überstands wurden mit 1100 μ l der 20 mM HEPES-Pyridin-Lösung in einer Einmalküvette vermengt und die Absorption bei 405 nm gemessen.

6.2 Synthesevorschriften

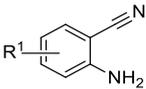
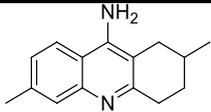
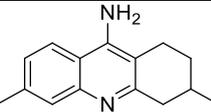
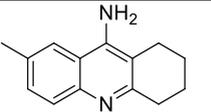
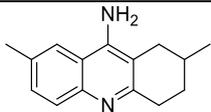
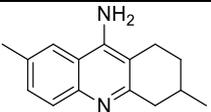
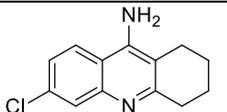
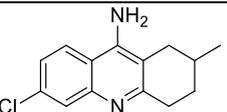
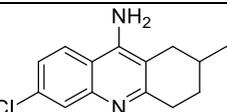
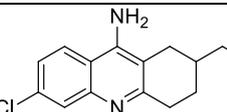
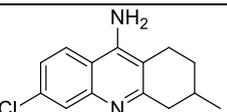
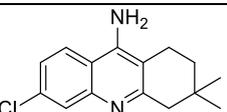
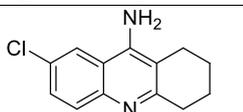
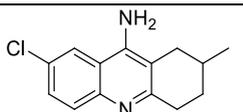
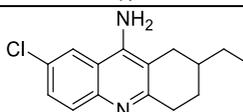
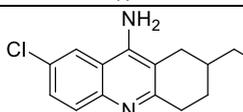
6.2.1 Synthese der 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-Derivate



In Anlehnung an Lee³⁶ wurde 2.00 mmol entsprechend substituiertes 2-Aminobenzonitril, 2.40 mmol des Cyclohexanon-Derivats und 69 mg (0.34 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol suspendiert und am Wasserabscheider 14 - 192 h unter Rückfluss erhitzt (Tabelle 36). Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Essigsäureethylester aufgenommen. Der Ansatz wurde mit 2 M KOH-Lösung bei Raumtemperatur gerührt, bis sich der Rückstand vollständig gelöst hat. Anschließend wurde die org. Phase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert und über Phosphorpentoxid getrocknet. Die Ansatzmengen und Reaktionsdauern sind der folgenden Tabelle 36 zu entnehmen.

	Produkt			Reaktionsdauer [h]
A1		R ¹ = H 236 mg	R ² = H 236 mg	30
A2		R ¹ = H 236 mg	R ² = 4-Methyl 269 mg	72
A3		R ¹ = H 236 mg	R ² = 4-Ethyl 303 mg	48
A4		R ¹ = H 236 mg	R ² = 4-Propyl 337 mg	96
A5		R ¹ = H 236 mg	R ² = 3-Methyl 269 mg	72
A6		R ¹ = H 236 mg	R ² = 3,3-Dimethyl 303 mg	14
A7		R ¹ = 4-Methyl 264 mg	R ² = H 236 mg	48

Experimentarteil

	Produkt			Reaktionsdauer [h]
A8		R ¹ = 4-Methyl 264 mg	R ² = 4-Methyl 269 mg	72
A9		R ¹ = 4-Methyl 264 mg	R ² = 3-Methyl 269 mg	48
A10		R ¹ = 5-Methyl 264 mg	R ² = H 236 mg	72
A11		R ¹ = 5-Methyl 264 mg	R ² = 4-Methyl 269 mg	122
A12		R ¹ = 5-Methyl 264 mg	R ² = 3-Methyl 269 mg	48
A13		R ¹ = 4-Chlor 305 mg	R ² = H 236 mg	192
A14		R ¹ = 4-Chlor 305 mg	R ² = 4-Methyl 269 mg	144
A15		R ¹ = 4-Chlor 305 mg	R ² = 4-Ethyl 303 mg	48
A16		R ¹ = 4-Chlor 305 mg	R ² = 4-Propyl 337 mg	168
A17		R ¹ = 4-Chlor 305 mg	R ² = 3-Methyl 269 mg	48
A18		R ¹ = 4-Chlor 305 mg	R ² = 3,3-Dimethyl 303 mg	48
A19		R ¹ = 5-Chlor 305 mg	R ² = H 236 mg	192
A20		R ¹ = 5-Chlor 305 mg	R ² = 4-Methyl 269 mg	96
A21		R ¹ = 5-Chlor 305 mg	R ² = 4-Ethyl 303 mg	48
A22		R ¹ = 5-Chlor 305 mg	R ² = 4-Propyl 337 mg	72

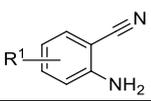
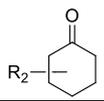
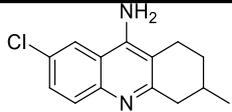
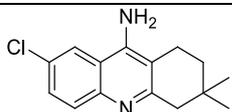
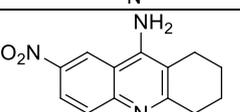
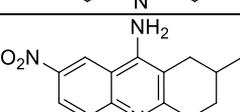
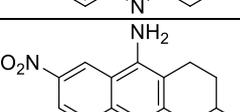
	Produkt			Reaktionsdauer [h]
A23		R ¹ = 5-Chlor 305 mg	R ² = 3-Methyl 269 mg	192
A24		R ¹ = 5-Chlor 305 mg	R ² = 3,3-Dimethyl 303 mg	96
A25		R ¹ = 5-Nitro 326 mg	R ² = H 236 mg	24
A26		R ¹ = 5-Nitro 326 mg	R ² = 4-Methyl 269 mg	24
A27		R ¹ = 5-Nitro 326 mg	R ² = 3-Methyl 269 mg	48

 Tabelle 36: Ansatzgröße und Reaktionszeiten der Verbindungen **A1** - **A27**

6.2.1.1 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin (**A1**)

Aussehen: beiger Feststoff

Summenformel: C₁₃H₁₄N₂

Molekülgewicht: 198.3 g/mol

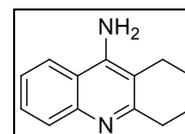
Ausbeute: 267 mg (1.35 mmol / 68 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.51 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:3)

Schmelzpunkt: 178 - 179 °C (Lit.: 178 - 180 °C)¹²²

Reinheit: >99.9 % (Methode 1)

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹²²

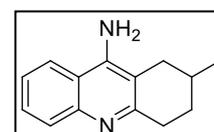

A1

6.2.1.2 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin (**A2**)

Aussehen: gelblicher Feststoff

Summenformel: C₁₄H₁₆N₂

Molekülgewicht: 212.3 g/mol


A2

Experimentalteil

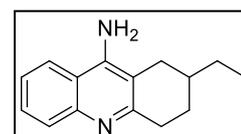
Ausbeute: 139 mg (0.66 mmol / 33%)
Reaktionskontrolle: $R_f = 0.37$ (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 6:1$)
Schmelzpunkt: 211 - 212 °C
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3484 (w), 3332 (w), 3182 (m), 2925 (m), 1661 (m), 1617 (s), 1559 (s), 1498 (s), 1423 (m), 1369 (s), 1257 (m), 1023 (w), 759 (s).
Reinheit: 99.3 % (Methode 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 7.88 (1H, d, $^3J = 8.4$, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.69 (1H, d, $^3J = 8.3$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.55 (1H, dd, $^3J = 8.4$, 6.9, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.35 (1H, dd, $^3J = 8.3$, 6.9, $\text{C}^7\text{-H}$), 4.68 (2H, br s, NH_2), 3.11 (1H, ddd, $^2J = 7.5$, $^3J = 5.3$, 3.2, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 3.02 (1H, ddd, $^2J = 17.5$, $^3J = 11.8$, 5.4, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.70 (1H, dd, $^2J = 15.5$, $^3J = 5.2$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 2.16 (1H, dd, $^2J = 15.5$, $^3J = 10.4$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 1.99 (2H, m, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^3\text{-H}_2$), 1.53 (1H, dtd, $^2J = 13.3$, $^3J = 11.8$, 5.3, $\text{C}^3\text{-H}_2$), 1.17 (3H, d, $^3J = 6.4$, $\text{C}^2\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 158.4 (C^{4a}), 146.6 (C^{10a}), 146.4 (C^9), 128.9 (C^5), 128.6 (C^6), 124.0 (C^7), 119.8 (C^8), 117.2 (C^{8a}), 110.3 (C^{9a}), 33.9 (C^4), 32.6 (C^1), 31.2 (C^3), 29.2 (C^2), 22.2 ($\text{C}^2\text{-CH}_3$).

6.2.1.3 9-Amino-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin (A3)

Aussehen: hellgelber Feststoff
Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2$
Molekülgewicht: 226.3 g/mol
Ausbeute: 290 mg (1.28 mmol / 64 %)
Reaktionskontrolle: $R_f = 0.42$ (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 6:1$)
Schmelzpunkt: 186 - 187 °C
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3494 (w), 3294 (w), 3174 (m), 2923 (m), 1630 (s), 1577 (s), 1561 (s), 1497 (s), 1376 (m), 1273 (m), 747 (s).
Reinheit: 99.8 % (Methode 1)



A3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 7.90 (1H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 0.9$, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.70 (1H, dd, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.0$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.56 (1H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.8, $^4J = 1.0$, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.36 (1H, ddd, $^3J = 8.3$, 6.8, $^4J = 0.9$, $\text{C}^7\text{-H}$), 4.71 (2H, br s, NH_2), 3.13 (1H, ddd, $^2J = 17.5$, $^3J = 5.0$, 3.4, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 3.00 (1H, ddd, $^2J = 17.5$,

$^3J = 11.9, 5.5, C^4-H_2$), 2.74 (1H, dd, $^2J = 15.7, ^3J = 5.5, C^1-H_2$), 2.18 (1H, dd, $^2J = 15.7, ^3J = 10.4, C^1-H_2$), 2.09 (1H, m, C^3-H_2), 1.77 (1H, m, C^2-H), 1.51 (3H, m, $C^3-H_2, C^2-CH_2-CH_3$), 1.04 (3H, t, $^3J = 7.4, C^2-CH_2-CH_3$).

^{13}C -NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 158.6 (C^{4a}), 146.6 (C^{10a}), 146.5 (C⁹), 128.8 (C⁵), 128.7 (C⁶), 124.0 (C⁷), 119.7 (C⁸), 117.2 (C^{8a}), 110.3 (C^{9a}), 35.9 (C²), 33.8 (C⁴), 30.5 (C¹), 29.5 (C²-CH₂-CH₃), 28.7 (C³), 11.7 (C²-CH₂-CH₃).

6.2.1.4 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin (A4)

Aussehen: gelblich-weißer Feststoff

Summenformel: C₁₆H₂₀N₂

Molekülgewicht: 240.3 g/mol

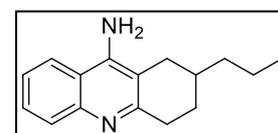
Ausbeute: 193 mg (0.80 mmol / 40 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.44 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 6:1)

Schmelzpunkt: 186 - 187 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3493 (w), 3301 (w), 3050 (w), 2926 (w), 1636 (m), 1574 (s), 1562 (s), 1497 (s), 1424 (s), 1377 (m), 1227 (m), 1011 (w), 753 (s).

Reinheit: 98.5 % (Methode 1)



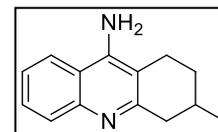
A4

1H -NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 7.89 (1H, d, $^3J = 8.4, C^5-H$), 7.69 (1H, dd, $^3J = 8.3, ^4J = 1.0, C^8-H$), 7.56 (1H, ddd, $^3J = 8.4, 6.8, ^4J = 1.0, C^6-H$), 7.36 (1H, dd, $^3J = 8.3, 6.8, ^4J = 1.1, C^7-H$), 4.69 (2H, br s, NH₂), 3.11 (1H, ddd, $^2J = 17.4, ^3J = 5.0, 3.4, C^4-H_2$), 3.00 (1H, ddd, $^2J = 17.4, ^3J = 11.8, 5.5, C^4-H_2$), 2.73 (1H, ddd, $^2J = 15.8, ^3J = 5.5, ^4J = 1.3, C^1-H_2$), 2.17 (1H, dd, $^2J = 15.8, ^3J = 10.2, C^1-H_2$), 2.07 (1H, m, C^3-H_2), 1.87 (1H, m, C^2-H), 1.48 (5H, m, $C^3-H_2, C^2-CH_2-CH_2-CH_3$), 0.97 (3H, t, $^3J = 6.8, C^2-CH_2-CH_2-CH_3$).

^{13}C -NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 158.7 (C^{4a}), 146.6 (C^{10a}), 146.5 (C⁹), 128.9 (C⁵), 128.6 (C⁶), 124.0 (C⁷), 119.7 (C⁸), 117.2 (C^{8a}), 110.3 (C^{9a}), 39.1 (C²-CH₂-CH₂-CH₃), 33.9 (C⁴), 31.0 (C²), 30.8 (C¹), 29.1 (C³), 20.3 (C²-CH₂-CH₂-CH₃), 14.5 (C²-CH₂-CH₂-CH₃).

6.2.1.5 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylacridin (A5)

Aussehen:	beiger Feststoff
Summenformel:	$C_{14}H_{16}N_2$
Molekülgewicht:	212.3 g/mol
Ausbeute:	251 mg (1.18 mmol / 59 %) (Lit.: 86 %)
Reaktionskontrolle:	$R_f = 0.41$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 6:1$)
Schmelzpunkt:	198 - 199 °C (Lit.: 198 °C) ¹²³
Reinheit:	99.1 % (Methode 1)

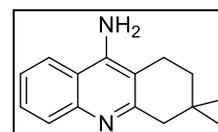


A5

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹²³

6.2.1.6 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethylacridin (A6)

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	$C_{15}H_{18}N_2$
Molekülgewicht:	226.3 g/mol
Ausbeute:	259 mg (1.14 mmol / 57 %)
Reaktionskontrolle:	$R_f = 0.42$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 6:1$)
Schmelzpunkt:	274 - 275 °C
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]:	3479 (w), 3302 (w), 3048 (w), 2953 (w), 1645 (m), 1611 (m), 1561 (s), 1499 (s), 1437 (s), 1372 (m), 1276 (m), 1014 (m), 754 (s).
Reinheit:	98.8 % (Methode 1)

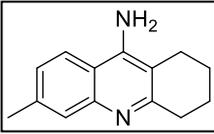


A6

¹H-NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.90 (1H, d, $^3J = 8.4$, C⁵-H), 7.70 (1H, dd, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.0$, C⁸-H), 7.57 (1H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.9, $^4J = 1.0$, C⁶-H), 7.38 (1H, ddd, $^3J = 8.2$, 6.9, $^4J = 1.2$, C⁷-H), 4.65 (2H, br s, NH₂), 2.82 (2H, s, C⁴-H₂), 2.64 (2H, t, $^3J = 6.8$, C¹-H₂), 1.75 (2H, t, $^3J = 6.8$, C²-H₂), 1.05 (6H, s, C³-(CH₃)₂).

¹³C-NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 158.3 (C^{4a}), 147.0 (C^{10a}), 146.3 (C⁹), 129.1 (C⁵), 128.6 (C⁶), 124.1 (C⁷), 119.7 (C⁸), 117.3 (C^{8a}), 109.2 (C^{9a}), 47.8 (C⁴), 35.3 (C²), 30.1 (C³), 28.0 (C³-(CH₃)₂), 21.5 (C¹).

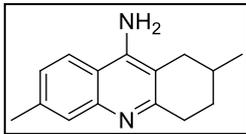
6.2.1.7 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-methylacridin (A7)

Aussehen:	weißlich-gelber Feststoff	
Summenformel:	C ₁₄ H ₁₆ N ₂	
Molekulgewicht:	212.3 g/mol	
Ausbeute:	201 mg (0.95 mmol / 47 %) (Lit.: 30 %)	
Reaktionskontrolle:	R _f = 0.45 (Kieselgel, CHCl ₃ /MeOH = 6:1)	
Schmelzpunkt:	237 - 238 °C (Lit.: 220 - 222 °C) ¹²⁴	
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]:	3470 (w), 3312 (w), 3176 (w), 2940 (m), 1646 (s), 1597 (m), 1559 (s), 1497 (s), 1436 (s), 1372 (m), 1306 (m), 1039 (m), 764 (s).	
Reinheit:	99.5 % (Methode 1)	

A7

Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹²⁴

6.2.1.8 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-dimethylacridin (A8)

Aussehen:	hellgelber Feststoff	
Summenformel:	C ₁₅ H ₁₈ N ₂	
Molekulgewicht:	226.3 g/mol	
Ausbeute:	308 mg (1.36 mmol / 58 %)	
Reaktionskontrolle:	R _f = 0.44 (Kieselgel, CHCl ₃ /MeOH = 6:1)	
Schmelzpunkt:	255 - 256 °C	
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]:	3478 (w), 3305 (w), 3098 (w), 2920 (w), 1646 (s), 1577 (m), 1560 (s), 1498 (m), 1437 (s), 1371 (m), 1256 (m), 817 (s), 767 (s).	
Reinheit:	99.5 % (Methode 1)	

A8

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.67 (1H, s, C⁵-H), 7.58 (1H, d, ³*J* = 8.5, C⁸-H), 7.19 (1H, dd, ³*J* = 8.5, ⁴*J* = 1.4, C⁷-H), 4.63 (2H, br s, NH₂), 3.09 (1H, ddd, ²*J* = 17.4, ³*J* = 5.3, 3.2, C⁴-H₂), 3.00 (1H, ddd, ²*J* = 17.4, ³*J* = 11.8, 5.4, C⁴-H₂), 2.70 (1H, ddd, ²*J* = 15.4, ³*J* = 5.3, ⁴*J* = 1.3, C¹-H₂), 2.49 (3H, s, C⁶-CH₃), 2.16 (1H, dd, ²*J* = 15.4, ³*J* = 10.4, C¹-H₂), 2.00 (2H, m, C²-H, C³-H₂), 1.53 (1H, dtd, ²*J* = 13.3, ³*J* = 11.8, 5.3, C³-H₂), 1.17 (3H, d, ³*J* = 6.4, C²-CH₃).

Experimentalteil

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 158.3 (C^{4a}), 146.8 (C⁹), 146.4 (C^{10a}), 138.7 (C⁶), 128.0 (C⁵), 126.2 (C⁷), 119.5 (C⁸), 115.1 (C^{8a}), 109.7 (C^{9a}), 33.8 (C⁴), 32.5 (C¹), 31.2 (C³), 29.2 (C²), 22.3 (C²-CH₃), 21.8 (C⁶-CH₃).

6.2.1.9 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-3,6-dimethylacridin (A9)

Aussehen: beiger Feststoff erhalten.

Summenformel: C₁₅H₁₈N₂

Molekülgewicht: 226.3 g/mol

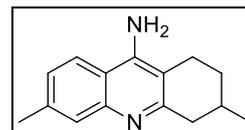
Ausbeute: 308 mg (1.36 mmol / 58 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.43 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 6:1)

Schmelzpunkt: 234 - 235 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3474 (w), 3309 (w), 3132 (w), 2922 (w), 1639 (s), 1595 (s), 1559 (m), 1498 (m), 1456 (m), 1373 (m), 1270 (m), 1035 (m), 765 (s).

Reinheit: 99.5 % (Methode 1)



A9

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm], J [Hz]): 8.07 (1H, d, ³J = 8.7, C⁸-H), 7.51 (1H, s, C²-H), 7.37 (1H, d, ³J = 8.7, ⁴J = 1.3, C⁷-H), 2.99 (1H, ddd, ²J = 17.1, ³J = 4.7, ⁴J = 1.6, C⁴-H₂), 2.73 (1H, ddd, ²J = 16.3, ³J = 5.9, 3.2, C¹-H₂), 2.58 (2H, m, C¹-H, C⁴-H₂), 2.52 (3H, s, C⁶-CH₃), 2.11 (1H, m, C²-H₂), 1.99 (1H, m, C³-H), 1.52 (1H, dtd, ²J = 12.9, ³J = 10.8, 6.0, C²-H₂), 1.15 (3H, d, ³J = 6.6, C³-CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]): 154.7 (C^{4a}), 143.6 (C⁹), 142.5 (C^{10a}), 128.0 (C⁷), 123.2 (C⁸), 122.0 (C⁵), 120.1 (C⁶), 115.2 (C^{8a}), 109.9 (C^{9a}), 39.2 (C⁴), 31.2 (C²), 29.4 (C³), 23.8 (C¹), 21.7 (C⁷-CH₃), 21.6 (C³-CH₃).

6.2.1.10 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-7-methylacridin (A10)

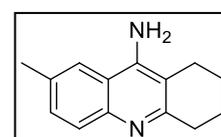
Aussehen: orange-gelber Feststoff erhalten.

Summenformel: C₁₄H₁₆N₂

Molekülgewicht: 212.3 g/mol

Ausbeute: 132 mg (0.66 mmol / 31 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.37 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 6:1)



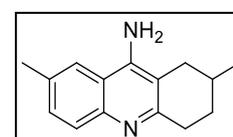
A10

Schmelzpunkt: 229 - 230 °C (Lit.: 223 - 225 °C)¹²⁴
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3469 (w), 3299 (w), 3099 (w), 2935 (w), 1645 (s), 1563 (s), 1506 (s), 1447 (m), 1375 (m), 1167 (m), 977 (w), 816 (s), 753 (m).
 Reinheit: 99.7 % (Methode 1)

Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹²⁴

6.2.1.11 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-dimethylacridin (A11)

Aussehen: gelber Feststoff
 Summenformel: C₁₅H₁₈N₂
 Molekülgewicht: 226.3 g/mol
 Ausbeute: 211 mg (0.93 mmol / 47 %)
 Reaktionskontrolle: R_f = 0.44 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 6:1)
 Schmelzpunkt: 240 - 241 °C
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3477 (w), 3302 (w), 3099 (w), 2918 (w), 1645 (s), 1561 (s), 1501 (m), 1437 (s), 1373 (m), 1256 (m), 1039 (m), 822 (s).
 Reinheit: 99.7 % (Methode 1)



A11

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.79 (1H, d, ³*J* = 8.6, C⁵-H), 7.44 (1H, br s, C⁸-H), 7.39 (1H, dd, ³*J* = 8.6, ⁴*J* = 1.6, C⁶-H), 4.58 (2H, br s, NH₂), 3.09 (1H, ddd, ²*J* = 17.4, ³*J* = 5.3, 3.2, C⁴-H₂), 3.01 (1H, ddd, ²*J* = 17.4, ³*J* = 11.7, 5.3, C⁴-H₂), 2.72 (1H, ddd, ²*J* = 15.6, ³*J* = 5.3, ⁴*J* = 1.5, C¹-H₂), 2.50 (3H, s, C⁷-CH₃), 2.17 (1H, dd, ²*J* = 15.6, ³*J* = 10.3, C¹-H₂), 2.00 (2H, m, C²-H, C³-H₂), 1.53 (1H, dtd, ²*J* = 13.3, ³*J* = 11.7, 5.3, C³-H₂), 1.17 (3H, d, ³*J* = 6.4, C²-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 157.5 (C^{4a}), 145.8 (C⁹), 145.2 (C^{10a}), 133.6 (C⁷), 130.8 (C⁶), 128.8 (C⁵), 118.8 (C⁸), 117.1 (C^{8a}), 110.4 (C^{9a}), 33.8 (C⁴), 32.7 (C¹), 31.3 (C³), 29.3 (C²), 22.3 (C²-CH₃), 21.9 (C⁶-CH₃).

6.2.1.12 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-3,7-dimethylacridin (A12)

Aussehen: orange-gelber Feststoff

Summenformel: $C_{15}H_{18}N_2$

Molekülgewicht: 226.3 g/mol

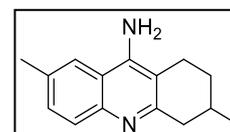
Ausbeute: 134 mg (0.59 mmol / 30 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.44$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 6:1$)

Schmelzpunkt: 196 - 197 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3456 (w), 3316 (w), 3150 (w), 2924 (w), 1645 (s), 1563 (s), 1502 (m), 1445 (m), 1371 (m), 1263 (w), 1026 (w), 818 (s).

Reinheit: 99.6 % (Methode 1)



A12

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.79 (1H, d, $^3J = 8.6$, C^5 -H), 7.44 (1H, br s, C^8 -H), 7.39 (1H, dd, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.7$, C^6 -H), 4.58 (2H, br s, NH_2), 3.08 (1H, ddd, $^2J = 17.0$, $^3J = 4.5$, 2.0, C^4 -H₂), 2.70 (1H, ddd, $^2J = 15.9$, $^3J = 6.3$, 3.2, C^1 -H₂), 2.62 (2H, m, C^1 -H, C^4 -H₂), 2.50 (3H, s, C^7 -CH₃), 2.01 (2H, m, C^2 -H₂, C^3 -H), 1.52 (1H, dtd, $^2J = 12.7$, $^3J = 10.7$, 6.3, C^2 -H₂), 1.12 (3H, d, $^3J = 6.6$, C^3 -CH₃).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 157.6 (C^{4a}), 145.8 (C^9), 145.3 (C^{10a}), 133.7 (C^7), 130.8 (C^8), 128.8 (C^5), 118.7 (C^6), 117.2 (C^{8a}), 110.1 (C^{9a}), 42.5 (C^4), 30.9 (C^2), 29.1 (C^3), 23.6 (C^1), 21.9 (C^7 -CH₃), 21.7 (C^3 -CH₃).

6.2.1.13 9-Amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (A13)

Aussehen: brauner Feststoff

Summenformel: $C_{13}H_{13}N_2Cl$

Molekülgewicht: 232.7 g/mol

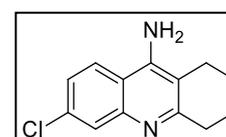
Ausbeute: 267 mg (1.15 mmol / 57 %) (Lit.: 50 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.39$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 6:1$)

Schmelzpunkt: 270 - 271 °C (Lit.: 296 - 298 °C)¹²⁴

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3464 (w), 3309 (w), 3055 (w), 2930 (w), 1652 (s), 1607 (s), 1558 (s), 1487 (s), 1433 (s), 1372 (s), 1268 (m), 1076 (m), 938 (s), 728 (s).

Reinheit: 99.5 % (Methode 1)



A13

Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹²⁴

6.2.1.14 9-Amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin (A14)

Aussehen: gelber Feststoff

 Summenformel: $C_{14}H_{15}N_2Cl$

Molekülgewicht: 246.7 g/mol

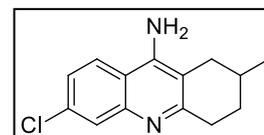
Ausbeute: 288 mg (1.17 mmol / 58 %)

 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.48$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 6:1$)

Schmelzpunkt: 280 - 281 °C

 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3467 (m), 3310 (w), 3057 (w), 2920 (m), 1653 (s), 1608 (s), 1558 (s), 1487 (s), 1434 (s), 1303 (m), 1256 (m), 1077 (m), 921 (s), 748 (s).

Reinheit: 99.7 % (Methode 1)


A14
 1H -NMR (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 8.18 (1H, d, $^3J = 9.0$, C⁸-H), 7.62 (1H, d, $^4J = 2.2$, C⁵-H), 7.27 (1H, dd, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.2$, C⁷-H), 6.48 (2H, br s, NH₂), 2.85 (2H, m, C¹-H₂, C⁴-H₂), 2.73 (1H, dd, $^2J = 15.9$, $^3J = 4.9$, C⁴-H₂), 2.07 (1H, dd, $^2J = 16.5$, $^3J = 10.3$, C¹-H₂), 1.88 (2H, m, C²-H, C³-H₂), 1.42 (1H, m, C³-H₂), 1.11 (3H, d, $^3J = 6.4$, C²-CH₃).

 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ [ppm]): 158.6 (C^{4a}), 148.2 (C⁹), 147.1 (C^{10a}), 132.4 (C⁶), 126.4 (C⁵), 124.2 (C⁸), 122.7 (C⁷), 115.5 (C^{8a}), 109.1 (C^{9a}), 33.2 (C⁴), 32.2 (C¹), 30.6 (C³), 28.7 (C²), 22.0 (C²-CH₃).

6.2.1.15 9-Amino-6-chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin (A15)

Aussehen: gelber Feststoff

 Summenformel: $C_{15}H_{17}N_2Cl$

Molekülgewicht: 260.8 g/mol

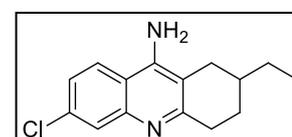
Ausbeute: 116 mg (0.44 mmol / 22 %)

 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.50$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 6:1$)

Schmelzpunkt: 242 - 243 °C

 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3470 (w), 3311 (w), 3055 (w), 2916 (m), 1653 (s), 1608 (m), 1559 (s), 1488 (s), 1376 (m), 1285 (m), 1123 (m), 981 (m), 810 (s), 747 (s).

Reinheit: >99.9 % (Methode 1)


A15

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.88 (1H, d, ⁴*J* = 2.1, C⁵-H), 7.64 (1H, d, ³*J* = 8.9, C⁸-H), 7.30 (1H, dd, ³*J* = 8.9, ⁴*J* = 2.1, C⁷-H), 4.76 (2H, br s, NH₂), 3.10 (1H, ddd, ²*J* = 17.6, ³*J* = 5.0, 3.3, C⁴-H₂), 2.98 (1H, ddd, ²*J* = 17.6, ³*J* = 11.8, 5.4, C⁴-H₂), 2.71 (1H, ddd, ²*J* = 14.8, ³*J* = 5.4, ⁴*J* = 1.2, C¹-H₂), 2.16 (1H, dd, ²*J* = 14.8, ³*J* = 12.1, C¹-H₂), 2.09 (1H, m, C³-H₂), 1.77 (1H, m, C²-H), 1.50 (3H, m, C³-H₂, C²-CH₂-CH₃), 1.04 (3H, t, ³*J* = 7.4, C²-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 159.7 (C^{4a}), 147.1 (C⁹), 134.5 (C^{10a}), 127.6 (C⁵), 127.5 (C⁶), 124.8 (C⁷), 121.4 (C⁸), 115.5 (C^{8a}), 110.7 (C^{9a}), 35.8 (C²), 33.7 (C⁴), 30.3 (C¹), 29.4 (C²-CH₂-CH₃), 28.5 (C³), 11.7 (C²-CH₂-CH₃).

6.2.1.16 9-Amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin (A16)

Aussehen: gelblich-brauner Feststoff

Summenformel: C₁₆H₁₉N₂Cl

Molekülgewicht: 274.8 g/mol

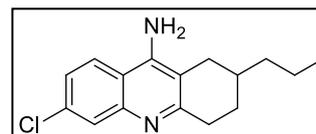
Ausbeute: 365 mg (1.33 mmol / 66 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.56 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 6:1)

Schmelzpunkt: 238 - 239 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3470 (w), 3310 (w), 3057 (w), 2918 (m), 1653 (s), 1607 (m), 1567 (s), 1559 (s), 1488 (s), 1375 (m), 1301 (w), 1124 (w), 813 (s), 753 (s).

Reinheit: 99.5 % (Methode 1)



A16

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm], *J* [Hz]): 8.18 (1H, d, ³*J* = 9.0, C⁸-H), 7.62 (1H, d, ⁴*J* = 2.2, C⁵-H), 7.27 (1H, dd, ³*J* = 9.0, ⁴*J* = 2.2, C⁷-H), 6.50 (2H, br s, NH₂), 2.85 (2H, m, C⁴-H₂), 2.74 (1H, dd, ²*J* = 16.8, ³*J* = 5.0, C¹-H₂), 2.05 (1H, dd, ²*J* = 16.8, ³*J* = 10.5, C¹-H₂), 1.92 (1H, m, C³-H₂), 1.73 (1H, m, C²-H), 1.44 (5H, m, C³-H₂, C²-CH₂-CH₂-CH₃), 0.93 (3H, t, ³*J* = 7.1, C²-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]): 158.8 (C^{4a}), 148.3 (C^{10a}), 147.1 (C⁹), 132.4 (C⁶), 126.4 (C⁵), 124.2 (C⁸), 122.7 (C⁷), 115.5 (C^{8a}), 109.1 (C^{9a}), 38.6 (C²-CH₂-CH₂-CH₃), 33.3 (C²), 33.2 (C⁴), 30.3 (C¹), 28.8 (C³), 19.5 (C²-CH₂-CH₂-CH₃), 14.2 (C²-CH₂-CH₂-CH₃).

6.2.1.17 9-Amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylacridin (A17)

Aussehen: gelblich-weißer Feststoff

Summenformel: $C_{14}H_{15}N_2Cl$

Molekülgewicht: 246.7 g/mol

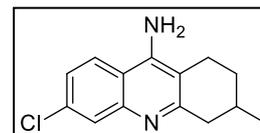
Ausbeute: 162 mg (0.66 mmol / 33 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.47$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 6:1$)

Schmelzpunkt: 259 - 260 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3471 (w), 3304 (w), 3086 (w), 2924 (m), 1648 (s), 1607 (m), 1559 (s), 1489 (s), 1437 (s), 1315 (w), 1261 (m), 1124 (w), 1076 (m), 803 (s), 740 (s).

Reinheit: 96.9 % (Methode 1)

**A17**

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.88 (1H, d, $^4J = 2.1$, C^5 -H), 7.61 (1H, d, $^3J = 8.9$, C^8 -H), 7.31 (1H, dd, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.1$, C^7 -H), 4.63 (2H, br s, NH_2), 3.08 (1H, ddd, $^2J = 17.2$, $^3J = 4.6$, $^4J = 2.1$, C^4 -H₂), 2.69 (1H, ddd, $^2J = 16.5$, $^3J = 6.4$, $^4J = 3.5$, C^1 -H₂), 2.60 (2H, m, C^1 -H₂, C^4 -H₂), 2.03 (2H, m, C^2 -H₂, C^3 -H), 1.52 (1H, dtd, $^2J = 12.8$, $^3J = 10.7$, 6.4, C^2 -H₂), 1.13 (3H, d, $^3J = 6.6$, C^3 -CH₃).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 159.9 (C^{4a}), 146.4 (C^{10a}), 145.4 (C^9), 134.4 (C^6), 128.0 (C^5), 124.8 (C^7), 121.2 (C^8), 115.7 (C^{8a}), 110.4 (C^{9a}), 42.6 (C^4), 30.7 (C^2), 30.0 (C^3), 23.5 (C^1), 21.6 (C^3 -CH₃).

6.2.1.18 9-Amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethylacridin (A18)

Aussehen: beige Feststoff

Summenformel: $C_{15}H_{17}N_2Cl$

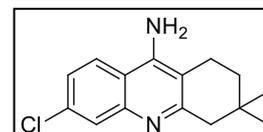
Molekülgewicht: 260.8 g/mol

Ausbeute: 210 mg (0.81 mmol / 40 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.45$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 6:1$)

Schmelzpunkt: 217 - 218 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3478 (w), 3302 (w), 3104 (w), 2953 (m), 1645 (s), 1607 (m), 1558 (s), 1489 (s), 1435 (m), 1317 (w), 1266 (w), 1124 (w), 1072 (m), 809 (m), 742 (s).

**A18**

Experimentalteil

Reinheit: 99.6 % (Methode 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 7.88 (1H, d, $^4J = 2.1$, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.63 (1H, d, $^3J = 8.9$, $\text{C}^7\text{-H}$), 7.30 (1H, dd, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.1$, $\text{C}^8\text{-H}$), 4.71 (2H, br s, NH_2), 2.79 (2H, s, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.61 (2H, t, $^3J = 6.8$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 1.73 (2H, t, $^3J = 6.8$, $\text{C}^2\text{-H}_2$), 1.04 (6H, s, $\text{C}^3\text{-(CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 159.4 (C^{4a}), 147.4 (C^{10a}), 146.5 (C^9), 134.4 (C^6), 127.9 (C^5), 124.8 (C^7), 121.3 (C^8), 115.7 (C^{8a}), 109.5 (C^{9a}), 47.7 (C^4), 35.2 (C^2), 30.1 (C^3), 27.9 ($\text{C}^3\text{-(CH}_3)_2$), 21.4 (C^1).

6.2.1.19 9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (A19)

Aussehen: beiger Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Cl}$

Molekülgewicht: 232.7 g/mol

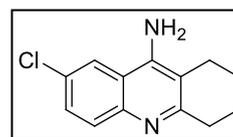
Ausbeute: 214 mg (0.92 mmol / 46 %) (Lit.: 50 %) ¹²⁴

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.37$ (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 6:1$)

Schmelzpunkt: 259 - 261 °C (Lit.: 254 - 256 °C) ¹²⁴

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3466 (w), 3322 (w), 3142 (w), 2939 (w), 1652 (s), 1572 (s), 1559 (s), 1490 (s), 1447 (s), 1377 (s), 1279 (m), 1081 (m), 932 (m), 817 (s), 720 (m).

Reinheit: 99.6 % (Methode 1)



A19

Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. ¹²⁴

6.2.1.20 9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin (A20)

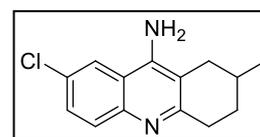
Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Cl}$

Molekülgewicht: 246.7 g/mol

Ausbeute: 202 mg (0.82 mmol / 41 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.52$ (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 6:1$)



A20

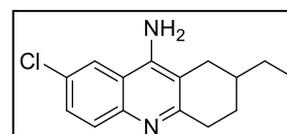
Schmelzpunkt: 247 - 248 °C
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3460 (m), 3317 (w), 3055 (m), 2921 (m), 1651 (s), 1571 (s), 1558 (s), 1490 (s), 1444 (s), 1254 (m), 1081 (m), 891 (s), 822 (s).
 Reinheit: >99.9 % (Methode 1)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm], J [Hz]): 8.28 (1H, d, ⁴ J = 2.3, C⁸-H), 7.62 (1H, d, ³ J = 9.0, C⁵-H), 7.46 (1H, dd, ³ J = 9.0, ⁴ J = 2.3, C⁶-H), 6.42 (2H, br s, NH₂), 2.87 (2H, m, C⁴-H₂), 2.74 (1H, ddd, ² J = 16.5, ³ J = 6.1, ⁴ J = 1.4, C¹-H₂), 2.08 (1H, dd, ² J = 16.5, ³ J = 10.4, C¹-H₂), 1.87 (2H, m, C²-H, C³-H₂), 1.42 (1H, dtd, ² J = 13.0, ³ J = 11.6, 6.1, C³-H₂), 1.11 (3H, d, ³ J = 6.1 Hz, C²-CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]): 157.8 (C^{4a}), 147.4 (C⁹), 144.9 (C^{10a}), 130.1 (C⁵), 128.2 (C⁶), 126.9 (C⁷), 121.1 (C⁸), 117.7 (C^{8a}), 109.4 (C^{9a}), 33.1 (C¹), 32.3 (C⁴), 30.7 (C³), 28.7 (C²), 22.0 (C²-CH₃).

6.2.1.21 9-Amino-7-chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin (A21)

Aussehen: gelber Feststoff
 Summenformel: C₁₅H₁₇N₂Cl
 Molekülgewicht: 260.8 g/mol
 Ausbeute: 125 mg (0.48 mmol / 24 %)
 Reaktionskontrolle: R_f = 0.47 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 6:1)
 Schmelzpunkt: 216 - 217 °C
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3472 (w), 3318 (w), 3134 (w), 2918 (m), 1651 (s), 1572 (s), 1559 (s), 1491 (s), 1377 (m), 1288 (m), 1082 (m), 882 (m), 822 (s), 749 (s).
 Reinheit: 99.7 % (Methode 1)



A21

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 7.82 (1H, d, ³ J = 9.0, C⁵-H), 7.68 (1H, d, ⁴ J = 2.0, C⁸-H), 7.49 (1H, dd, ³ J = 9.0, ⁴ J = 2.0, C⁶-H), 4.64 (2H, br s, NH₂), 3.10 (1H, ddd, ² J = 17.5, ³ J = 4.9, 3.4, C⁴-H₂), 2.98 (1H, ddd, ² J = 17.5, ³ J = 11.8, 5.4, C⁴-H₂), 2.73 (1H, dd, ² J = 16.1, ³ J = 4.8, C¹-H₂), 2.17 (1H, dd, ² J = 16.1, ³ J = 10.1, C¹-H₂), 2.09 (1H, m, C³-H₂), 1.77 (1H, m, C²-H), 1.50 (3H, m, C³-H₂, C²-CH₂-CH₃), 1.04 (3H, t, ³ J = 7.4, C²-CH₂-CH₃).

Experimentarteil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 159.1 (C^{4a}), 146.0 (C^{10a}), 145.0 (C^9), 130.6 (C^5), 129.6 (C^7), 129.4 (C^6), 119.42 (C^8), 117.9 (C^{8a}), 111.1 (C^{9a}), 35.8 (C^2), 33.8 (C^4), 30.5 (C^1), 29.4 ($\text{C}^2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 28.6 (C^3), 11.7 ($\text{C}^2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

6.2.1.22 9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin (A22)

Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Cl}$

Molekülgewicht: 274.8 g/mol

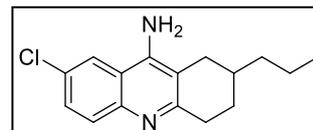
Ausbeute: 132 mg (0.48 mmol / 24 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.53$ (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 6:1$)

Schmelzpunkt: 208 - 209 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3493 (w), 3299 (w), 3126 (w), 2911 (m), 1639 (s), 1561 (s), 1492 (s), 1445 (s), 1375 (m), 1297 (w), 1128 (w), 826 (s), 678 (s).

Reinheit: >99.9 % (Methode 1)



A22

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 8.27 (1H, d, $^4J = 2.3$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.62 (1H, d, $^3J = 9.0$, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.46 (1H, dd, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.3$, $\text{C}^6\text{-H}$), 6.44 (2H, br s, NH_2), 2.85 (2H, m, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.75 (1H, dd, $^2J = 17.0$, $^3J = 5.0$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 2.06 (1H, dd, $^2J = 17.0$, $^3J = 10.5$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 1.92 (1H, m, $\text{C}^3\text{-H}_2$), 1.74 (1H, m, $\text{C}^2\text{-H}$), 1.49 (2H, m, $\text{C}^2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.39 (3H, m, $\text{C}^3\text{-H}_2$, $\text{C}^2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.93 (3H, t, $^3J = 7.1$, $\text{C}^2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ [ppm]): 158.1 (C^{4a}), 147.5 (C^{10a}), 144.9 (C^9), 130.1 (C^5), 128.3 (C^6), 127.0 (C^7), 121.1 (C^8), 117.7 (C^{8a}), 109.5 (C^{9a}), 38.6 ($\text{C}^2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 33.3 (C^2), 33.2 (C^4), 30.4 (C^1), 28.8 (C^3), 19.5 ($\text{C}^2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 14.2 ($\text{C}^2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

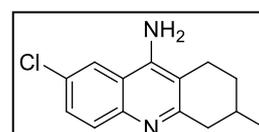
6.2.1.23 9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylacridin (A23)

Aussehen: orange-gelber Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Cl}$

Molekülgewicht: 246.7 g/mol

Ausbeute: 247 mg (1.00 mmol / 50 %)



A23

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.47$ (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 6:1$)

Schmelzpunkt: 238 - 239 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3463 (w), 3318 (w), 3143 (w), 2924 (m), 1651 (s), 1572 (s), 1558 (s), 1491 (s), 1444 (s), 1370 (m), 1279 (w), 1120 (w), 1079 (m), 820 (s), 725 (s).

Reinheit: 98.8 % (Methode 1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 7.82 (1H, d, $^3J = 9.0$, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.67 (1H, d, $^4J = 2.2$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.49 (1H, dd, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.2$, $\text{C}^6\text{-H}$), 4.62 (2H, br s, NH_2), 3.09 (1H, ddd, $^2J = 17.2$, $^3J = 4.6$, $^4J = 2.0$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.70 (1H, ddd, $^2J = 16.1$, $^3J = 6.2$, 3.3, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 2.60 (2H, m, $\text{C}^1\text{-H}_2$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.07 (1H, m, $\text{C}^2\text{-H}_2$), 1.99 (1H, m, $\text{C}^3\text{-H}_2$), 1.52 (1H, dtd, $^2J = 12.9$, $^3J = 10.7$, 6.3, $\text{C}^2\text{-H}_2$), 1.12 (3H, d, $^3J = 6.6$, $\text{C}^3\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm]): 158.9 (C^{4a}), 145.7 (C^{10a}), 145.1 (C^9), 130.6 (C^5), 129.7 (C^7), 129.4 (C^6), 119.1 (C^8), 117.9 (C^{8a}), 110.9 (C^{9a}), 42.5 (C^4), 30.7 (C^1), 29.0 (C^3), 23.5 (C^2), 21.6 ($\text{C}^3\text{-CH}_3$).

6.2.1.24 9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethylacridin (A24)

Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Cl}$

Molekülgewicht: 260.8 g/mol

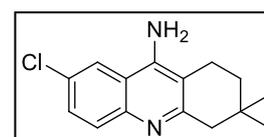
Ausbeute: 313 mg (1.02 mmol / 60 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.51$ (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 6:1$)

Schmelzpunkt: 222 - 223 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3457 (w), 3323 (w), 3095 (w), 2953 (m), 1651 (s), 1570 (s), 1493 (s), 1447 (m), 1373 (m), 1274 (w), 1131 (w), 1078 (m), 822 (s), 727 (m).

Reinheit: 98.1 % (Methode 1)



A24

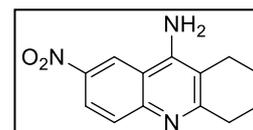
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 8.29 (1H, d, $^4J = 2.2$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.63 (1H, d, $^3J = 9.0$, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.46 (1H, dd, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.2$, $\text{C}^6\text{-H}$), 6.44 (2H, br s, NH_2), 2.61 (2H, s, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.55 (2H, t, $^3J = 6.8$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 1.62 (2H, t, $^3J = 6.8$, $\text{C}^2\text{-H}_2$), 0.96 (6H, s, $\text{C}^3\text{-(CH}_3)_2$).

Experimentalteil

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm]): 157.5 (C^{4a}), 147.3 (C^9), 145.2 (C^{10a}), 130.1 (C^5), 128.2 (C^6), 127.0 (C^7), 121.0 (C^8), 117.8 (C^{8a}), 108.3 (C^{9a}), 47.1 (C^4), 34.7 (C^2), 29.5 (C^3), 27.6 ($\text{C}^3\text{-(CH}_3)_2$), 21.2 (C^1).

6.2.1.25 1,2,3,4-Tetrahydro-7-nitroacridin (A25)

Aussehen: gelber Feststoff
Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$
Molekülgewicht: 243.3 g/mol
Ausbeute: 219 mg (0.90 mmol / 45%) (Lit.: 10 %)
Reaktionskontrolle: $R_f = 0.14$ (Kieselgel, EtOAc)
Schmelzpunkt: Zers. 220 °C (Lit.: 171 - 173 °C)
Reinheit: 97.8 % (Methode 1)

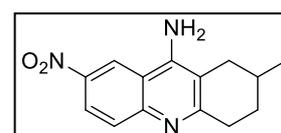


A25

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹²⁵

6.2.1.26 1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-7-nitroacridin (A26)

Aussehen: dunkelgelber Feststoff
Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$
Molekülgewicht: 257.3 g/mol
Ausbeute: 221 mg (0.86 mmol / 43 %)
Reaktionskontrolle: $R_f = 0.18$ (Kieselgel, EtOAc)
Schmelzpunkt: 256 - 257 °C
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3459 (w), 3373 (w), 3270 (w), 2949 (m), 1653 (s), 1585 (s), 1523 (m), 1492 (s), 1411 (m), 1328 (s), 1291 (m), 1141 (w), 1021 (w), 832 (m), 744 (m).
Reinheit: 98.4 % (Methode 1)



A26

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 8.76 (1H, d, $^4J = 2.4$, $\text{C}^8\text{-H}$), 8.31 (1H, dd, $^3J = 9.3$, $^4J = 2.4$, $\text{C}^6\text{-H}$),

7.92 (1H, d, $^3J = 9.3$, C⁵-H), 4.96 (2H, br s, NH₂), 3.13 (1H, ddd, $^2J = 17.6$, $^3J = 5.4$, 3.2, C⁴-H₂), 3.04 (1H, ddd, $^2J = 17.6$, $^3J = 11.7$, 5.3, C⁴-H₂), 2.74 (1H, ddd, $^2J = 15.8$, $^3J = 5.2$, $^4J = 3.2$, C¹-H₂), 2.21 (1H, dd, $^2J = 15.8$, $^3J = 10.4$, C¹-H₂), 2.04 (2H, m, C²-H, C³-H₂), 1.56 (1H, dtd, $^2J = 13.4$, $^3J = 1.7$, 5.4, C³-H₂), 1.20 (3H, d, $^3J = 6.4$, C²-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 162.7 (C^{4a}), 149.3 (C^{10a}), 148.2 (C⁹), 143.4 (C⁷), 130.5 (C⁵), 122.2 (C⁶), 118.0 (C⁸), 115.7 (C^{8a}), 111.8 (C^{9a}), 34.2 (C⁴), 32.5 (C¹), 30.8 (C³), 29.0 (C²), 22.1 (C²-CH₃).

6.2.1.27 1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-7-nitroacridin (A27)

Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: C₁₄H₁₅N₃O₂

Molekülgewicht: 257.3 g/mol

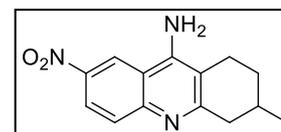
Ausbeute: 288 mg (1.12 mmol / 56 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.21 (Kieselgel, EtOAc)

Schmelzpunkt: 224 - 226 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3439 (w), 3330 (w), 3179 (w), 2927 (m), 1654 (s), 1582 (s), 1524 (m), 1492 (s), 1415 (m), 1325 (s), 1271 (m), 1141 (w), 1085 (w), 833 (m), 745 (m).

Reinheit: 86 % (Methode 1)



A27

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 8.76 (1H, d, $^4J = 2.4$, C⁸-H), 8.32 (1H, dd, $^3J = 9.3$, $^4J = 2.4$, C⁶-H), 7.94 (1H, d, $^3J = 9.3$, C⁸-H), 4.95 (2H, br s, NH₂), 3.13 (1H, ddd, $^2J = 17.5$, $^3J = 4.5$, $^4J = 1.9$, C⁴-H), 2.73 (1H, ddd, $^2J = 15.8$, $^3J = 5.9$, 3.3, C¹-H₂), 2.63 (2H, m, C¹-H₂, C⁴-H₂), 2.05 (2H, m, C²-H₂, C³-H), 1.56 (1H, dtd, $^2J = 12.8$, $^3J = 10.7$, 6.3, C²-H₂), 1.15 (3H, d, $^3J = 6.6$, C³-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 162.7 (C^{4a}), 149.8 (C⁹), 148.2 (C^{10a}), 143.4 (C⁷), 130.5 (C⁵), 122.2 (C⁶), 117.9 (C⁸), 115.8 (C^{8a}), 111.6 (C^{9a}), 42.7 (C⁴), 30.5 (C²), 28.8 (C³), 23.5 (C¹), 21.5 (C³-CH₃).

6.2.1.28 9H-Xanthen-9-amin-Hydrochlorid (A28)

In Anlehnung an Filippatos⁵⁵ *et al.* wurden 537 mg (1.62 mmol) Verbindung **V18** mit 170 mg (3.00 mmol) KOH in 10 ml Propanol für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde zum größten Teil i. Vak. entfernt, der Rückstand in 50 ml CHCl₃ gelöst und dreimal mit je 20 ml dem. Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet und mit etherischer HCl-Lösung versetzt, bis kein Niederschlag mehr ausfiel. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und über Phosphorpentoxid getrocknet.

Summenformel: C₁₃H₁₂NOCl

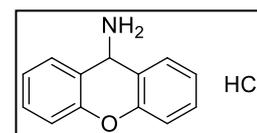
Molekülgewicht: 233.7 g/mol

Ausbeute: 288 mg (1.12 mmol / 56 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.21 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:4)

Schmelzpunkt: 224 - 226 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2989 (w), 2853 (m), 2599 (m), 2043 (w), 1593 (m), 1579 (s), 1510 (s), 1462 (s), 1366 (m), 1267 (s), 1033 (m), 898 (m), 749 (s).

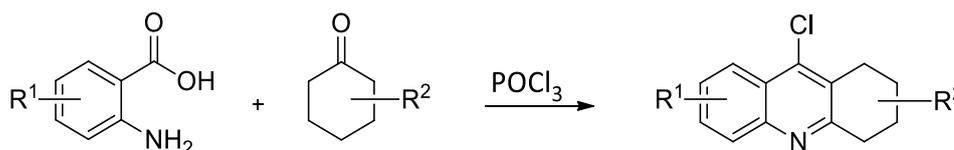


A28

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm], *J* [Hz]): 8.62 (3H, br s, RNH₃⁺), 7.71 (2H, dd, ³*J* = 7.6, ⁴*J* = 1.6, C¹-H, C⁸-H), 7.51 (2H, ddd, ³*J* = 8.6, 7.3, ⁴*J* = 1.6, C³-H, C⁶-H), 7.29 (4H, m, C²-H, C⁴-H, C⁵-H, C⁷-H), 5.90 (1H, br s, C⁹-H).

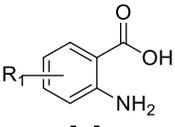
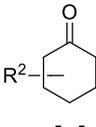
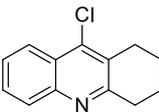
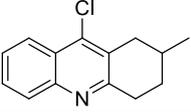
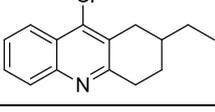
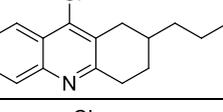
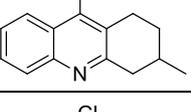
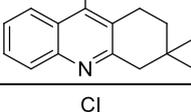
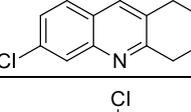
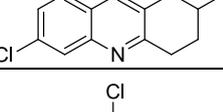
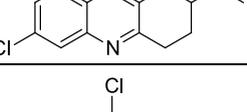
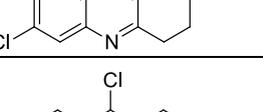
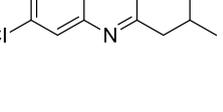
¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]): 151.2 (C^{4a}, C^{10a}), 130.9 (C³, C⁶), 130.6 (C¹, C⁸), 123.8 (C², C⁷), 116.7 (C⁴, C⁵), 116.6 (C^{8a}, C^{9a}), 45.5 (C⁹).

6.2.2 Synthese der Vorstufen B1 - B25



Nach Vorschrift von Hu *et al.*¹²⁶ wurde ein Äquivalent entsprechend substituierte 2-Aminobenzoessäure und 1.0 - 1.1 Äquivalente Cyclohexanon-Derivat in POCl₃ auf 110 °C erhitzt (Tabelle 37). Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser gegeben und mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Im Anschluss wurde das Rohprodukt mit

Chloroform extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Aceton umkristallisiert oder säulenchromatographisch gereinigt. Die Ansatzmengen und Reaktionsdauern sind der folgenden Tabelle 37 zu entnehmen.

Produkt	 [g] [mmol]	 [g] [mmol]	POCl ₃ [ml]	Reaktions- dauer [min]
B1 	R ¹ = H 5.00 36.5	R ² = H 3.94 40.2	15	20
B2 	R ¹ = H 0.99 7.20	R ² = 4-Methyl 0.89 7.92	10	240
B3 	R ¹ = H 1.37 10.0	R ² = 4-Ethyl 1.39 11.0	8	120
B4 	R ¹ = H 1.37 10.0	R ² = 4-Propyl 1.54 11.0	8	180
B5 	R ¹ = H 1.37 10.0	R ² = 3-Methyl 1.23 11.0	10	40
B6 	R ¹ = H 1.00 7.29	R ² = 3,3-Dimethyl 1.01 8.02	8	360
B7 	R ¹ = 4-Chlor 1.24 7.20	R ² = H 0.78 7.92	10	240
B8 	R ¹ = 4-Chlor 0.69 4.00	R ² = 4-Methyl 0.49 4.40	7	120
B9 	R ¹ = 4-Chlor 0.86 5.00	R ² = 4-Ethyl 0.69 5.50	10	120
B10 	R ¹ = 4-Chlor 0.86 5.00	R ² = 4-Propyl 0.71 5.50	10	90
B11 	R ¹ = 4-Chlor 0.69 4.00	R ² = 3-Methyl 0.49 4.40	10	120

Experimentaltteil

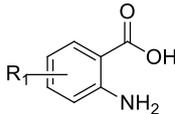
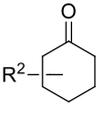
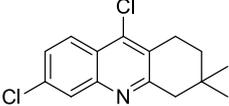
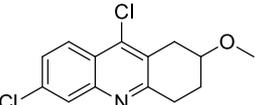
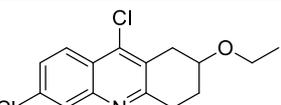
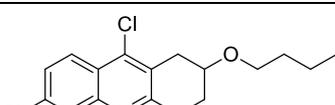
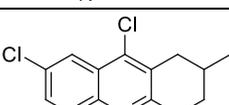
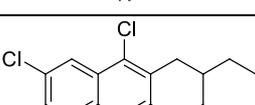
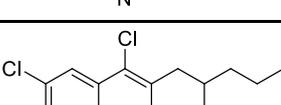
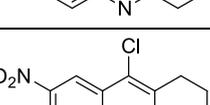
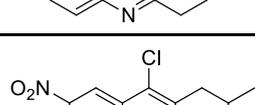
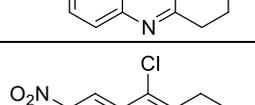
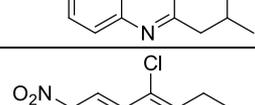
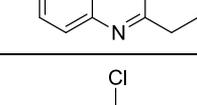
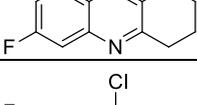
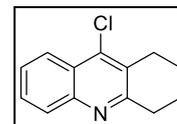
	Produkt	 [g] [mmol]	 [g] [mmol]	POCl ₃ [ml]	Reaktions- dauer [min]
B12		R ¹ = 4-Chlor 1.03 6.00	R ² = 3,3-Dimethyl 0.83 6.60	10	120
B13		R ¹ = 4-Chlor 0.67 3.90	R ² = 4-Methoxy (V2) 0.50 3.90	10	120
B14		R ¹ = 4-Chlor 1.20 7.00	R ² = 4-Ethoxy (V3) 1.00 7.93	20	120
B15		R ¹ = 4-Chlor 0.52 3.00	R ² = 4-Butoxy (V4) 0.50 3.00	10	120
B16		R ¹ = 5-Chlor 0.86 5.00	R ² = 4-Methyl 0.56 5.00	5	180
B17		R ¹ = 5-Chlor 2.50 14.6	R ² = 4-Ethyl 1.90 15.1	20	60
B18		R ¹ = 5-Chlor 1.72 10.0	R ² = 4-Propyl 1.54 11.0	15	45
B19		R ¹ = 5-Nitro 0.73 4.00	R ² = H 0.43 4.40	10	60
B20		R ¹ = 5-Nitro 0.73 4.00	R ² = 4-Methyl 0.45 4.01	10	60
B21		R ¹ = 5-Nitro 0.91 5.00	R ² = 3-Methyl 0.56 5.00	10	60
B22		R ¹ = 5-Nitro 0.73 4.00	R ² = 3,3-Dimethyl 0.51 4.00	10	60
B23		R ¹ = 4-Fluor (V6) 0.40 2.58	R ² = H 0.26 2.60	10	60
B24		R ¹ = 5-Fluor (V8) 0.40 2.58	R ² = H 0.26 2.60	10	60

Tabelle 37: Ansatzgröße und Reaktionszeiten der Verbindungen **B1** - **B24**

6.2.2.1 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydracridin (B1)

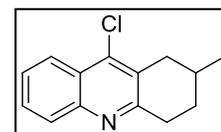
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₃ H ₁₂ NCl
Molekülgewicht:	217.7 g/mol
Ausbeute:	5.48 g (25.2 mmol / 69 %) (Lit.: 94 %)
Reaktionskontrolle:	R _f = 0.64 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:1)
Reinigung:	Umkristallisation aus Aceton
Schmelzpunkt:	69 - 70 °C (Lit.: 68 - 70 °C) ¹²⁶


B1

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹²⁶

6.2.2.2 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin (B2)

Aussehen:	hellgelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₄ H ₁₄ NCl
Molekülgewicht:	231.7 g/mol
Ausbeute:	1.60 g (6.91 mmol / 96 %)
Reaktionskontrolle:	R _f = 0.59 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:2)
Reinigung:	Umkristallisation aus Aceton
Schmelzpunkt:	66 - 67 °C
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]:	3065 (m), 2951 (m), 2925 (m), 1613 (w), 1582 (m), 1551 (m), 1480 (s), 1453 (m), 1370 (m), 1322 (m), 1279 (m), 1155 (w), 1021 (w), 924 (m), 760 (s).


B2

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 8.15 (1H, dd, ³J = 8.4, ⁴J = 1.2 Hz, C⁸-H), 8.04 (1H, d, ³J = 8.4, C⁵-H), 7.67 (1H, ddd, ³J = 8.4, 7.0, ⁴J = 1.2, C⁶-H), 7.54 (1H, ddd, ³J = 8.4, 7.0, ⁴J = 1.1, C⁷-H), 3.25 (2H, m, C¹-H₂, C⁴-H₂), 3.11 (1H, ddd, ²J = 17.7, ³J = 11.7, 5.8, C⁴-H₂), 2.46 (1H, dd, ²J = 17.4, ³J = 10.7, C¹-H₂), 2.00 (2H, m, C²-H, C³-H₂), 1.54 (1H, dtd, ²J = 12.8, ³J = 11.5, 5.3, C³-H₂), 1.17 (3H, d, ³J = 6.7, C²-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 159.2 (C^{4a}), 146.0 (C^{10a}), 142.3 (C⁹), 129.8 (C⁶), 128.8 (C^{9a}), 128.1 (C⁵), 126.9 (C⁷), 125.4 (C^{8a}), 123.9 (C⁸), 35.9 (C¹), 33.5 (C⁴), 30.7 (C³), 29.0 (C²), 21.9 (C₂-CH₃).

6.2.2.3 9-Chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B3)

Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: $C_{15}H_{16}NCl$

Molekülgewicht: 245.8 g/mol

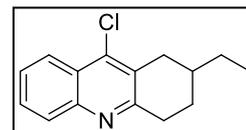
Ausbeute: 1.19 g (4.83 mmol / 48 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.64$ (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:2)

Reinigung: Umkristallisation aus Aceton

Schmelzpunkt: 57 - 59 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3063 (w), 2961 (m), 2936 (m), 1614 (w), 1581 (m), 1551 (m), 1481 (s), 1453 (w), 1369 (w), 1310 (m), 1269 (w), 1148 (m), 925 (s), 762 (s).



B3

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 8.15 (1H, dd, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.2$, C^8 -H), 7.97 (1H, d, $^3J = 8.4$, C^5 -H), 7.65 (1H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.9, $^4J = 1.2$, C^6 -H), 7.52 (1H, ddd, $^3J = 8.3$, 6.9, $^4J = 1.2$, C^7 -H), 3.23 (2H, m, C^1 -H₂, C^4 -H₂), 3.07 (1H, ddd, $^2J = 17.7$, $^3J = 11.8$, 5.8, C^4 -H₂), 2.48 (1H, dd, $^2J = 17.6$, $^3J = 10.7$, C^1 -H₂), 2.12 (1H, m, C^3 -H₂), 1.74 (1H, m, C^2 -H), 1.51 (3H, m, C^2 -H₂-CH₃, C^3 -H₂), 1.05 (3H, t, $^3J = 7.4$, C^2 -CH₂-CH₃).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 159.7 (C^{4a}), 146.9 (C^{10a}), 141.5 (C^9), 129.4 (C^6), 128.8 (C^5), 128.7 (C^{9a}), 126.6 (C^7), 125.5 (C^{8a}), 123.8 (C^8), 35.7 (C^2), 34.0 (C^1), 33.9 (C^4), 29.2 (C^2 -CH₂-CH₃), 28.5 (C^3), 11.6 (C^2 -CH₂-CH₃).

6.2.2.4 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin (B4)

Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: $C_{16}H_{18}NCl$

Molekülgewicht: 259.8 g/mol

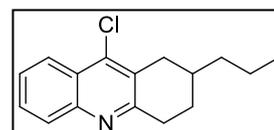
Ausbeute: 1.70 g (6.54 mmol / 65 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.69$ (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:2)

Reinigung: Umkristallisation aus Aceton

Schmelzpunkt: 76 - 78 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3044 (w), 2955 (m), 2925 (m), 1614 (w), 1579 (m), 1552 (m), 1480 (s), 1454 (w), 1372 (m), 1324 (w), 1258 (m), 1147 (m), 930 (s), 763 (s).



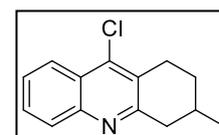
B4

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 8.17 (1H, dd, ³*J* = 8.3, ⁴*J* = 1.3, C⁸-H), 7.99 (1H, d, ³*J* = 8.4, C⁵-H), 7.66 (1H, ddd, ³*J* = 8.4, 6.9, ⁴*J* = 1.3, C⁶-H), 7.54 (1H, ddd, ³*J* = 8.3, 6.9, ⁴*J* = 1.1, C⁷-H), 3.25 (2H, m, C¹-H₂, C⁴-H₂), 3.09 (1H, ddd, ²*J* = 17.7, ³*J* = 11.7, 5.8, C⁴-H₂), 2.51 (1H, dd, ²*J* = 17.6, ³*J* = 10.7, C¹-H₂), 2.11 (1H, m, C³-H₂), 1.85 (1H, m, C²-H), 1.51 (5H, m, C²-CH₂-CH₂-CH₃, C³-H₂), 0.98 (3H, t, ³*J* = 6.9, C²-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 159.7 (C^{4a}), 146.8 (C^{10a}), 141.7 (C⁹), 129.4 (C⁶), 128.8 (C^{9a}), 128.7 (C⁶), 126.6 (C⁷), 125.5 (C^{8a}), 123.9 (C⁸), 38.7 (C²-CH₂-CH₂-CH₃), 34.3 (C¹), 33.9 (C⁴), 33.7 (C²-CH₂-CH₂-CH₃), 28.9 (C³), 20.3 (C²-CH₂-CH₂-CH₃), 14.5 (C²-CH₂-CH₂-CH₃).

6.2.2.5 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylacridin (B5)

Aussehen: oranger Feststoff
 Summenformel: C₁₄H₁₄NCl
 Molekülgewicht: 231.7 g/mol
 Ausbeute: 1.82 g (7.85 mmol / 79 %)
 Reaktionskontrolle: R_f = 0.72 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:2)
 Reinigung: Umkristallisation aus Aceton
 Schmelzpunkt: 188 - 192 °C (Lit.: 198 °C)¹²³

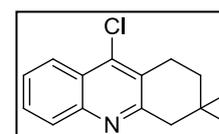


B5

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹²³

6.2.2.6 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethylacridin (B6)

Aussehen: gelber Feststoff
 Summenformel: C₁₅H₁₆NCl
 Molekülgewicht: 245.8 g/mol
 Ausbeute: 896 mg (3.65 mmol / 50 %)
 Reaktionskontrolle: R_f = 0.76 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:2)
 Reinigung: Säulenchromatographie (EtOAc/PE 1:2)



B6

Experimentalteil

Schmelzpunkt: 63 - 64 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3059 (w), 2952 (m), 2923 (m), 1633 (w), 1614 (w), 1583 (m), 1551 (m), 1482 (s), 1364 (m), 1315 (s), 1136 (m), 923 (m), 762 (s).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 8.18 (1H, dd, ³ J = 8.3, ⁴ J = 1.2, C⁸-H), 8.00 (1H, d, ³ J = 8.4, C⁵-H), 7.67 (1H, ddd, ³ J = 8.4, 7.0, ⁴ J = 1.2, C⁶-H), 7.55 (1H, ddd, ³ J = 8.3, 7.0, ⁴ J = 1.1, C⁷-H), 3.05 (2H, t, ³ J = 6.9, C¹-H₂), 2.92 (2H, br s, C⁴-H₂), 1.75 (2H, t, ³ J = 6.9, C²-H₂), 1.07 (6H, br s, C³-(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 159.3 (C^{4a}), 147.5 (C^{10a}), 141.9 (C⁹), 129.4 (C^{8a}), 128.8 (C⁵), 127.8 (C⁶), 126.7 (C⁷), 125.6 (C^{9a}), 123.8 (C⁸), 48.0 (C⁴), 35.3 (C³), 30.2 (C²), 28.0 (C³-(CH₃)₂), 25.0 (C¹).

6.2.2.7 6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B7)

Aussehen: hellgelber Feststoff

Summenformel: C₁₃H₁₁NCl₂

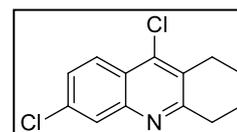
Molekülgewicht: 252.1 g/mol

Ausbeute: 944 mg (3.74 mmol / 52 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.82 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:1)

Reinigung: Säulenchromatographie (EtOAc/PE 1:1)

Schmelzpunkt: 61 - 62 °C (Lit.: 81 - 83 °C)¹²⁶



B7

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹²⁶

6.2.2.8 6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin (B8)

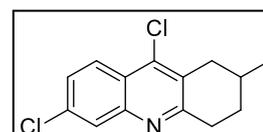
Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: C₁₄H₁₃NCl₂

Molekülgewicht: 266.2 g/mol

Ausbeute: 671 mg (2.52 mmol / 63 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.86 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:2)



B8

Reinigung: Umkristallisation aus Aceton

Schmelzpunkt: 90 - 91 °C (Lit.: 85 - 87 °C)¹²⁷

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹²⁷

6.2.2.9 6,9-Dichlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B9)

Aussehen: hellgelbe Nadeln

Summenformel: C₁₅H₁₅NCl₂

Molekülgewicht: 280.2 g/mol

Ausbeute: 1.09 g (3.89 mmol / 78 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.80 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:3)

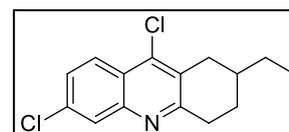
Reinigung: Umkristallisation aus Aceton

Schmelzpunkt: 88 - 89 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2956 (m), 2918 (m), 1603 (m), 1581 (m), 1543 (m), 1462 (s), 1422 (s), 1394 (m), 1310 (s), 1069 (m), 933 (s), 875 (s), 807 (s).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 8.09 (1H, d, ³*J* = 9.0, C⁸-H), 8.01 (1H, s, C⁵-H), 7.48 (1H, dd, ³*J* = 9.0, ⁴*J* = 2.0, C⁷-H), 3.33 (2H, m, C¹-H₂, C⁴-H₂), 3.07 (1H, ddd, ²*J* = 17.8, ³*J* = 11.8, 5.6, C⁴-H₂), 2.47 (1H, dd, ²*J* = 17.7, ³*J* = 10.7, C¹-H₂), 2.12 (1H, m, C³-H₂), 1.75 (1H, m, C²-H), 1.51 (3H, m, C³-H₂, C²-CH₂-CH₃), 1.05 (3H, t, ³*J* = 7.4, C²-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 161.0 (C^{4a}), 146.7 (C^{10a}), 142.0 (C⁹), 135.6 (C⁶), 129.2 (C^{9a}), 127.7 (C⁷), 127.4 (C⁵), 125.4 (C⁸), 124.0 (C^{8a}), 35.6 (C²), 33.9 (C¹), 33.7 (C⁴), 29.1 (C²-CH₂-CH₃), 28.3 (C³), 11.6 (C²-CH₂-CH₃).



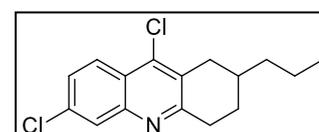
B9

6.2.2.10 6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin (B10)

Aussehen: hellgelbe Nadeln

Summenformel: C₁₆H₁₇NCl₂

Molekülgewicht: 294.2 g/mol



B10

Experimentalteil

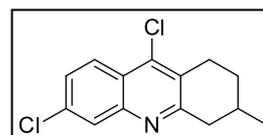
Ausbeute: 1.32 g (4.49 mmol / 90 %)
Reaktionskontrolle: $R_f = 0.73$ (Kieselgel, CHCl_3)
Reinigung: Umkristallisation aus Aceton
Schmelzpunkt: 98 - 99 °C
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2923 (m), 2860 (m), 1603 (m), 1581 (m), 1542 (s), 1476 (s), 1464 (m), 1421 (m), 1393 (m), 1310 (m), 1069 (m), 932 (s), 874 (s), 806 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 8.07 (1H, d, $^3J = 9.0$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.98 (1H, d, $^4J = 2.0$, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.46 (1H, dd, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.0$, $\text{C}^7\text{-H}$), 3.22 (2H, m, $\text{C}^1\text{-H}_2$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 3.06 (1H, ddd, $^2J = 17.8$, $^3J = 11.7$, 5.8, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.46 (1H, dd, $^2J = 17.7$, $^3J = 10.7$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 2.10 (1H, m, $\text{C}^3\text{-H}_2$), 1.84 (1H, m, $\text{C}^2\text{-H}$), 1.49 (5H, m, $\text{C}^3\text{-H}_2$, $\text{C}^2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.97 (3H, t, $^3J = 6.9$, $\text{C}^2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 161.0 (C^{4a}), 146.9 (C^{10a}), 141.8 (C^9), 135.5 (C^6), 129.2 (C^{9a}), 127.6 (C^7), 127.5 (C^5), 125.3 (C^8), 124.0 (C^{8a}), 38.7 ($\text{C}^2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 34.2 (C^1), 33.8 (C^4), 33.6 (C^2), 28.7 (C^3), 20.2 ($\text{C}^2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 14.4 ($\text{C}^2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

6.2.2.11 6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylacridin (B11)

Aussehen: hellgelber Feststoff
Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NCl}_2$
Molekülgewicht: 266.2 g/mol
Ausbeute: 574 mg (2.16 mmol / 54 %)
Reaktionskontrolle: $R_f = 0.89$ (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:2)
Reinigung: Umkristallisation aus Aceton
Schmelzpunkt: 92 - 93 °C
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2929 (m), 2868 (m), 1653 (w), 1604 (m), 1581 (m), 1542 (s), 1474 (s), 1393 (m), 1315 (m), 1070 (s), 921 (s), 875 (s), 812 (s).



B11

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 8.10 (1H, d, $^3J = 9.0$, $\text{C}^8\text{-H}$), 8.00 (1H, s, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.48 (1H, dd, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.0$, $\text{C}^7\text{-H}$), 3.20 (2H, m, $\text{C}^1\text{-H}_2$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.88 (1H, ddd, $^2J = 17.7$, $^3J = 11.1$, 6.1, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 2.71 (1H, dd, $^2J = 17.6$, $^3J = 10.8$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.03 (2H, m, $\text{C}^2\text{-H}_2$, $\text{C}^3\text{-H}$), 1.51 (1H, dtd, $^2J = 13.7$, $^3J = 11.1$, 6.3, $\text{C}^2\text{-H}_2$), 1.15 (3H, d, $^3J = 6.5$ Hz, $\text{C}^3\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 160.8 (C^{4a}), 146.7 (C^{10a}), 141.7 (C^9), 135.2 (C^6), 128.9 (C^{9a}), 127.7 (C^7), 127.6 (C^5), 125.3 (C^8), 124.1 (C^{8a}), 42.5 (C^4), 30.7 (C^2), 28.9 (C^3), 27.2 (C^1), 21.6 ($\text{C}^3\text{-CH}_3$).

6.2.2.12 6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethylacridin (B12)

Aussehen: hellgelber Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NCl}_2$

Molekülgewicht: 280.2 g/mol

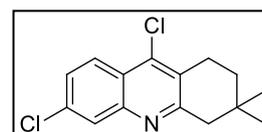
Ausbeute: 1.06 g (3.77 mmol / 63 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.92$ (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:1)

Reinigung: Umkristallisation aus Aceton

Schmelzpunkt: 102 - 103 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3064 (w), 2951 (m), 2864 (m), 1634 (w), 1607 (m), 1584 (m), 1544 (s), 1473 (s), 1394 (m), 1362 (s), 1072 (s), 955 (s), 902 (s), 812 (s).



B12

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 8.10 (1H, d, $^3J = 9.0$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.99 (1H, s, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.49 (1H, dd, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.0$, $\text{C}^7\text{-H}$), 3.02 (2H, t, $^3J = 6.9$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 2.89 (2H, br s, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 1.74 (2H, t, $^3J = 6.9$, $\text{C}^2\text{-H}_2$), 1.06 (6H, br s, $\text{C}^3\text{-(CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 160.6 (C^{4a}), 147.3 (C^{10a}), 141.5 (C^9), 135.4 (C^6), 128.1 (C^{9a}), 127.7 (C^7), 127.7 (C^5), 125.3 (C^8), 124.1 (C^{8a}), 47.9 (C^4), 35.2 (C^2), 30.1 (C^3), 27.9 ($\text{C}^3\text{-(CH}_3)_2$), 24.95 (C^1).

6.2.2.13 6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methoxyacridin (B13)

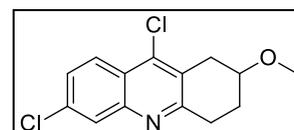
Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NOCl}_2$

Molekülgewicht: 282.2 g/mol

Ausbeute: 640 mg (2.27 mmol / 58 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.17$ (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:5)



B13

Experimentalteil

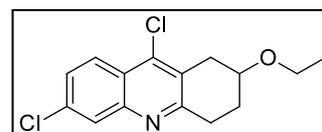
Reinigung: Säulenchromatographie (EtOAc/PE 1:5)
Schmelzpunkt: 57 - 58 °C
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3063 (m), 2953 (s), 2891 (m), 2828 (m), 1605 (s), 1585 (m), 1545 (s), 1423 (s), 1356 (m), 1193 (s), 1096 (s), 983 (s), 938 (s), 875 (m), 799 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 8.06 (1H, d, $^3J = 9.0$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.97 (1H, d, $^4J = 2.1$, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.46 (1H, dd, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.1$, $\text{C}^7\text{-H}$), 3.86 (1H, m, $\text{C}^2\text{-H}$), 3.45 (3H, s, $\text{C}^2\text{-O-CH}_3$), 3.23 (2H, m, $\text{C}^1\text{-H}_2$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 3.08 (2H, m, $\text{C}^1\text{-H}_2$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.13 (2H, m, $\text{C}^3\text{-H}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 160.0 (C^{4a}), 147.1 (C^{10a}), 142.2 (C^9), 135.6 (C^6), 127.8 (C^7), 127.7 (C^5), 126.9 (C^{9a}), 125.3 (C^8), 123.9 (C^{8a}), 74.1 (C^2), 56.2 (O-CH_3), 33.2 (C^4), 30.1 (C^1), 26.5 (C^3).

6.2.2.14 6,9-Dichlor-2-ethoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B14)

Aussehen: grau-brauner Feststoff
Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NOCl}_2$
Molekülgewicht: 296.2 g/mol
Ausbeute: 1.66 g (5.59 mmol / 80 %)



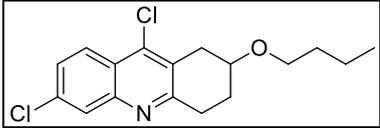
B14

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.34$ (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:5)
Reinigung: Säulenchromatographie (EtOAc/PE 1:5)
Schmelzpunkt: 59 - 60 °C
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3057 (m), 2953 (m), 2942 (m), 2862 (m), 1603 (m), 1583 (m), 1545 (s), 1474 (m), 1423 (w), 1352 (m), 1194 (m), 1095 (s), 936 (s), 807 (m), 735 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 8.05 (1H, d, $^3J = 9.0$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.96 (1H, d, $^4J = 2.1$, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.45 (1H, dd, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.1$, $\text{C}^7\text{-H}$), 3.93 (1H, m, $\text{C}^2\text{-H}$), 3.62 (2H, m, $\text{C}^2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$), 3.26 (2H, m, $\text{C}^1\text{-H}_2$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 3.06 (2H, m, $\text{C}^1\text{-H}_2$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.11 (2H, m, $\text{C}^3\text{-H}_2$), 1.23 (3H, t, $^3J = 7.0$, $\text{C}^2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 160.1 (C^{4a}), 147.1 (C^{10a}), 142.1 (C^9), 135.6 (C^6), 127.7 (C^7), 127.6 (C^5), 127.1 (C^{9a}), 125.3 (C^8), 123.9 (C^{8a}), 72.4 (C^2), 63.8 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 33.8 (C^4), 30.5 (C^1), 27.1 (C^3), 15.7 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$).

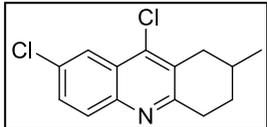
6.2.2.15 2-Butoxy-6,9-dichlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B15)

Aussehen:	gelbes Öl	 <p style="text-align: center;">B15</p>
Summenformel:	C ₁₇ H ₁₉ NOCl ₂	
Molekulgewicht:	324.2 g/mol	
Ausbeute:	700 mg (2.16 mmol / 72 %)	
Reaktionskontrolle:	R _f = 0.5 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:5)	
Reinigung:	(EtOAc/PE 1:5)	
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]:	3057 (m), 2953 (s), 2943 (s), 2862 (s), 1604 (m), 1584 (m), 1545 (s), 1474 (m), 1423 (m), 1353 (m), 1194 (m), 1110 (m), 936 (s), 807 (m).	

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 8.09 (1H, d, ³*J* = 9.0, C⁸-H), 7.99 (1H, d, ⁴*J* = 1.9, C⁵-H), 7.48 (1H, dd, ³*J* = 9.0, ⁴*J* = 1.9, C⁷-H), 3.92 (1H, m, C²-H), 3.56 (2H, m, C²-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 3.27 (2H, m, C¹-H₂, C⁴-H₂), 3.06 (2H, m, C¹-H₄, C⁴-H₂), 2.11 (2H, dd, ³*J* = 12.2, 6.2, C³-H₂), 1.57 (2H, m, C²-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.37 (2H, m, C²-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 0.91 (3H, t, ³*J* = 7.4, C²-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 160.2 (C^{4a}), 147.2 (C^{10a}), 142.2 (C⁹), 135.6 (C⁶), 127.7 (2C, br s, C⁷, C^{9a}), 127.3 (C⁵), 125.3 (C⁸), 124.0 (C^{8a}), 72.6 (C²), 68.4 (C²-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 33.8 (C¹), 32.3 (C²-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 30.4 (C⁴), 27.1 (C³), 19.6 (C²-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 14.0 (C²-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

6.2.2.16 7,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin (B16)

Aussehen:	gelber Feststoff	 <p style="text-align: center;">B16</p>
Summenformel:	C ₁₄ H ₁₃ NCl ₂	
Molekulgewicht:	266.2 g/mol	
Ausbeute:	943 mg (3.54 mmol / 71 %)	
Reaktionskontrolle:	R _f = 0.79 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:1)	
Reinigung:	Säulenchromatographie (EtOAc/PE 1:5)	
Schmelzpunkt:	78 - 80 °C	
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]:	3038 (w), 2953 (s), 2866 (m), 1609 (m), 1577 (m), 1548 (m), 1473 (s), 1392 (w), 1369 (m), 1275 (s), 1206 (m), 1080 (s), 973 (s), 874 (s), 832 (s).	

Experimentalteil

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 8.13 (1H, d, ⁴*J* = 2.3, C⁸-H), 7.89 (1H, d, ³*J* = 8.9, C⁵-H), 7.58 (1H, dd, ³*J* = 8.9, ⁴*J* = 2.3, C⁶-H), 3.21 (2H, m, C¹-H₂, C⁴-H₂), 3.08 (1H, ddd, ²*J* = 17.8, ³*J* = 11.6, 5.8, C⁴-H₂), 2.46 (1H, dd, ²*J* = 17.7, ³*J* = 10.7, C¹-H₂), 2.00 (2H, m, C²-H, C³-H₂), 1.55 (1H, dtd, ²*J* = 12.9, ³*J* = 11.6, 5.3), 1.18 (3H, d, ³*J* = 6.6, C²-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 159.8 (C^{4a}), 145.3 (C^{10a}), 140.3 (C⁹), 132.6 (C⁷), 130.5 (C⁵), 130.3 (C⁶), 129.7 (C^{9a}), 126.2 (C^{8a}), 122.9 (C⁸), 36.1 (C¹), 33.9 (C⁴), 30.9 (C³), 29.0 (C²), 21.9 (C²-CH₃).

6.2.2.17 7,9-Dichlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B17)

Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: C₁₅H₁₅NCl₂

Molekülgewicht: 280.2 g/mol

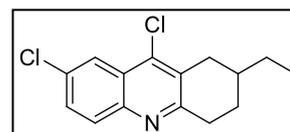
Ausbeute: 3.62 g (12.9 mmol / 88 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.79 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:1)

Reinigung: Umkristallisation aus Aceton

Schmelzpunkt: 133 - 134 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3063 (w), 2961 (s), 2876 (m), 1637 (m), 1606 (m), 1577 (s), 1544 (m), 1471 (s), 1370 (m), 1267 (m), 1202 (m), 1076 (s), 950 (s), 871 (m), 826 (s).



B17

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 8.25 (1H, d, ³*J* = 8.6, C⁵-H), 8.19 (1H, d, ⁴*J* = 2.2, C⁸-H), 7.68 (1H, dd, ³*J* = 8.6, ⁴*J* = 2.2, C⁶-H), 3.47 (1H, d, ²*J* = 17.8, C⁴-H₂), 3.27 (1H, ddd, ²*J* = 17.8, ³*J* = 5.2, ⁴*J* = 1.7, C¹-H₂), 3.16 (1H, m, C⁴-H₂), 2.52 (1H, dd, ²*J* = 17.8, ³*J* = 10.7, C¹-H₂), 2.15 (1H, m, C³-H₂), 1.77 (1H, m, C²-H), 1.53 (3H, m, C³-H₂, C²-CH₂-CH₃), 1.05 (3H, t, ³*J* = 7.4 Hz, C²-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 159.3 (C^{4a}), 142.6 (C⁹), 134.0 (C^{10a}), 131.8 (C⁶), 131.7 (C^{9a}), 130.5 (C⁵), 128.3 (C⁷), 126.3 (C^{8a}), 123.1 (C⁸), 35.3 (C²), 33.8 (C¹), 32.4 (C⁴), 29.0 (C²-CH₂-CH₃), 27.7 (C³), 11.6 (C²-CH₂-CH₃).

6.2.2.18 7,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin (B18)

Aussehen: gelber Feststoff

 Summenformel: $C_{16}H_{17}NCl_2$

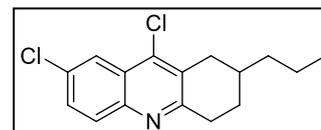
Molekülgewicht: 294.2 g/mol

Ausbeute: 1.59 g (5.40 mmol / 54 %)

 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.87$ (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:1)

Reinigung: Umkristallisation aus Aceton

Schmelzpunkt: 82 - 83 °C

 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2924 (s), 2885 (m), 1577 (s), 1544 (m), 1473 (s), 1420 (m), 1318 (m), 1281 (m), 1201 (m), 1146 (s), 1078 (s), 953 (s), 840 (m).

B18
 1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 8.11 (1H, d, $^4J = 2.3$, C^8 -H), 7.87 (1H, d, $^3J = 8.9$, C^5 -H), 7.56 (1H, dd, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.3$, C^6 -H), 3.19 (2H, m, C^1 -H₂, C^4 -H₂), 3.04 (1H, ddd, $^2J = 17.7$, $^3J = 11.7$, 5.74, C^4 -H₂), 2.46 (1H, dd, $^2J = 17.7$, $^3J = 10.7$, C^1 -H₂), 2.09 (1H, m, C^3 -H₂), 1.82 (1H, m, C^2 -H), 1.49 (5H, m, C^3 -H₂, C^2 -CH₂-CH₂-CH₃), 0.97 (3H, t, $^3J = 6.9$, C^2 -CH₂-CH₂-CH₃).

 ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 160.1 (C^{4a}), 145.2 (C^{10a}), 140.4 (C^9), 132.5 (C^{9a}), 130.5 (C^5), 130.3 (C^6), 129.7 (C^7), 126.1 (C^{8a}), 122.8 (C^8), 38.7 (C^2 -CH₂-CH₂-CH₃), 34.3 (C^1), 33.9 (C^4), 33.6 (C^2), 28.8 (C^3), 20.2 (C^2 -CH₂-CH₂-CH₃), 14.4 (C^2 -CH₂-CH₂-CH₃).

6.2.2.19 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-7-nitroacridin (B19)

Aussehen: gelber Feststoff

 Summenformel: $C_{13}H_{11}N_2O_2Cl$

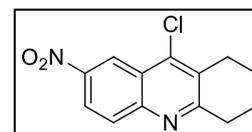
Molekülgewicht: 262.7 g/mol

 Ausbeute: 697 mg (2.65 mmol / 66 %) (Lit.: 82 %)¹²⁸

 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.59$ (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:1)

Reinigung: Umkristallisation aus Aceton

Schmelzpunkt: 152 - 153 °C


B19

 Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹²⁸

6.2.2.20 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-nitroacridin (B20)

Aussehen: bräunliche Nadeln

Summenformel: $C_{14}H_{13}N_2O_2Cl$

Molekülgewicht: 276.7 g/mol

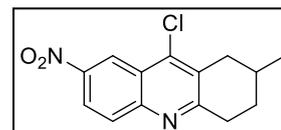
Ausbeute: 774 mg (2.80 mmol / 70 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.67$ (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:1)

Reinigung: Umkristallisation aus Aceton

Schmelzpunkt: 151 - 152 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3027 (w), 2949 (m), 2863 (m), 1622 (m), 1589 (m), 1562 (s), 1519 (s), 1476 (s), 1339 (m), 1314 (s), 1089 (m), 898 (m), 853 (s), 741 (s).



B20

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 9.09 (1H, d, $^4J = 2.5$, C^8 -H), 8.40 (1H, dd, $^3J = 9.2$, $^4J = 2.5$, C^7 -H), 8.07 (1H, d, $^3J = 9.2$, C^5 -H), 3.27 (2H, m, C^1 -H₂, C^4 -H₂), 3.13 (1H, ddd, $^2J = 18.1$, $^3J = 11.6$, 5.8, C^4 -H₂), 2.52 (1H, dd, $^2J = 17.8$, $^3J = 10.8$, C^1 -H₂), 2.05 (2H, m, C^2 -H, C^3 -H₂), 1.59 (1H, dtd, $^2J = 12.9$, $^3J = 11.6$, 5.3, C^3 -H₂), 1.21 (3H, d, $^3J = 6.5$, C^2 -CH₃).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 163.9 (C^{4a}), 148.8 (C^7), 145.7 (C^{10a}), 143.1 (C^9), 131.1 (C^{9a}), 130.7 (C^5), 124.7 (C^{8a}), 122.9 (C^6), 121.2 (C^8), 36.1 (C^1), 34.2 (C^4), 30.6 (C^3), 28.9 (C^2), 21.8 (C^2 -CH₃).

6.2.2.21 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-7-nitroacridin (B21)

Aussehen: beiger Feststoff

Summenformel: $C_{14}H_{13}N_2O_2Cl$

Molekülgewicht: 276.7 g/mol

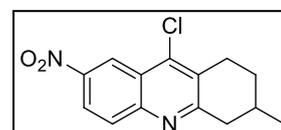
Ausbeute: 735 mg (2.66 mmol / 53 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.63$ (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:1)

Reinigung: Umkristallisation aus Aceton

Schmelzpunkt: 122 - 123 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3031 (w), 2933 (m), 2868 (m), 1617 (m), 1585 (m), 1562 (s), 1517 (s), 1476 (s), 1336 (m), 1301 (s), 1220 (m), 1087 (m), 979 (m), 848 (m), 741 (s).



B21

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 9.13 (1H, d, ⁴*J* = 2.5, C⁸-H), 8.42 (1H, dd, ³*J* = 9.2, ⁴*J* = 2.5, C⁶-H), 8.08 (1H, d, ³*J* = 9.2, C⁵-H), 3.25 (2H, m, C¹-H₂, C⁴-H₂), 2.93 (1H, ddd, ²*J* = 17.7, ³*J* = 11.1, 6.1, C¹-H₂), 2.75 (1H, dd, ²*J* = 17.9, ³*J* = 10.8, C⁴-H₂), 2.07 (2H, m, C²-H₂, C³-H), 1.55 (1H, dtd, ²*J* = 13.8, ³*J* = 11.1, 6.3, C²-₂), 1.17 (3H, d, ³*J* = 6.5, C³-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 164.0 (C^{4a}), 148.8 (C^{10a}), 145.8 (C⁷), 143.2 (C⁹), 131.9 (C^{9a}), 130.7 (C⁵), 124.8 (C^{8a}), 122.9 (C⁶), 121.2 (C⁸), 42.9 (C⁴), 30.4 (C²), 28.8 (C³), 27.3 (C¹), 21.5 (C³-CH₃).

6.2.2.22 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethyl-7-nitroacridin (B22)

Aussehen: beiger Feststoff

Summenformel: C₁₅H₁₅N₂O₂Cl

Molekülgewicht: 290.7 g/mol

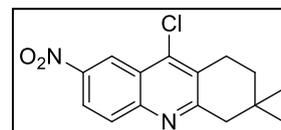
Ausbeute: 607 mg (2.09 mmol / 52 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.83 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:1)

Reinigung: Umkristallisation aus Aceton

Schmelzpunkt: 162 - 163 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3083 (w), 2924 (m), 2857 (m), 1617 (m), 1585 (m), 1569 (s), 1519 (s), 1473 (s), 1337 (m), 1311 (s), 1218 (m), 1085 (m), 970 (m), 899 (m), 738 (s).

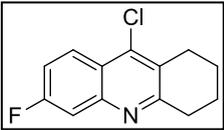


B22

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 9.12 (1H, d, ⁴*J* = 2.5, C⁸-H), 8.42 (1H, dd, ³*J* = 9.2, ⁴*J* = 2.5, C⁶-H), 8.09 (1H, d, ⁴*J* = 9.2, C⁵-H), 3.08 (2H, t, ³*J* = 6.9, C¹-H₂), 2.95 (2H, s, C⁴-H₂), 1.78 (2H, t, ³*J* = 6.9, C²-H₂), 1.08 (6H, s, C³-(CH₃)₂).

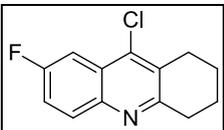
¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 163.8 (C^{4a}), 149.0 (C^{10a}), 145.8 (C⁷), 143.1 (C⁹), 130.7 (C⁵), 130.2 (C^{9a}), 124.8 (C^{8a}), 122.9 (C⁶), 121.2 (C⁸), 47.2 (C⁴), 35.0 (C²), 30.2 (C³), 27.9 (C³-(CH₃)₂), 25.1 (C¹).

6.2.2.23 9-Chlor-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B23)

Aussehen:	beiger Feststoff	 <p style="text-align: center;">B23</p>
Summenformel:	C ₁₃ H ₁₁ NCIF	
Molekülgewicht:	235.7 g/mol	
Ausbeute:	455 mg (1.93 mmol / 75 %)	
Reaktionskontrolle:	R _f = 0.88 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:1)	
Reinigung:	Umkristallisation aus Aceton	
Schmelzpunkt:	77 - 78 °C	
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]:	3046 (w), 2936 (s), 2863 (m), 1624 (m), 1559 (s), 1487 (s), 1402 (m), 1313 (s), 1223 (s), 1137 (m), 1105 (w), 869 (m), 807 (m), 753 (m).	

Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹²⁶

6.2.2.24 9-Chlor-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (B24)

Aussehen:	beiger Feststoff	 <p style="text-align: center;">B24</p>
Summenformel:	C ₁₃ H ₁₁ NCIF	
Molekülgewicht:	235.7 g/mol	
Ausbeute:	280 mg (1.19 mmol / 46 %)	
Reaktionskontrolle:	R _f = 0.83 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:1)	
Reinigung:	Umrüstallisation aus Aceton	
Schmelzpunkt:	78 - 79 °C	
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]:	3021 (w), 2938 (s), 2866 (m), 1626 (m), 1579 (m), 1486 (s), 1421 (m), 1314 (m), 1224 (s), 1169 (s), 965 (m), 837 (m), 754 (m).	

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 7.96 (1H, dd, ³ J = 9.2, ⁴ J_{C-F} = 5.3, C⁵-H), 7.77 (1H, dd, ³ J_{C-F} = 9.8, ⁴ J = 2.8, C⁸-H), 7.42 (1H, ddd, ³ J = 9.2, ³ J_{C-F} = 8.1, ⁴ J = 2.8, C⁶-H), 3.10 (2H, t, ³ J = 6.0, C⁴-H₂), 3.02 (2H, t, ³ J = 6.1, C¹-H₂), 1.95 (4H, m, C²-H₂, C³-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 161.3 (d, J_{C-F} = 247.3, C⁷), 159.0 (d, ⁴ J_{C-F} = 2.6, C^{10a}), 143.9 (C^{4a}), 140.8 (C⁹), 131.4 (d, ³ J_{C-F} = 8.8, C⁵), 129.9 (C^{9a}), 126.4 (d, ³ J_{C-F} = 10.2, C^{8a}), 119.6 (d, ² J_{C-F} = 25.7, C⁶), 107.6 (d, ² J_{C-F} = 24.6, C⁸), 34.2 (C⁴), 27.7 (C¹), 22.8, 22.7 (C², C³).

6.2.2.25 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyacridin (B25)

4.00 g (17.4 mmol) Verbindung **V9** wurden in 25 ml POCl₃ für 30 min zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen des Ansatzes wurde vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert und das Rohprodukt viermal mit je 50 ml CHCl₃ extrahiert. Die org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und säulenchromatographisch (Kieselgel, CDCl₃) gereinigt.

Aussehen: gelbliche Kristalle

Summenformel: C₁₄H₁₄NOCl

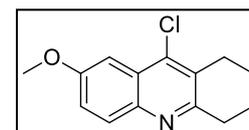
Molekülgewicht: 247.7 g/mol

Ausbeute: 3.53 g (14.3 mmol / 82 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.37 (Kieselgel, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 126 - 127 °C (Lit.: 123 - 123.5 °C)¹²⁹

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3011 (w), 2933 (s), 2865 (m), 1620 (s), 1581 (m), 1488 (s), 1317 (s), 1229 (s), 1209 (m), 1173 (m), 1108 (m), 1025 (s), 822 (s).

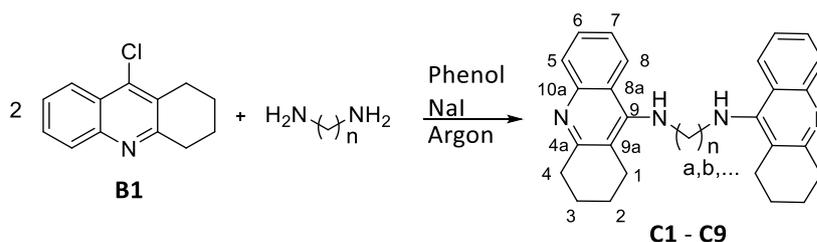


B25

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.87 (1H, d, ³*J* = 9.2, C⁵-H), 7.39 (1H, d, ⁴*J* = 2.8, C⁸-H), 7.31 (1H, dd, ³*J* = 9.2, ⁴*J* = 2.8, C⁶-H), 3.96 (3H, s, C⁷-O-CH₃), 3.08 (2H, t, ³*J* = 5.6, C⁴-H₂), 3.01 (2H, t, ³*J* = 5.9, C¹-H₂), 1.95 (4H, m, C²-H₂, C³-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 158.1 (C⁷), 156.8 (C^{4a}), 142.9 (C^{10a}), 140.2 (C⁹), 130.4 (C⁵), 129.1 (C^{9a}), 126.4 (C^{8a}), 122.1 (C⁶), 101.7 (C⁸), 55.7 (C⁷-O-CH₃), 34.0 (C⁴), 27.8 (C¹), 22.9, 22.8 (C², C³).

6.2.3 Synthese der alkylverbrückten Tacrin-Dimere C1 - C9



Nach Vorschrift von Hu⁴² wurde ein Äquivalent 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (Verbindung **B1**) mit 0.5 Äquivalenten 1,n-Diaminoalkan und 0.05 Äquivalenten Natriumiodid in Phenol auf

Experimentarteil

180 °C unter Argonatmosphäre erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurden 10 ml 3 M KOH-Lösung zugegeben und das Rohprodukt mit Essigsäureethylester extrahiert (3 x 20 ml). Die org. Phasen wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die Ansatzmengen, Reaktionsdauern und Fließmittel der säulenchromatographischen Reinigung sind der folgenden Tabelle 38 zu entnehmen.

Produkt		9-Chlortacrin [mg] [mmol]	Diamin [mg] [mmol]	Reaktionsdauer [min]	Fließmittel
C1	n = 2	435 2.00	1,2-Diaminoethan 60 1.00	120	CHCl ₃ /MeOH = 10:3
C2	n = 3	653 3.00	1,3-Diaminopropan 111 1.50	180	CHCl ₃ /MeOH = 10:3
C3	n = 4	653 3.00	1,4-Diaminobutan 132 1.50	180	CHCl ₃ /MeOH/NH ₄ OH = 100:10:1
C4	n = 5	435 2.00	1,5-Diaminopentan 112 1.10	180	CHCl ₃ /MeOH/NH ₄ OH = 100:10:1
C5	n = 6	653 3.00	1,6-Diaminohexan 174 1.50	120	CHCl ₃ /MeOH/NH ₄ OH = 100:10:1
C6	n = 7	653 3.00	1,7-Diaminoheptan 195 1.50	360	CHCl ₃ /MeOH/NH ₄ OH = 100:10:1
C7	n = 8	653 3.00	1,8-Diaminooctan 216 1.50	240	CHCl ₃ /MeOH/NH ₄ OH = 100:10:1
C8	n = 9	653 3.00	1,9-Diaminononan 237 1.50	360	CHCl ₃ /MeOH/NH ₄ OH = 100:10:1
C9	n = 10	653 3.00	1,10-Diaminodecan 259 1.50	360	CHCl ₃ /MeOH/NH ₄ OH = 100:10:1

Tabelle 38: Ansatzgrößen, Reaktionszeiten und Fließmittel zur säulenchromatographischen Reinigung der Verbindungen **C1 - C9**

6.2.3.1 N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)ethan-1,2-diamin (C1)

Aussehen: beige, amorphe Substanz

 Summenformel: $C_{28}H_{30}N_4$

Molekülgewicht: 422.6 g/mol

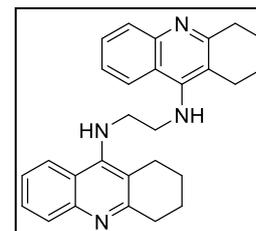
Ausbeute: 296 mg (0.70 mmol / 70 %) (Lit.: 54 %)

 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.51$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:3$)

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 260 °C (als Dihydrochlorid)

 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3058 (w), 2929 (m), 2857 (m), 1614 (w), 1578 (s), 1559 (s), 1496 (s), 1358 (w), 1108 (m).

Reinheit: 95.5 % (Methode 2)

 Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.⁴²

C1
6.2.3.2 N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)propan-1,3-diamin (C2)

Aussehen: beige, amorphe Substanz

 Summenformel: $C_{29}H_{32}N_4$

Molekülgewicht: 436.6 g/mol

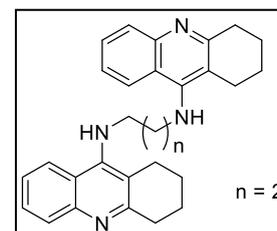
Ausbeute: 314 mg (0.72 mmol / 48 %)

 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.27$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:3$)

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 290 °C (als Dihydrochlorid)

 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3425 (w), 3058 (w), 2930 (m), 2861 (m), 1687 (w), 1614 (w), 1577 (s), 1560 (s), 1496 (s), 1359 (w), 1134 (m), 941 (w), 757 (s).

Reinheit: 95.0 % (Methode 2)

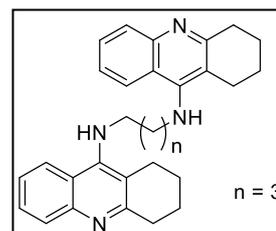

C2

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.97 (1H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.0$, C^5 -H), 7.87 (1H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.1$, C^8 -H), 7.55 (1H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.8, $^4J = 1.1$, C^6 -H), 7.32 (1H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.8, $^4J = 1.0$, C^7 -H), 3.96 (2H, br s, NH_2), 3.59 (4H, m, C^a - H_2), 3.05 (4H, t, $^3J = 6.2$, C^4 - H_2), 2.63 (4H, t, $^3J = 6.2$, C^1 - H_2), 2.02 (2H, m, C^b - H_2), 1.87 (8H, m, C^2 - H_2 , C^3 - H_2).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 158.9 (C^{4a}), 150.3 (C^9), 147.7 (C^{10a}), 129.2 (C^5), 128.5 (C^6), 124.1 (C^7), 122.5 (C^8), 120.5 (C^{8a}), 117.0 (C^{9a}), 47.2 (C^a), 34.2 (C^4), 33.6 (C^b), 25.0 (C^1), 23.1, 22.9 (C^2 , C^3).

6.2.3.3 *N*¹,*N*²-Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)butan-1,4-diamin (C3)

Aussehen: bräunliche, amorphe Substanz
 Summenformel: C₃₀H₃₄N₄
 Molekülgewicht: 450.6 g/mol
 Ausbeute: 332 mg (0.74 mmol / 49 %) (Lit.: 51 %)

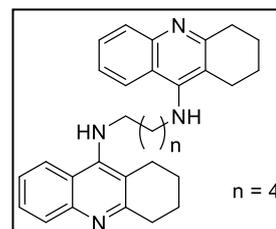


Reaktionskontrolle: R_f = 0.31 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100:10:1) **C3**
 Schmelzpunkt: 268 °C (als Dihydrochlorid)
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3435 (m), 3123 (m), 2931 (m), 2862 (w), 1638 (m), 1577 (s), 1556 (s),
 1496 (s), 1420 (m), 1247 (m), 1106 (m), 945 (w), 755 (m).
 Reinheit: 96.9 % (Methode 2)

Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.⁴²

6.2.3.4 *N*¹,*N*²-Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)pentan-1,5-diamin (C4)

Aussehen: gelbliche, amorphe Substanz
 Summenformel: C₃₁H₃₆N₄
 Molekülgewicht: 464.6 g/mol
 Ausbeute: 283 mg (0.61 mmol / 61 %)

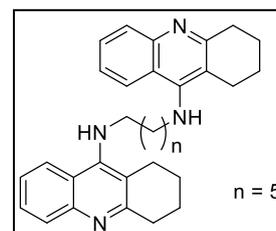


Reaktionskontrolle: R_f = 0.33 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100:10:1) **C4**
 Schmelzpunkt: 270 °C (als Dihydrochlorid)
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3323 (m), 3184 (m), 2940 (s), 2852 (m), 1649 (m), 1566 (s), 1488 (m),
 1403 (m), 1254 (m), 1097 (m), 943 (w), 768 (s).
 Reinheit: 99.7 % (Methode 5)

Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹³⁰

6.2.3.5 N^1,N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (C5)

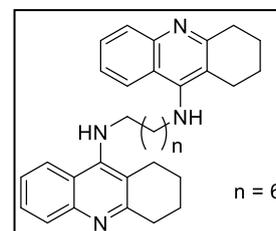
Aussehen:	gelblicher Feststoff
Summenformel:	$C_{32}H_{38}N_4$
Molekülgewicht:	478.7 g/mol
Ausbeute:	445 mg (0.93 mmol / 62 %) (Lit.: 56 %)
Reaktionskontrolle:	$R_f = 0.30$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH/NH_4OH = 100:10:1$)
Schmelzpunkt:	107 - 108 °C (Lit.: 94 - 96 °C) ⁴²
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]:	3442 (m), 3050 (w), 2934 (s), 2850 (m), 1614 (m), 1576 (s), 1556 (s), 1501 (s), 1360 (m), 1268 (m), 1144 (m), 1024 (w), 941 (w), 757 (s).
Reinheit:	99.4 % (Methode 2)


C5

Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.⁴²

6.2.3.6 N^1,N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)heptan-1,7-diamin (C6)

Aussehen:	goldgelbes, viskoses Öl
Summenformel:	$C_{33}H_{40}N_4$
Molekülgewicht:	492.7 g/mol
Ausbeute:	168 mg (0.34 mmol / 23 %)
Reaktionskontrolle:	$R_f = 0.30$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH/NH_4OH = 100:10:1$)
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]:	3442 (m), 3070 (w), 2931 (s), 2856 (m), 1613 (m), 1577 (s), 1558 (s), 1503 (s), 1355 (m), 1272 (m), 1158 (m), 1029 (w), 943 (w), 753 (m).
Reinheit:	98.4 % (Methode 2)


C6

Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹²⁶

6.2.3.7 *N*¹,*N*²-Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)octan-1,8-diamin (C7)

Aussehen: goldgelbes Öl

Summenformel: C₃₄H₄₂N₄

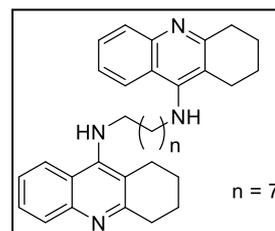
Molekülgewicht: 506.7 g/mol

Ausbeute: 418 mg (0.83 mmol / 55 %) (Lit.: 51 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.31 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100:10:1)

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3308 (m), 3112 (w), 2936 (s), 2853 (m), 1637 (m), 1574 (s), 1521 (s), 1392 (m), 1307 (s), 1280 (m), 1153 (m), 1039 (w), 763 (m).

Reinheit: 98.4 % (Methode 2)



C7

Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹²⁶

6.2.3.8 *N*¹,*N*²-Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (C8)

Aussehen: goldgelbes Öl

Summenformel: C₃₅H₄₄N₄

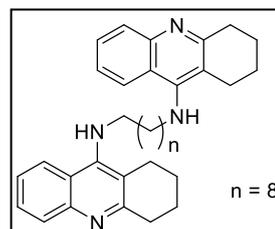
Molekülgewicht: 520.8 g/mol

Ausbeute: 124 mg (0.24 mmol / 16 %) (Lit.: 35 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.28 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100:10:1)

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3362 (m), 3054 (w), 2927 (s), 2851 (m), 1636 (m), 1578 (s), 1556 (s), 1499 (s), 1422 (m), 1362 (m), 1268 (m), 1144 (m), 1021 (w), 942 (w), 756 (m).

Reinheit: 99.4 % (Methode 2)



C8

Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹³⁰

6.2.3.9 *N*¹,*N*²-Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)decan-1,10-diamin (C9)

Aussehen: hellgelber Feststoff

Summenformel: C₃₆H₄₆N₄

Molekülgewicht: 534.8 g/mol

Ausbeute: 338 mg (0.63 mmol / 42 %) (Lit.: 65 %)

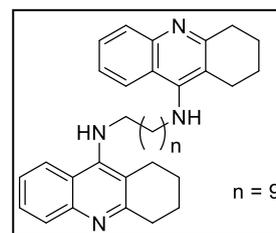
Reaktionskontrolle: R_f = 0.23 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100:10:1)

C9

Schmelzpunkt: 108 - 109 °C

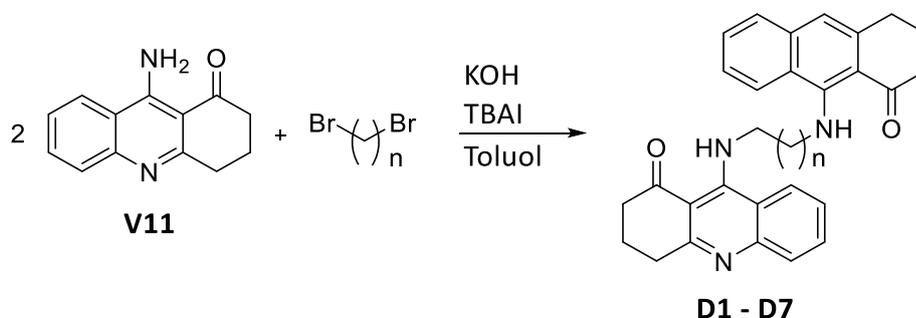
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3368 (m), 3053 (w), 2924 (s), 2850 (m), 1615 (m), 1579 (s), 1560 (s), 1498 (s), 1410 (m), 1343 (m), 1260 (m), 1156 (m), 1018 (w), 937 (w), 759 (s).

Reinheit: 99.2 % (Methode 2)



Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹³⁰

6.2.4 Synthese der alkylverbrückten 1-Oxotacrin-Dimere D1 - D7



Ein Äquivalent 9-Amino-3,4-dihydroacridin-1(2H)-on (Verbindung **V11**) wurde mit 1.1 Äquivalenten KOH, 0.5 Äquivalenten 1,*n*-Dibromalkan und 0.11 Äquivalenten Tetrabutylammoniumiodid in 30 ml Toluol suspendiert und in der Mikrowelle auf 120 °C (Aufheizrate: 4 min auf 120 °C, 800 W, 5 Weflon[®]-Scheiben) oder klassisch im Ölbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit 100 ml dem. Wasser versetzt. Die Suspension wurde kurz zum Sieden erhitzt und der Niederschlag abfiltriert. Dieser wurde wiederum dreimal mit 20 ml Toluol erhitzt und heiß filtriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CHCl₃/MeOH = 10:2) gereinigt. Die Ansatzmengen und Reaktionszeiten sind der folgenden Tabelle 39 zu entnehmen.

	Produkt	V11 [mg] [mmol]	Dibromalkan [mg] [mmol]	Reaktionsdauer [h]
D1	n = 6	743 3.50	1,6-Dibromhexan 427 1.75	2 (MW)
D2	n = 7	743 3.50	1,7-Dibromheptan 451 1.75	2 (MW)
D3	n = 8	743 3.50	1,8-Dibromoctan 476 1.75	2 (MW)
D4	n = 9	743 3.50	1,9-Dibromnonan 500 1.75	40 (Ölbad)
D5	n = 10	743 3.50	1,10-Dibromdecan 525 1.75	40 (Ölbad)
D6	n = 11	1060 5.00	1,11-Dibromundecan 942 3.00	40 (Ölbad)
D7	n = 12	1060 5.00	1,12-Dibromdodecan 984 3.00	14 (Ölbad)

Tabelle 39 : Ansatzgröße und Reaktionszeiten der Verbindungen D1 bis D7

6.2.4.1 9,9'-(Hexan-1,6-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2H)-on) (D1)

Aussehen: hellbrauner Feststoff

Summenformel: $C_{32}H_{34}N_4O_2$

Molekulgewicht: 506.6 g/mol

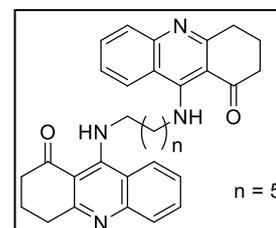
Ausbeute: 458 mg (0.90 mmol / 51 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.34$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:2$)

Schmelzpunkt: 171 - 172 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3017 (m), 2938 (m), 2866 (m), 1614 (s), 1587 (w), 1571 (m), 1525 (m), 1466 (m), 1380 (w), 1313 (m), 1225 (s), 1130 (s), 932 (m), 773 (s).

Reinheit: >99.9 % (Methode 5)


D1

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 11.49 (2H, br s, NH), 8.23 (2H, dd, $^3J = 8.5$, $^4J = 1.0$, C⁸-H),

7.80 (2H, dd, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.3$, C⁵-H), 7.64 (2H, ddd, $^3J = 8.3$, 6.9, $^4J = 1.0$, C⁶-H), 7.29 (2H, ddd, $^3J = 8.5$, 6.9, $^4J = 1.3$, C⁷-H), 3.91 (4H, m, C^a-H₂), 3.06 (4H, m, C⁴-H₂), 2.69 (4H, m, C²-H₂), 2.09 (4H, m, C³-H₂), 1.85 (4H, m, C^b-CH₂), 1.60 (4H, m, C^c-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 201.6 (C¹), 163.8 (C^{4a}), 157.6 (C⁹), 150.3 (C^{10a}), 131.9 (C⁶), 129.1 (C⁵), 127.0 (C⁸), 123.3 (C⁷), 119.1 (C^{8a}), 107.7 (C^{9a}), 48.6 (C^a), 40.1 (C²), 35.0 (C⁴), 30.8 (C^b), 26.5 (C^c), 21.7 (C³).

6.2.4.2 9,9'-(Heptan-1,7-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2H)-on) (D2)

Aussehen: hellbrauner Feststoff

Summenformel: C₃₃H₃₆N₄O₂

Molekülgewicht: 520.7 g/mol

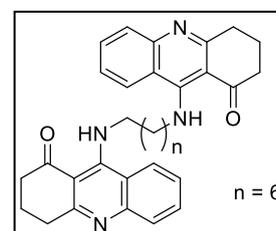
Ausbeute: 448 mg (0.86 mmol / 46 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.40 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

Schmelzpunkt: 167 - 169 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3031 (w), 2939 (m), 2870 (m), 1614 (s), 1596 (s), 1569 (s), 1526 (m), 1464 (m), 1391 (w), 1314 (m), 1220 (s), 1156 (m), 932 (m), 753 (s).

Reinheit: >99.9 % (Methode 5)



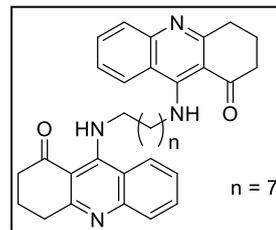
D2

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 11.48 (2H, br s, NH), 8.23 (2H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.1$, C⁸-H), 7.81 (2H, dd, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.3$, C⁵-H), 7.64 (2H, ddd, $^3J = 8.3$, 6.9, $^4J = 1.1$, C⁶-H), 7.29 (2H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.9, $^4J = 1.3$, C⁷-H), 3.89 (4H, m, C^a-H₂), 3.08 (4H, m, C⁴-H₂), 2.72 (4H, m, C²-H₂), 2.11 (4H, m, C³-H₂), 1.82 (4H, m, C^b-CH₂), 1.55 (4H, m, C^c-H₂), 1.46 (2H, m, C^d-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 201.2 (C¹), 163.8 (C^{4a}), 157.6 (C⁹), 150.5 (C^{10a}), 131.9 (C⁶), 129.1 (C⁵), 127.0 (C⁸), 123.3 (C⁷), 119.1 (C^{8a}), 107.7 (C^{9a}), 48.8 (C^a), 40.1 (C²), 35.0 (C⁴), 31.0 (C^b), 28.8 (C^d), 26.9 (C^c), 21.7 (C³).

6.2.4.3 9,9'-(Octan-1,8-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2H)-on) (D3)

Aussehen:	beiger Feststoff
Summenformel:	$C_{34}H_{38}N_4O_2$
Molekülgewicht:	534.7 g/mol
Ausbeute:	450 mg (0.84 mmol / 48 %)
Reaktionskontrolle:	$R_f = 0.59$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:2$)
Schmelzpunkt:	172 - 173 °C
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]:	3001 (m), 2932 (s), 2858 (m), 1615 (s), 1593 (s), 1570 (s), 1525 (s), 1467 (s), 1389 (w), 1325 (m), 1221 (s), 1159 (m), 930 (m), 760 (s).
Reinheit:	95.4 % (Methode 5)



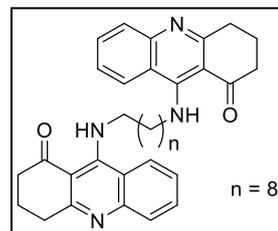
D3

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 11.49 (2H, br s, NH), 8.24 (2H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 0.9$, C⁸-H), 7.80 (2H, d, $^3J = 7.8$, C⁵-H), 7.64 (2H, ddd, $^3J = 7.8$, 7.1, $^4J = 0.9$, C⁶-H), 7.31 (2H, ddd, $^3J = 8.4$, 7.1, $^4J = 1.2$, C⁷-H), 3.91 (4H, m, C^a-H₂), 3.06 (4H, m, C⁴-H₂), 2.69 (4H, m, C²-H₂), 2.10 (4H, m, C³-H₂), 1.86 (4H, m, C^b-CH₂), 1.63 (8H, m, C^c-H₂, C^d-H₂).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 201.2 (C¹), 163.7 (C^{4a}), 157.6 (C⁹), 150.0 (C^{10a}), 132.1 (C⁶), 128.8 (C⁵), 127.1 (C⁸), 123.5 (C⁷), 119.0 (C^{8a}), 107.6 (C^{9a}), 48.9 (C^a), 40.0 (C²), 34.8 (C⁴), 31.0 (C^b), 29.2 (C^d), 26.9 (C^c), 21.7 (C³).

6.2.4.4 9,9'-(Nonan-1,9-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2H)-on) (D4)

Aussehen:	beiger Feststoff
Summenformel:	$C_{35}H_{40}N_4O_2$
Molekülgewicht:	548.7 g/mol
Ausbeute:	280 mg (0.51 mmol / 29 %)
Reaktionskontrolle:	$R_f = 0.62$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:2$)
Schmelzpunkt:	154 - 155 °C
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]:	3059 (w), 2927 (s), 2852 (m), 1612 (s), 1596 (s), 1568 (s), 1528 (m), 1455 (s), 1389 (w), 1330 (m), 1219 (s), 1155 (w), 933 (m), 748 (s).
Reinheit:	98.2 % (Methode 5)



D4

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 11.46 (2H, br s, NH), 8.23 (2H, d, ³J = 8.3, C⁸-H), 7.80 (2H, d, ³J = 8.2, C⁵-H), 7.63 (2H, ddd, ³J = 8.2, 7.0, ⁴J = 1.0, C⁶-H), 7.28 (2H, ddd, ³J = 8.3, 7.0, ⁴J = 1.1, C⁷-H), 3.88 (4H, m, C^a-H₂), 3.06 (4H, m, C⁴-H₂), 2.70 (4H, m, C²-H₂), 2.09 (4H, m, C³-H₂), 1.80 (4H, m, C^b-CH₂), 1.52 (4H, m, C^c-H₂), 1.41 (4H, m, C^d-H₂), 1.34 (2H, m, C^e-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 201.2 (C¹), 163.8 (C^{4a}), 157.6 (C⁹), 150.2 (C^{10a}), 131.9 (C⁶), 129.0 (C⁵), 127.0 (C⁸), 123.3 (C⁷), 119.1 (C^{8a}), 107.7 (C^{9a}), 48.8 (C^a), 40.1 (C²), 35.0 (C⁴), 31.0 (C^b), 29.2 (C^d), 28.2 (C^e), 26.9 (C^c), 21.7 (C³).

6.2.4.5 9,9'-(Decan-1,10-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2H)-on) (D5)

Aussehen: beiger Feststoff

Summenformel: C₃₆H₄₂N₄O₂

Molekülgewicht: 562.7 g/mol

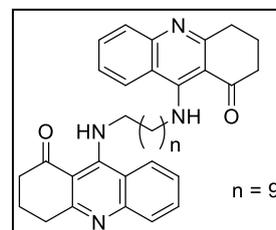
Ausbeute: 550 mg (0.98 mmol / 56 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.39 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

Schmelzpunkt: 133 - 135 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3032 (w), 2925 (m), 2853 (m), 1614 (s), 1591 (s), 1569 (s), 1527 (m), 1455 (m), 1389 (w), 1328 (m), 1222 (s), 1154 (m), 932 (m), 757 (s).

Reinheit: 98.5 % (Methode 5)



D5

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 11.50 (2H, br s, NH), 8.24 (2H, d, ³J = 8.4, C⁸-H), 7.82 (2H, d, ³J = 8.1, C⁵-H), 7.64 (2H, ddd, ³J = 8.1, 6.9, ⁴J = 0.9, C⁶-H), 7.30 (2H, ddd, ³J = 8.4, 6.9, ⁴J = 1.1, C⁷-H), 3.88 (4H, m, C^a-H₂), 3.06 (4H, m, C⁴-H₂), 2.72 (4H, m, C²-H₂), 2.11 (4H, m, C³-H₂), 1.80 (4H, m, C^b-CH₂), 1.49 (4H, m, C^c-H₂), 1.35 (8H, m, C^d-H₂, C^e-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 201.0 (C¹), 163.6 (C^{4a}), 157.4 (C⁹), 150.2 (C^{10a}), 131.8 (C⁶), 128.9 (C⁵), 126.9 (C⁸), 123.2 (C⁷), 118.9 (C^{8a}), 107.5 (C^{9a}), 48.7 (C^a), 39.9 (C²), 34.7 (C⁴), 30.9 (C^b), 29.3 (C^d), 29.2 (C^e), 26.9 (C^c), 21.6 (C³).

6.2.4.6 9,9'-(Undecan-1,11-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2H)-on) (D6)

Aussehen: beiger Feststoff

Summenformel: $C_{37}H_{44}N_4O_2$

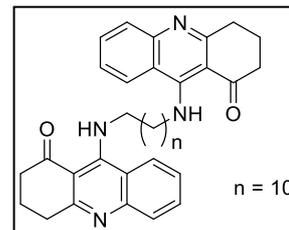
Molekülgewicht: 576.8 g/mol

Ausbeute: 374 mg (0.65 mmol / 26 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.45$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:2$)

Schmelzpunkt: 124 - 125 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3031 (w), 2925 (m), 2852 (m), 1613 (s), 1589 (s), 1568 (s), 1525 (m), 1455 (m), 1389 (w), 1327 (m), 1221 (s), 1155 (s), 930 (m), 757 (s).



D6

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 11.49 (2H, br s, NH), 8.24 (2H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.1$, C^8 -H), 7.81 (2H, d, $^3J = 8.3$, C^5 -H), 7.66 (2H, ddd, $^3J = 8.3$, 6.9, $^4J = 1.1$, C^6 -H), 7.28 (2H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.9, $^4J = 1.3$, C^7 -H), 3.88 (4H, m, C^a -H₂), 3.08 (4H, m, C^4 -H₂), 2.71 (4H, m, C^2 -H₂), 2.10 (4H, m, C^3 -H₂), 1.80 (4H, m, C^b -CH₂), 1.49 (4H, m, C^c -H₂), 1.32 (10H, m, C^d -H₂, C^e -H₂, C^f -H₂).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 201.1 (C^1), 163.8 (C^{4a}), 157.6 (C^9), 150.0 (C^{10a}), 131.9 (C^6), 129.0 (C^5), 127.0 (C^8), 123.3 (C^7), 119.1 (C^{8a}), 107.6 (C^{9a}), 48.9 (C^a), 40.1 (C^2), 35.0 (C^4), 31.1 (C^b), 29.6, 29.5, 29.4 (C^d , C^e , C^f), 27.0 (C^c), 21.7 (C^3).

6.2.4.7 9,9'-(Dodecan-1,12-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2H)-on) (D7)

Aussehen: beiger Feststoff

Summenformel: $C_{38}H_{46}N_4O_2$

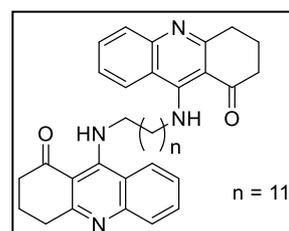
Molekülgewicht: 590.8 g/mol

Ausbeute: 518 mg (0.88 mmol / 35 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.48$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:2$)

Schmelzpunkt: 114 - 116 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3025 (w), 2923 (s), 2852 (m), 1613 (s), 1591 (s), 1568 (s), 1525 (m), 1455 (m), 1388 (w), 1326 (m), 1220 (s), 1154 (s), 930 (m), 756 (s).



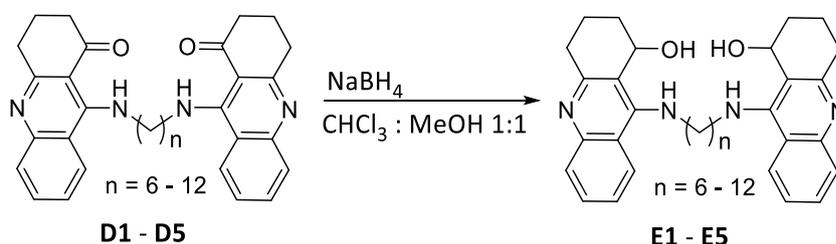
D7

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 11.49 (2H, br s, NH), 8.24 (2H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.1$, C^8 -H),

7.81 (2H, d, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.2$, C⁵-H), 7.63 (2H, ddd, $^3J = 8.3$, 6.9, $^4J = 1.1$, C⁶-H), 7.29 (2H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.9, $^4J = 1.2$, C⁷-H), 3.88 (4H, m, C^a-H₂), 3.08 (4H, m, C⁴-H₂), 2.71 (4H, m, C²-H₂), 2.10 (4H, m, C³-H₂), 1.80 (4H, m, C^b-CH₂), 1.49 (4H, m, C^c-H₂), 1.32 (12H, m, C^d-H₂, C^e-H₂, C^f-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 201.1 (C¹), 163.7 (C^{4a}), 157.5 (C⁹), 150.1 (C^{10a}), 131.9 (C⁶), 129.0 (C⁵), 127.0 (C⁸), 123.3 (C⁷), 119.1 (C^{8a}), 107.6 (C^{9a}), 48.9 (C^a), 40.1 (C²), 35.0 (C⁴), 31.0 (C^b), 29.6, 29.5, 29.4 (C^d, C^e, C^f), 27.0 (C^c), 21.7 (C³).

6.2.5 Synthese der alkylverbrückten 1,2,3,4-Tetrahydroacridin-1-ole **E1 - E5**



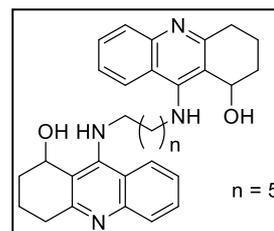
Ein Äquivalent der Carbonylverbindung **D1 - D5** wurde in einer 1:1 Mischung aus Chloroform und Methanol gelöst, mit vier Äquivalenten NaBH₄ versetzt und 2 - 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges NaBH₄ wurde durch Zugabe von dem. Wasser zerstört. Die Reaktionslösung wurde mit 1 M HCl-Lösung schwach angesäuert, das Rohprodukt dreimal mit Chloroform extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃/MeOH = 10:2). Die Ansatzmengen und Reaktionsdauern sind der Tabelle 40 zu entnehmen.

Produkt	Carbonylverbindung	Carbonylverbindung	NaBH ₄	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute [%]
		[mg] [mmol]	[mg] [mmol]		
E1 (n = 6)	D1	400 0.79	107 2.84	2	55
E2 (n = 7)	D2	400 0.77	117 3.09	2	45
E3 (n = 8)	D3	267 0.50	113 2.99	24	50
E4 (n = 9)	D4	225 0.41	124 3.28	3	56
E5 (n = 10)	D5	400 0.71	113 2.99	3	48

Tabelle 40: Ansatzmengen, Reaktionsdauern und Ausbeuten der Verbindungen **E1 - E5**

6.2.5.1 9,9'-(Hexan-1,6-diylbis(aminodiyl))bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol) (E1)

Aussehen: goldbraune, amorphe Substanz
 Summenformel: $C_{32}H_{38}N_4O_2$
 Molekülgewicht: 510.7 g/mol
 Ausbeute: 197 mg (0.39 mmol / 55 %)
 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.17$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:2$)
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3360 (w), 3150 (w), 2925 (s), 2852 (s), 1616 (m), 1580 (s), 1499 (s), 1420 (m), 1266 (w), 1141 (w), 1071 (w), 943 (m), 745 (s).
 Reinheit: 94.3 % (Methode 4)



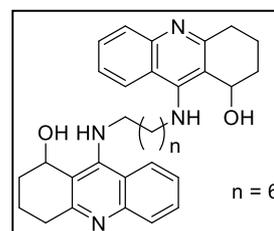
E1

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.99 (2H, dd, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.0$, C^8 -H), 7.84 (2H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.0$, C^5 -H), 7.51 (2H, m, C^6 -H), 7.27 (2H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.8, $^4J = 1.0$, C^7 -H), 5.77 (2H, br s, NH), 4.92 (2H, m, C^1 -H), 3.56 (4H, m, C^a -H₂), 2.90 (4H, m, C^4 -H₂), 2.01 (4H, m, C^2 -H₂), 1.92 (2H, m, C^3 -H₂), 1.77 (2H, m, C^3 -H₂), 1.66 (4H, m, C^b -H₂), 1.43 (4H, m, C^c -H₂).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 157.4 (C^{4a}), 153.1 (C^9), 148.0 (C^{10a}), 129.6 (C^6), 127.8 (C^5), 124.6 (C^8), 123.4 (C^7), 120.0 (C^{8a}), 116.1 (C^{9a}), 65.6 (C^1), 49.3 (C^a), 33.6 (C^4), 33.4 (C^2), 31.4 (C^b), 26.6 (C^c), 18.4 (C^3).

6.2.5.2 9,9'-(Heptan-1,7-diylbis(aminodiyl))bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol) (E2)

Aussehen: goldbraune, amorphe Substanz
 Summenformel: $C_{33}H_{40}N_4O_2$
 Molekülgewicht: 524.7 g/mol
 Ausbeute: 186 mg (0.35 mmol / 45 %)
 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.32$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:2$)
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3361 (m), 3060 (w), 2928 (s), 2855 (s), 1615 (m), 1577 (s), 1497 (s), 1420 (m), 1263 (w), 1111 (w), 1071 (s), 942 (m), 755 (s).
 Reinheit: 92.4 % (Methode 5)



E2

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 8.00 (2H, d, $^3J = 8.5$, C^8 -H), 7.83 (2H, d, $^3J = 8.3$, C^5 -H), 7.51

(2H, m, C⁶-H), 7.28 (2H, m, C⁷-H), 5.60 (2H, br s, NH), 4.94 (2H, m, C¹-H), 3.75 (2H, br s, OH), 3.55 (4H, m, C^a-H₂), 2.97 (2H, m, C⁴-H₂), 2.84 (2H, m, C⁴-H₂), 2.04 (4H, m, C²-H₂), 1.92 (2H, m, C³-H₂), 1.79 (2H, m, C³-H₂), 1.63 (4H, m, C^b-H₂), 1.35 (6H, m, C^c-H₂, C^d-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 157.8 (C^{4a}), 154.2 (C⁹), 148.6 (C^{10a}), 129.4 (C⁶), 128.4 (C⁵), 124.5 (C⁸), 123.4 (C⁷), 120.4 (C^{8a}), 116.6 (C^{9a}), 65.8 (C¹), 49.5 (C^a), 33.9 (C⁴), 33.4 (C²), 31.6 (C^b), 28.9 (C^d), 26.7 (C^c), 18.6 (C³).

6.2.5.3 9,9'-(Octan-1,8-diylbis(aminodiyl))bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol) (E3)

Aussehen: goldgelbe, amorphe Substanz

Summenformel: C₃₄H₄₂N₄O₂

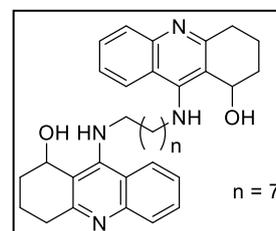
Molekülgewicht: 538.7 g/mol

Ausbeute: 133 mg (0.25 mmol / 50 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.15 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3125 (w), 2926 (s), 2851 (m), 1616 (m), 1581 (s), 1560 (s), 1498 (m), 1419 (m), 1266 (w), 1141 (m), 1070 (w), 943 (m), 755 (s).

Reinheit: 92.5 % (Methode 5)



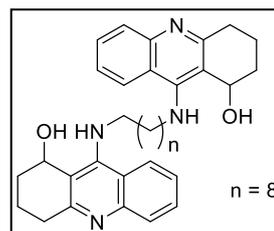
E3

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 8.02 (2H, d, ³J = 8.4, C⁸-H), 7.85 (2H, m, C⁵-H), 7.54 (2H, m, C⁶-H), 7.30 (2H, ddd, ³J = 8.4, 6.8, ⁴J = 1.2, C⁷-H), 5.52 (2H, br s, NH), 4.95 (2H, t, ³J = 4.8, C¹-H), 3.56 (4H, m, C^a-H₂), 3.00 (2H, m, C⁴-H₂), 2.88 (2H, m, C⁴-H₂), 2.05 (4H, m, C²-H₂), 1.94 (2H, dtd, ²J = 18.2, ³J = 9.0, 4.6, C³-H₂), 1.82 (2H, m, C³-H₂), 1.65 (4H, m, C^b-H₂), 1.38 (4H, m, C^c-H₂), 1.29 (4H, m, C^d-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 157.9 (C^{4a}), 154.1 (C⁹), 148.7 (C^{10a}), 129.4 (C⁶), 128.6 (C⁵), 124.4 (C⁸), 123.4 (C⁷), 120.5 (C^{8a}), 116.6 (C^{9a}), 66.0 (C¹), 49.6 (C^a), 34.1 (C⁴), 33.5 (C²), 31.8 (C^b), 29.1 (C^d), 26.8 (C^c), 18.6 (C³).

6.2.5.4 9,9'-(Nonan-1,9-diylbis(aminodiyl))bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol) (E4)

Aussehen: goldgelbe, amorphe Substanz
 Summenformel: $C_{35}H_{44}N_4O_2$
 Molekülgewicht: 552.8 g/mol
 Ausbeute: 125 mg (0.23 mmol / 56 %)
 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.19$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:2$)
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3347 (w), 3063 (w), 2929 (s), 2851 (m), 1617 (m), 1579 (m), 1563 (s),
 1499 (s), 1419 (m), 1267 (w), 1141 (m), 1070 (w), 944 (m), 755 (s).
 Reinheit: 91.6 % (Methode 4)



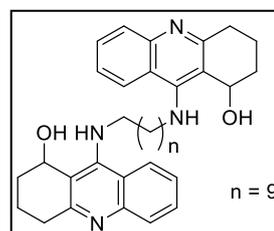
E4

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 8.03 (2H, d, $^3J = 8.0$, C^8-H), 7.84 (2H, m, C^5-H), 7.53 (2H, m, C^6-H), 7.30 (2H, m, C^7-H), 5.49 (2H, br s, NH), 4.96 (2H, t, $^3J = 4.8$, C^1-H), 3.55 (4H, m, C^a-H_2), 3.01 (2H, m, C^4-H_2), 2.88 (2H, m, C^4-H_2), 2.06 (4H, m, C^2-H_2), 1.94 (2H, m, C^3-H_2), 1.81 (2H, m, C^3-H_2), 1.65 (4H, m, C^b-H_2), 1.38 (4H, m, C^c-H_2), 1.25 (6H, m, C^d-H_2 , C^e-H_2).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 158.0 (C^{4a}), 154.1 (C^9), 148.9 (C^{10a}), 129.3 (C^6), 128.7 (C^5), 124.4 (C^8), 123.4 (C^7), 120.6 (C^{8a}), 116.7 (C^{9a}), 66.0 (C^1), 49.6 (C^a), 34.2 (C^4), 33.5 (C^2), 31.8 (C^b), 29.3 (C^d), 29.1 (C^e), 26.8 (C^c), 18.6 (C^3).

6.2.5.5 9,9'-(Decan-1,10-diylbis(aminodiyl))bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol) (E5)

Aussehen: goldgelbe, amorphe Substanz
 Summenformel: $C_{36}H_{46}N_4O_2$
 Molekülgewicht: 566.8 g/mol
 Ausbeute: 195 mg (0.34 mmol / 48 %)
 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.20$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:2$)
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3345 (w), 3145 (w), 2925 (s), 2850 (m), 1616 (m), 1580 (s), 1562 (s),
 1498 (s), 1419 (m), 1267 (w), 1140 (w), 1071 (w), 944 (m), 756 (s).



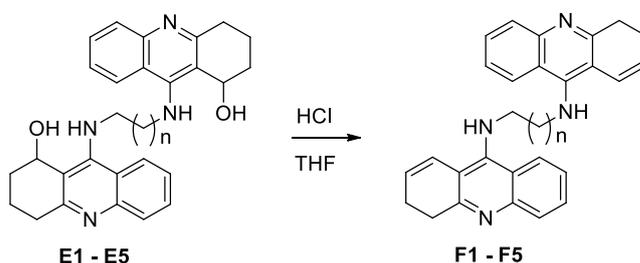
E5

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 8.00 (2H, dd, $^3J = 8.5$, $^4J = 0.8$, C^8-H), 7.81 (2H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 0.6$, C^5-H), 7.49 (2H, m, C^6-H), 7.27 (2H, m, C^7-H), 5.61 (2H, br s, NH), 4.93 (2H, t, $^3J = 4.8$,

$C^1\text{-H}$), 3.54 (4H, m, $C^3\text{-H}_2$), 2.84 (4H, m, $C^4\text{-H}_2$), 2.01 (4H, m, $C^2\text{-H}_2$), 1.88 (2H, m, $C^3\text{-H}_2$), 1.75 (2H, m, $C^3\text{-H}_2$), 1.63 (4H, m, $C^b\text{-H}_2$), 1.35 (4H, m, $C^c\text{-H}_2$), 1.22 (8H, m, $C^d\text{-H}_2$, $C^e\text{-H}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 157.8 (C^{4a}), 154.2 (C^9), 148.6 (C^{10a}), 129.3 (C^6), 128.4 (C^5), 124.5 (C^8), 123.2 (C^7), 120.4 (C^{8a}), 116.6 (C^{9a}), 65.9 (C^1), 49.6 (C^a), 34.0 (C^4), 33.5 (C^2), 31.9 (C^b), 29.3 (C^d), 29.2 (C^e), 26.9 (C^c), 18.6 (C^3).

6.2.6 Synthese der alkyverbrückten 3,4-Dihydroacridine **F1 - F5**



Die entsprechende Vorstufe **E** wurde in THF gelöst, eine 5-6 M HCl-Lösung in Isopropanol zugegeben und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurden 10 ml dem. H_2O und ges. NaHCO_3 -Lösung bis zur neutralen Reaktion zugegeben. Das Rohprodukt wurde mit CHCl_3 extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:2$). Die Ansatzmengen sind der folgenden Tabelle 41 zu entnehmen.

Produkt	Edukt	[mg] [mmol]	HCl-Lösung [ml]	Ausbeute
F1 (n = 6)	E1	150 0.29	5	72
F2 (n = 7)	E2	100 0.19	5	73
F3 (n = 8)	E3	100 0.18	5	42
F4 (n = 9)	E4	70 0.13	5	77
F5 (n = 10)	E5	70 0.12	5	33

Tabelle 41: Ansatzmengen und Ausbeuten der Verbindungen **F1 - F5**

6.2.6.1 *N*¹,*N*⁶-Bis(3,4-dihydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (F1)

Aussehen: gelbliche, amorphe Substanz

Summenformel: C₃₂H₃₄N₄

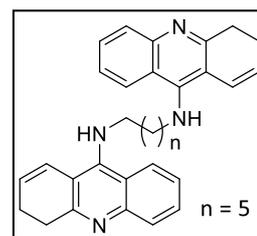
Molekülgewicht: 474.6 g/mol

Ausbeute: 100 mg (0.21 mmol / 72 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.24 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3041 (w), 2928 (s), 2884 (m), 1623 (m), 1613 (m), 1562 (s), 1498 (s), 1401 (m), 1218 (w), 1110 (m), 906 (m), 749 (s).

Reinheit: 92.0 % (Methode 5)



F1

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.91 (2H, d, ³*J* = 8.1, C⁵-H), 7.83 (2H, d, ³*J* = 8.3, C⁸-H), 7.54 (2H, m, C⁶-H), 7.37 (2H, m, C⁷-H), 6.73 (2H, d, ³*J* = 9.7, C¹-H), 6.12 (2H, dd, ³*J* = 9.7, 4.6, C²-H), 4.08 (2H, br s, NH), 3.39 (4H, t, ³*J* = 7.0, C^a-H₂), 3.07 (4H, t, ³*J* = 7.7, C⁴-H₂), 2.47 (4H, m, C³-H₂), 1.64 (4H, m, C^b-H₂), 1.41 (4H, m, C^c-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 159.6 (C^{4a}), 147.3 (C^{10a}), 146.7 (C⁹), 129.3 (C⁵), 128.7 (C⁶), 128.2 (C²), 124.8 (C⁷), 122.7 (C¹), 122.0 (C^{8a}), 121.6 (C⁸), 114.5 (C^{9a}), 50.0 (C^a), 32.6 (C⁴), 31.6 (C^b), 26.8 (C^c), 23.1 (C³).

6.2.6.2 *N*¹,*N*⁷-Bis(3,4-dihydroacridin-9-yl)heptan-1,7-diamin (F2)

Aussehen: gelbliche, amorphe Substanz

Summenformel: C₃₃H₃₆N₄

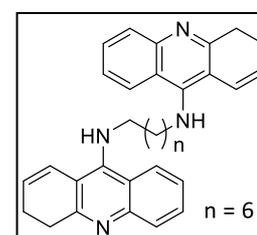
Molekülgewicht: 488.7 g/mol

Ausbeute: 67.8 mg (0.14 mmol / 73 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.32 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3361 (m), 3060 (w), 2929 (s), 2855 (m), 1650 (m), 1615 (m), 1578 (s), 1561 (s), 1497 (s), 1419 (m), 1263 (m), 1072 (s), 1049 (s), 902 (m), 755 (s).

Reinheit: 91.7 % (Methode 5)



F2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 7.89 (2H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.0$, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.83 (2H, dd, $^3J = 8.3$, $^4J = 0.9$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.49 (2H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.9, $^4J = 1.0$, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.31 (2H, ddd, $^3J = 8.3$, 6.9, $^4J = 0.9$, $\text{C}^7\text{-H}$), 6.68 (2H, dt, $^3J = 9.7$, $^4J = 1.6$, $\text{C}^1\text{-H}$), 6.06 (2H, dt, $^3J = 9.7$, 4.6, $\text{C}^2\text{-H}$), 4.08 (2H, br s, NH), 3.35 (4H, t, $^3J = 7.2$, $\text{C}^a\text{-H}_2$), 3.03 (4H, t, $^3J = 7.6$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.40 (4H, m, $\text{C}^3\text{-H}_2$), 1.55 (4H, m, $\text{C}^b\text{-H}_2$), 1.28 (6H, m, $\text{C}^c\text{-H}_2$, $\text{C}^d\text{-H}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 159.2 (C^{4a}), 147.0 (C^9), 146.4 (C^{10a}), 128.7 (C^6), 128.4 (C^5), 127.7 (C^2), 124.7 (C^7), 122.6 (C^1), 121.6 (C^8), 121.5 (C^{8a}), 113.7 (C^{9a}), 49.7 (C^a), 32.0 (C^4), 31.3 (C^b), 29.0, 26.7 (C^c , C^d), 22.7 (C^3).

6.2.6.3 N^1, N^8 -Bis(3,4-dihydroacridin-9-yl)octan-1,8-diamin (F3)

Aussehen: gelbliche, amorphe Substanz

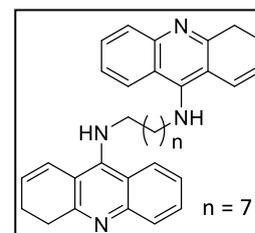
Summenformel: $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4$

Molekülgewicht: 502.7 g/mol

Ausbeute: 40 mg (0.08 mmol / 42 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.45$ (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:2$)

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3058 (w), 2925 (s), 2852 (s), 1633 (m), 1563 (s), 1458 (m), 1404 (w), 1259 (w), 1050 (m), 1023 (s), 907 (w), 757 (s).



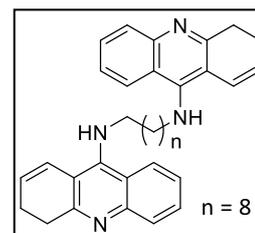
F3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 7.91 (2H, d, $^3J = 8.3$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.86 (2H, dd, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.1$, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.56 (2H, ddd, $^3J = 8.3$, 6.9, $^4J = 1.3$, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.39 (2H, ddd, $^3J = 8.3$, 6.9, $^4J = 1.1$, $\text{C}^7\text{-H}$), 6.76 (2H, dt, $^3J = 9.7$, $^4J = 1.7$, $\text{C}^1\text{-H}$), 6.14 (2H, dt, $^3J = 9.7$, 4.6, $\text{C}^2\text{-H}$), 4.09 (2H, br s, NH), 3.41 (4H, t, $^3J = 7.2$, $\text{C}^a\text{-H}_2$), 3.08 (4H, t, $^3J = 7.7$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.48 (4H, tdd, $^3J = 7.7$, 4.6, $^4J = 1.7$, $\text{C}^3\text{-H}_2$), 1.64 (4H, m, $\text{C}^b\text{-H}_2$), 1.34 (8H, m, $\text{C}^c\text{-H}_2$, $\text{C}^d\text{-H}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 159.2 (C^{4a}), 147.3 (C^{10a}), 144.8 (C^9), 128.9 (C^5), 127.5 (C^6), 127.4 (C^2), 124.7 (C^7), 122.5 (C^1), 121.6 (C^{8a}), 121.2 (C^8), 113.3 (C^{9a}), 49.8 (C^a), 31.4 (C^4), 29.5 (C^b), 28.9 (C^c), 26.5 (C^d), 22.4 (C^3).

6.2.6.4 N^1, N^9 -Bis(3,4-dihydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (F4)

Aussehen: gelbliche, amorphe Substanz
 Summenformel: $C_{35}H_{40}N_4$
 Molekülgewicht: 516.7 g/mol
 Ausbeute: 53 mg (0.10 mmol / 77 %)
 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.46$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:2$)
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3055 (w), 2923 (s), 2849 (m), 1625 (m), 1562 (s), 1499 (m),
 1402 (m), 1259 (m), 1106 (w), 1021 (m), 907 (w), 756 (s).



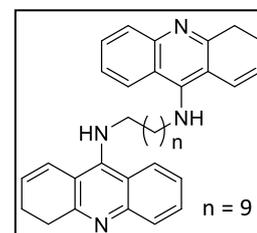
F4

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.91 (2H, d, $^3J = 8.2$, C^8 -H), 7.86 (2H, dd, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.1$, C^5 -H), 7.56 (2H, ddd, $^3J = 8.2$, 6.9, $^4J = 1.3$, C^6 -H), 7.39 (2H, ddd, $^3J = 8.3$, 6.9, $^4J = 1.1$, C^7 -H), 6.76 (2H, dt, $^3J = 9.8$, $^4J = 1.7$, C^1 -H), 6.14 (2H, dt, $^3J = 9.8$, 4.6, C^2 -H), 4.09 (2H, br s, NH), 3.41 (4H, t, $^3J = 6.9$, C^a -H₂), 3.08 (4H, t, $^3J = 7.6$, C^4 -H₂), 2.48 (4H, tdd, $^3J = 7.6$, 4.6, $^4J = 1.7$, C^3 -H₂), 1.64 (4H, m, C^b -H₂), 1.36 (4H, m, C^c -H₂), 1.28 (6H, m, C^d -H₂, C^e -H₂).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 159.3 (C^{4a}), 147.4 (C^{10a}), 146.1 (C^9), 129.0 (C^5), 127.7 (C^6), 127.6 (C^2), 124.8 (C^7), 122.5 (C^1), 121.6 (C^{8a}), 121.4 (C^8), 113.6 (C^{9a}), 49.7 (C^a), 31.5 (C^4), 31.3 (C^b), 29.3 (C^d), 29.1 (C^e), 26.7 (C^c), 22.4 (C^3).

6.2.6.5 N^1, N^{10} -Bis(3,4-dihydroacridin-9-yl)decan-1,10-diamin (F5)

Aussehen: gelbliche, amorphe Substanz
 Summenformel: $C_{36}H_{42}N_4$
 Molekülgewicht: 530.8 g/mol
 Ausbeute: 20 mg (0.04 mmol / 33 %)
 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.47$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:2$)
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3042 (w), 2961 (s), 2849 (m), 1616 (m), 1564 (s), 1498 (m), 1401 (m),
 1259 (s), 1098 (m), 1014 (s), 905 (w), 755 (s).



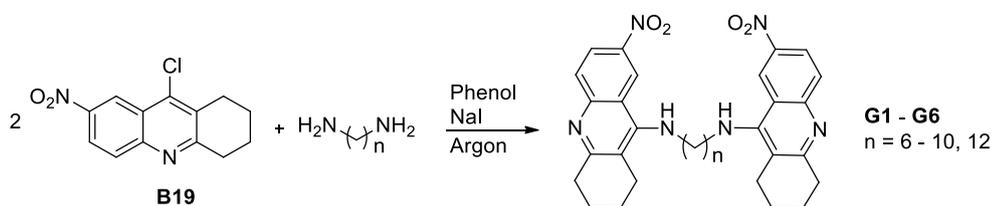
F5

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.91 (2H, d, $^3J = 8.1$, C^8 -H), 7.86 (2H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.1$, C^5 -H), 7.56 (2H, ddd, $^3J = 8.1$, 6.9, $^4J = 1.1$, C^6 -H), 7.39 (2H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.9, $^4J = 1.3$, C^7 -H), 6.76 (2H,

dt, $^3J = 9.7$, $^4J = 1.6$, C¹-H), 6.14 (2H, dt, $^3J = 9.7$, 4.6, C²-H), 4.10 (2H, br s, NH), 3.41 (4H, t, $^3J = 6.4$, C^a-H₂), 3.08 (4H, t, $^3J = 7.6$, C⁴-H₂), 2.48 (4H, tdd, $^3J = 7.6$, 4.6, $^4J = 1.6$, C³-H₂), 1.65 (4H, m, C^b-H₂), 1.37 (4H, m, C^c-H₂), 1.29 (8H, m, C^d-H₂, C^e-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 159.7 (C^{4a}), 147.5 (C^{10a}), 146.8 (C⁹), 130.9 (C⁵), 128.7 (C⁶), 128.1 (C²), 124.7 (C⁷), 122.9 (C¹), 122.0 (C^{8a}), 121.6 (C⁸), 114.4 (C^{9a}), 50.3 (C^a), 32.7 (C⁴), 31.8 (C^b), 29.5 (C^d), 29.4 (C^e), 27.0 (C^c), 23.1 (C³).

6.2.7 Synthese der 7-Nitrotacridimere G1-G6



Nach Vorschrift von Hu⁴² wurde ein Äquivalent 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-7-nitroacridin (Verbindung **B19**) mit 0.5 Äquivalenten 1,n-Diaminoalkan und 0.05 Äquivalenten Natriumiodid in Phenol auf 180 °C unter Argonatmosphäre erhitzt (Tabelle 42). Nach beendeter Reaktion wurden 20 ml 3 M KOH-Lösung zugegeben und das Rohprodukt mit Essigsäureethylester extrahiert (3 x 30 ml). Die org. Phasen wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃/MeOH = 10:3). Die Ansatzmengen und Reaktionsdauern sind der folgenden Tabelle 42 zu entnehmen.

Produkt	B19 [mg] [mmol]	Diaminoalkan [mg] [mmol]	Natriumiodid [mg] [mmol]	Reaktionsdauer [h]
G1 (n = 6)	300 1.14	1,6-Diaminohexan 69 0.59	5 0.03	3.5
G2 (n = 7)	300 1.14	1,7-Diaminoheptan 77 0.59	5 0.03	3.5

Produkt	B19 [mg] [mmol]	Diaminoalkan [mg] [mmol]	Natriumiodid [mg] [mmol]	Reaktionsdauer [h]
G3 (n = 8)	400 1.52	1,8-Diaminooctan 115 0.80	10 0.07	4
G4 (n = 9)	364 1.39	1,9-Diaminononan 111 0.70	10 0.07	3
G5 (n = 10)	400 1.52	1,10-Diaminododecan 134 0.78	10 0.07	4
G6 (n = 12)	400 1.52	1,12-Diaminododecan 160 0.80	10 0.07	3

 Tabelle 42: Reaktionsbedingungen zur Synthese der Verbindungen **G1** - **G6**

6.2.7.1 *N*¹,*N*⁶-Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (**G1**)

Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: C₃₂H₃₆N₆O₄

Molekülgewicht: 568.7 g/mol

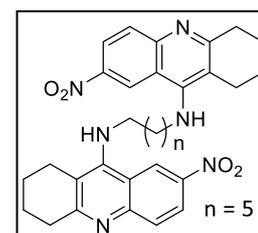
Ausbeute: 397 mg (0.69 mmol / 61 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.64 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:3)

Schmelzpunkt: 197 - 198 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3413 (m), 2928 (m), 2854 (w), 1612 (m), 1582 (s), 1490 (s), 1319 (s), 1259 (s), 1140 (m), 957 (m), 741 (m).

Reinheit: 97.0 % (Methode 4)


G1

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 9.02 (2H, d, ⁴*J* = 2.4, C⁸-H), 8.26 (2H, dd, ³*J* = 9.3, ⁴*J* = 2.4, C⁶-H), 7.90 (2H, d, ³*J* = 9.3, C⁵-H), 4.27 (2H, br s, NH), 3.67 (4H, t, ³*J* = 5.4, C^a-H₂), 3.05 (4H, t, ³*J* = 5.9, C⁴-H₂), 2.66 (4H, t, ³*J* = 5.9, C¹-H₂), 1.94 (8H, m, C²-H₂, C³-H₂), 1.81 (4H, m, C^b-H₂), 1.56 (4H, m, C^c-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 162.3 (C^{4a}), 152.2 (C⁹), 150.3 (C^{10a}), 142.8 (C⁷), 130.4 (C⁵), 121.9 (C⁶), 121.6 (C⁸), 117.9 (C^{8a}), 116.1 (C^{9a}), 49.5 (C^a), 34.5 (C⁴), 31.7 (C^b), 26.7 (C^c), 24.5 (C¹), 22.8, 22.6 (C², C³).

6.2.7.2 N^1, N^7 -Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)heptan-1,7-diamin (G2)

Aussehen: oranger Feststoff

 Summenformel: $C_{33}H_{38}N_6O_4$

Molekülgewicht: 582.7 g/mol

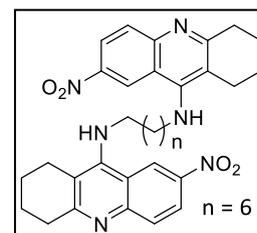
Ausbeute: 245 mg (0.42 mmol / 73 %)

 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.67$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:3$)

Schmelzpunkt: 118 - 119 °C

 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3414 (m), 2934 (m), 2856 (m), 1617 (m), 1586 (s), 1494 (s), 1321 (s), 1259 (s), 1148 (m), 960 (w), 838 (m), 743 (m).

Reinheit: 95.0 % (Methode 4)


G2

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 9.04 (2H, d, $^4J = 2.5$, C^8 -H), 8.27 (2H, dd, $^3J = 9.3$, $^4J = 2.5$, C^6 -H), 7.90 (2H, d, $^3J = 9.3$, C^5 -H), 4.26 (2H, br s, NH), 3.67 (4H, m, C^a -H₂), 3.05 (4H, t, $^3J = 5.5$, C^4 -H₂), 2.66 (4H, t, $^3J = 5.5$, C^1 -H₂), 1.95 (8H, m, C^2 -H₂, C^3 -H₂), 1.78 (4H, m, C^b -H₂), 1.48 (6H, m, C^c -H₂, C^d -H₂).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 162.3 (C^{4a}), 152.3 (C^9), 150.4 (C^{10a}), 142.2 (C^7), 130.4 (C^5), 121.9 (C^6), 121.6 (C^8), 117.9 (C^{8a}), 116.0 (C^{9a}), 49.7 (C^a), 34.6 (C^4), 31.7 (C^b), 29.1 (C^c), 26.7 (C^d), 24.5 (C^1), 22.8, 22.6 (C^2 , C^3).

6.2.7.3 N^1, N^8 -Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)octan-1,8-diamin (G3)

Aussehen: ockerfarbener Feststoff

 Summenformel: $C_{34}H_{40}N_6O_4$

Molekülgewicht: 596.7 g/mol

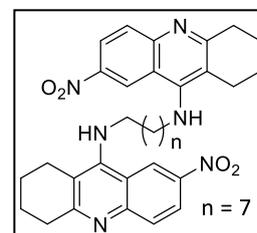
Ausbeute: 310 mg (0.52 mmol / 68 %)

 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.70$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:3$)

Schmelzpunkt: 175 - 176 °C

 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3423 (m), 2933 (m), 2854 (m), 1615 (m), 1581 (s), 1489 (s), 1319 (s), 1251 (m), 1148 (m), 954 (m), 743 (m).

Reinheit: 98.3 % (Methode 4)


G3

Experimentalteil

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 9.04 (2H, d, ⁴*J* = 2.4, C⁸-H), 8.26 (2H, dd, ³*J* = 9.3, ⁴*J* = 2.4, C⁶-H), 7.89 (2H, d, ³*J* = 9.3, C⁵-H), 4.28 (2H, br s, NH), 3.67 (4H, m, C^a-H₂), 3.05 (4H, t, ³*J* = 5.5, C⁴-H₂), 2.66 (4H, t, ³*J* = 5.2, C¹-H₂), 1.94 (8H, m, C²-H₂, C³-H₂), 1.76 (4H, m, C^b-H₂), 1.45 (8H, m, C^c-H₂, C^d-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 162.2 (C^{4a}), 152.3 (C⁹), 150.4 (C^{10a}), 142.8 (C⁷), 130.3 (C⁵), 121.9 (C⁶), 121.7 (C⁸), 117.8 (C^{8a}), 115.8 (C^{9a}), 49.7 (C^a), 34.5 (C⁴), 31.8 (C^b), 29.2 (C^c), 26.8 (C^d), 24.5 (C¹), 22.8, 22.6 (C², C³).

6.2.7.4 *N*¹,*N*⁹-Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (G4)

Aussehen: rotbrauner Feststoff

Summenformel: C₃₅H₄₂N₆O₄

Molekülgewicht: 610.8 g/mol

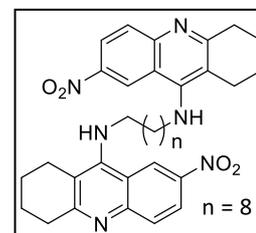
Ausbeute: 330 mg (0.54 mmol / 77 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.70 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:3)

Schmelzpunkt: 167 - 168 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3416 (m), 2927 (s), 2852 (m), 1616 (m), 1584 (s), 1490 (s), 1321 (s), 1250 (m), 1149 (m), 957 (w), 836 (m), 744 (m).

Reinheit: 91.2 % (Methode 5)



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 9.04 (2H, d, ⁴*J* = 2.5, C⁸-H), 8.26 (2H, dd, ³*J* = 9.3, ⁴*J* = 2.5, C⁶-H), 7.89 (2H, d, ³*J* = 9.3, C⁵-H), 4.29 (2H, br s, NH), 3.66 (4H, m, C^a-H₂), 3.05 (4H, t, ³*J* = 5.5, C⁴-H₂), 2.66 (4H, t, ³*J* = 5.5, C¹-H₂), 1.94 (8H, m, C²-H₂, C³-H₂), 1.74 (4H, m, C^b-H₂), 1.41 (10H, m, C^c-H₂, C^d-H₂, C^e-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 162.2 (C^{4a}), 152.3 (C⁹), 150.4 (C^{10a}), 142.7 (C⁷), 130.3 (C⁵), 121.9 (C⁶), 121.7 (C⁸), 117.8 (C^{8a}), 115.7 (C^{9a}), 49.7 (C^a), 34.5 (C⁴), 31.8 (C^b), 29.4 (C^c), 29.3 (C^d), 26.9 (C^e), 24.5 (C¹), 22.9, 22.6 (C², C³).

6.2.7.5 N^1, N^{10} -Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)decan-1,10-diamin (G5)

Aussehen: oranger Feststoff

 Summenformel: $C_{36}H_{44}N_6O_4$

Molekülgewicht: 624.8 g/mol

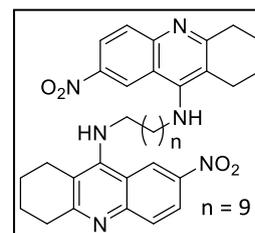
Ausbeute: 342 mg (0.55 mmol / 72 %)

 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.73$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:3$)

Schmelzpunkt: 129 - 130 °C

 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3419 (m), 2932 (s), 2855 (m), 1616 (m), 1584 (s), 1489 (s), 1319 (s), 1251 (s), 1149 (m), 955 (w), 846 (m), 744 (m).

Reinheit: 95.2 % (Methode 4)


G5

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 9.05 (2H, d, $^4J = 2.4$, C^8 -H), 8.27 (2H, dd, $^3J = 9.3$, $^4J = 2.4$, C^6 -H), 7.89 (2H, d, $^3J = 9.3$, C^5 -H), 4.29 (2H, br s, NH), 3.67 (4H, m, C^a -H₂), 3.05 (4H, t, $^3J = 5.5$, C^4 -H₂), 2.65 (4H, t, $^3J = 5.5$, C^1 -H₂), 1.95 (8H, m, C^2 -H₂, C^3 -H₂), 1.75 (4H, m, C^b -H₂), 1.44 (4H, m, C^c -H₂), 1.35 (8H, m, C^d -H₂, C^e -H₂).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 162.1 (C^{4a}), 152.3 (C^9), 150.4 (C^{10a}), 142.7 (C^7), 130.3 (C^5), 121.9 (C^6), 121.7 (C^8), 117.8 (C^{8a}), 115.7 (C^{9a}), 49.7 (C^a), 34.5 (C^4), 31.8 (C^b), 29.4 (C^c), 29.3 (C^d), 26.9 (C^e), 24.5 (C^1), 22.9, 22.6 (C^2 , C^3).

6.2.7.6 N^1, N^{12} -Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)dodecan-1,12-diamin (G6)

Aussehen: oranger Feststoff

 Summenformel: $C_{38}H_{48}N_6O_4$

Molekülgewicht: 652.8 g/mol

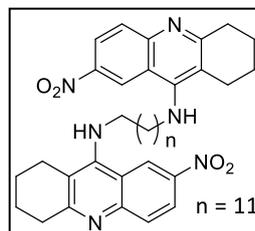
Ausbeute: 314 mg (0.48 mmol / 63 %)

 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.73$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:3$)

Schmelzpunkt: 136 - 137 °C

 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3426 (m), 2934 (m), 2852 (8m), 1616 (m), 1583 (s), 1490 (s), 1317 (s), 1247 (s), 1149 (m), 956 (w), 846 (m), 745 (m).

Reinheit: 92.8 % (Methode 4)

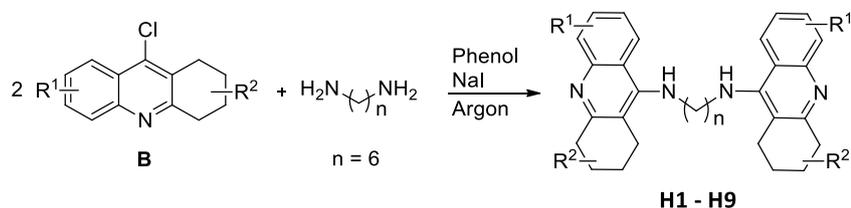

G6

Experimentalteil

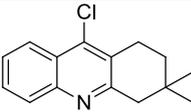
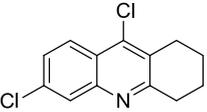
¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm], J [Hz]): 9.13 (2H, d, ⁴J = 2.4, C⁸-H), 8.20 (2H, dd, ³J = 9.3, ⁴J = 2.4, C⁶-H), 7.78 (2H, d, ³J = 9.3, C⁵-H), 6.32 (2H, br s, NH), 3.55 (4H, m, C^a-H₂), 2.91 (4H, t, ³J = 6.0, C⁴-H₂), 2.67 (4H, t, ³J = 5.5, C¹-H₂), 1.80 (8H, m, C²-H₂, C³-H₂), 1.62 (4H, m, C^b-H₂), 1.30 (4H, m, C^c-H₂), 1.18 (12H, m, C^d-H₂, C^e-H₂, C^f-H₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]): 161.4 (C^{4a}), 152.2 (C⁹), 149.5 (C^{10a}), 142.1 (C⁷), 129.4 (C⁵), 121.6 (C⁶), 121.4 (C⁸), 117.5 (C^{8a}), 115.7 (C^{9a}), 47.6 (C^a), 33.5 (C⁴), 30.3 (C^b), 28.8 (C^c), 28.7 (C^d), 28.5 (C^f), 26.1 (C^e), 25.0 (C¹), 22.3, 22.0 (C², C³).

6.2.8 Synthese homodimerer Verbindungen mit Hexylkette H1-H10



Nach Vorschrift von Hu⁴² wurde ein Äquivalent substituiertes 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (Verbindungen **B**) mit 0.5 Äquivalenten 1,6-Diaminohexan und 0.05 Äquivalenten Natriumiodid in Phenol auf 180 °C unter Argonatmosphäre erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurden 20 ml 3 M KOH-Lösung zugegeben und das Rohprodukt mit Essigsäureethylester extrahiert (3 x 30 ml). Die org. Phasen wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃/MeOH = 10:2). Die Ansatzmengen und Reaktionsdauern sind der folgenden Tabelle 43 zu entnehmen.

Produkt	Edukt [mg] [mmol]	1,6-Diaminohexan [mg] [mmol]	Natriumiodid [mg] [mmol]	Reaktionsdauer [h]
H1	 B6 300 1.22	71 0.61	10 0.07	2
H2	 B7 300 1.19	70 0.60	10 0.07	2

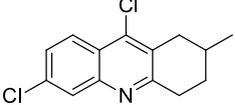
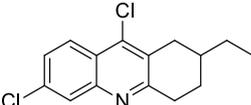
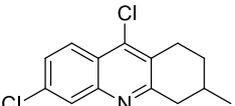
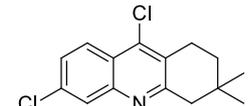
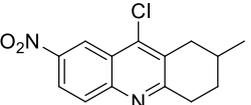
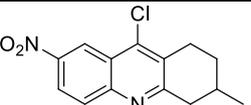
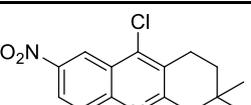
Produkt	Edukt [mg] [mmol]	1,6-Diaminohexan [mg] [mmol]	Natriumiodid [mg] [mmol]	Reaktionsdauer [h]
H3	 B8 266 1.00	58 0.50	15 0.10	3
H4	 B9 560 2.00	127 1.09	50 0.33	4
H5	 B11 200 0.76	44 0.38	10 0.07	3
H6	 B12 280 1.00	58 0.50	10 0.07	2
H7	 B20 332 1.20	70 0.60	30 0.20	2
H8	 B21 300 1.08	63 0.54	10 0.07	2
H9	 B22 300 1.03	60 0.52	50 0.33	2

Tabelle 43: Ansatzmengen und Reaktionsdauern zur Synthese der Verbindungen H1 - H9

6.2.8.1 *N*¹,*N*⁶-Bis(3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H1)

Aussehen: hellgelber Feststoff

Summenformel: C₃₆H₄₆N₄

Molekülgewicht: 534.8 g/mol

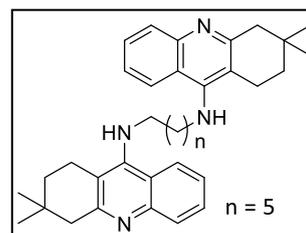
Ausbeute: 194 mg (0.36 mmol / 59 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.42 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

Schmelzpunkt: 170 - 172 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3445 (m), 3008 (w), 2921 (s), 2864 (m), 1614 (m), 1578 (s), 1558 (s), 1499 (s), 1361 (m), 1269 (m), 1142 (w), 866 (w), 757 (s).

Reinheit: 99.6 % (Methode 3)



H1

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.95 (2H, d, ³*J* = 8.3, ⁴*J* = 1.1, C⁸-H), 7.90 (2H, dd, ³*J* = 8.4, ⁴*J* = 1.0, C⁵-H), 7.54 (2H, ddd, ³*J* = 8.4, 6.8, ⁴*J* = 1.1, C⁶-H), 7.33 (2H, ddd, ³*J* = 8.3, 6.8, ⁴*J* = 1.0, C⁷-H), 3.89 (2H, br s, NH), 3.50 (4H, t, ³*J* = 7.1, C^a-H₂), 2.84 (4H, s, C⁴-H₂), 2.71 (4H, t, ³*J* = 6.8, C¹-H₂), 1.71 (4H, t, ³*J* = 6.8, C²-H₂), 1.64 (4H, m, C^b-H₂), 1.43 (4H, m, C^c-H₂), 1.04 (12H, s, C³-(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 158.3 (C^{4a}), 150.6 (C⁹), 148.1 (C^{10a}), 129.1 (C⁵), 128.3 (C⁶), 123.7 (C⁷), 123.1 (C⁸), 120.4 (C^{8a}), 114.6 (C^{9a}), 49.5 (C^a), 48.0 (C⁴), 35.6 (C²), 31.9 (C^b), 30.0 (C³), 28.0 (C³-(CH₃)₂), 26.9 (C^c), 22.2 (C¹).

6.2.8.2 *N*¹,*N*⁶-Bis(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H2)

Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: C₃₂H₃₆N₄Cl₂

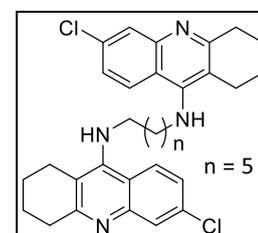
Molekülgewicht: 547.6 g/mol

Ausbeute: 116 mg (0.21 mmol / 35 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.31 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

Schmelzpunkt: 125 - 126 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3359 (m), 3122 (w), 2927 (m), 2858 (w), 1604 (m), 1556 (s), 1505 (w), 1400 (m), 1361 (m), 1260 (w), 1077 (m), 936 (m), 803 (w), 672 (m).



H2

Reinheit: 97.7 % (Methode 3)

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.89 (2H, d, ⁴*J* = 2.2, C⁵-H), 7.86 (2H, d, ³*J* = 9.0, C⁸-H), 7.26 (2H, dd, ³*J* = 9.0, ⁴*J* = 2.2, C⁷-H), 3.46 (4H, m, C^a-H₂), 3.02 (4H, m, C⁴-H₂), 2.65 (4H, m, C¹-H₂), 1.91 (8H, m, C²-H₂, C³-H₂), 1.65 (4H, m, C^b-H₂), 1.42 (4H, m, C^c-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 159.8 (C^{4a}), 150.8 (C⁹), 148.3 (C^{10a}), 134.2 (C⁶), 127.8 (C⁵), 124.6 (C⁸), 124.5 (C⁷), 118.6 (C^{8a}), 116.1 (C^{9a}), 49.6 (C^a), 34.2 (C⁴), 31.8 (C^b), 26.9 (C^c), 24.8 (C¹), 23.1, 22.8 (C², C³).

6.2.8.3 N¹,N⁶-Bis(6-chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H3)

Aussehen: hellgelber Feststoff

Summenformel: C₃₄H₄₀N₄Cl₂

Molekülgewicht: 575.6 g/mol

Ausbeute: 175 mg (0.30 mmol / 60 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.46 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

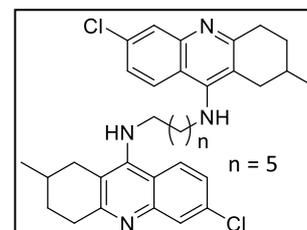
Schmelzpunkt: 188 - 189 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3356 (s), 3063 (w), 2924 (s), 2856 (m), 1605 (m), 1555 (s), 1502 (m), 1396 (m), 1358 (s), 1257 (w), 1137 (m), 923 (m), 871 (m).

Reinheit: >99.9 % (Methode 3)

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.85 (2H, d, ³*J* = 9.0, C⁸-H), 7.84 (2H, d, ⁴*J* = 2.2, C⁵-H), 7.24 (2H, dd, ³*J* = 9.0, ⁴*J* = 2.2, C⁷-H), 3.98 (2H, br s, NH), 3.45 (4H, m, C^a-H₂), 3.07 (2H, ddd, ²*J* = 17.6, ³*J* = 5.5, 3.2, C⁴-H₂), 2.98 (2H, ddd, ²*J* = 17.6, ³*J* = 11.5, 5.7, C⁴-H₂), 2.73 (2H, ddd, ²*J* = 15.6, ³*J* = 5.1, ⁴*J* = 1.3, C¹-H₂), 2.16 (2H, dd, ²*J* = 15.6, ³*J* = 10.4, C¹-H₂), 1.93 (2H, m, C²-H, C³-H₂), 1.65 (4H, m, C^b-H₂), 1.48 (2H, dtd, ²*J* = 12.7, ³*J* = 11.5, 5.5, C³-H₂), 1.40 (4H, m, C^c-H₂), 1.13 (6H, d, ³*J* = 6.5, C²-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 159.3 (C^{4a}), 151.0 (C⁹), 148.0 (C^{10a}), 134.4 (C⁶), 127.2 (C⁵), 124.6 (C⁸), 124.5 (C⁷), 118.3 (C^{8a}), 115.6 (C^{9a}), 49.4 (C^a), 33.4 (C⁴), 33.3 (C¹), 31.7 (C^b), 30.7 (C³), 29.3 (C²), 26.8 (C^c), 22.1 (C²-CH₃).



H3

6.2.8.4 *N*¹,*N*⁶-Bis(6-chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H4)

Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: C₃₆H₄₄N₄Cl₂

Molekülgewicht: 603.7 g/mol

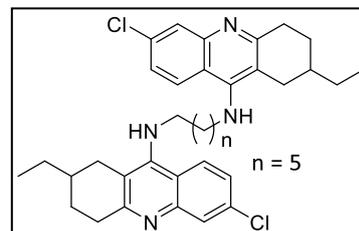
Ausbeute: 471 mg (0.78 mmol / 78 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.54 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

Schmelzpunkt: 111 - 112 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3341 (m), 3022 (w), 2926 (s), 2852 (m), 1606 (s), 1553 (s), 1491 (s), 1416 (s), 1359 (m), 1232 (w), 1157 (m), 880 (s), 734 (s).

Reinheit: 99.7 % (Methode 3)



H4

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.88 (2H, d, ⁴*J* = 2.1, C⁵-H), 7.85 (2H, d, ³*J* = 9.1, C⁸-H), 7.25 (2H, dd, ³*J* = 9.1, ⁴*J* = 2.1, C⁷-H), 3.91 (2H, br s, NH), 3.45 (4H, m, C^a-H₂), 3.11 (2H, ddd, ²*J* = 17.6, ³*J* = 5.3, 3.4, C⁴-H₂), 2.99 (2H, ddd, ²*J* = 17.6, ³*J* = 11.5, 5.8, C⁴-H₂), 2.79 (2H, ddd, ²*J* = 15.6, ³*J* = 5.1, ⁴*J* = 1.3, C¹-H₂), 2.20 (2H, dd, ²*J* = 15.6, ³*J* = 10.4, C¹-H₂), 2.07 (2H, m, C³-H₂), 1.68 (6H, m, C^b-H₂, C³-H), 1.46 (10 H, m, C^c-H₂, C²-CH₂-CH₃, C³-H₂), 1.02 (6H, t, ³*J* = 7.4, C²-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 159.8 (C^{4a}), 150.8 (C⁹), 148.3 (C^{10a}), 134.2 (C⁶), 127.8 (C⁵), 124.5 (C⁸), 124.4 (C⁷), 118.6 (C^{8a}), 115.9 (C^{9a}), 49.6 (C^a), 36.0 (C⁴), 33.8 (C¹), 31.8 (C^b), 31.3 (C³), 29.3 (C²), 28.4 (C²-CH₂-CH₃), 26.9 (C^c), 11.7 (C²-CH₂-CH₃).

6.2.8.5 *N*¹,*N*⁶-Bis(6-chlor-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H5)

Aussehen: hellbrauner Feststoff

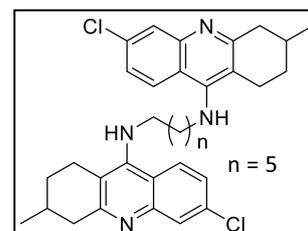
Summenformel: C₃₄H₄₀N₄Cl₂

Molekülgewicht: 575.6 g/mol

Ausbeute: 136 mg (0.24 mmol / 63 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.49 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

Schmelzpunkt: 156 - 157 °C



H5

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3441 (m), 3052 (w), 2921 (s), 2855 (m), 1603 (m), 1577 (m), 1552 (s), 1489 (s), 1421 (s), 1354 (m), 1262 (m), 1154 (w), 895 (m), 734 (m).

Reinheit: 91.9 % (Methode 3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 7.89 (2H, d, $^4J = 1.8$, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.80 (2H, d, $^3J = 9.0$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.19 (2H, dd, $^3J = 9.0$, 1.8, $\text{C}^7\text{-H}$), 3.84 (2H, br s, NH), 3.40 (4H, t, $^3J = 6.6$, $\text{C}^a\text{-H}_2$), 3.04 (2H, ddd, $^2J = 17.0$, $^3J = 4.2$, $^4J = 1.4$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.69 (2H, ddd, $^2J = 15.9$, $^3J = 5.7$, 3.2, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 2.55 (4H, m, $\text{C}^1\text{-H}_2$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 1.93 (4H, m, $\text{C}^2\text{-H}_2$, $\text{C}^3\text{-H}$), 1.58 (4H, $\text{C}^b\text{-H}_2$), 1.39 (2H, dtd, $^2J = 12.9$, $^3J = 10.9$, 5.7, $\text{C}^2\text{-H}_2$), 1.35 (4H, $\text{C}^c\text{-H}_2$), 1.12 (6H, d, $^3J = 6.5$, $\text{C}^3\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 159.6 (C^{4a}), 150.7 (C^9), 148.0 (C^{10a}), 134.2 (C^6), 127.9 (C^5), 124.6 (C^8), 124.5 (C^7), 118.6 (C^{8a}), 115.5 (C^{9a}), 49.6 (C^a), 42.2 (C^4), 31.8 (C^b), 31.0 (C^2), 28.9 (C^3), 26.8 (C^c), 24.3 (C^1), 21.6 ($\text{C}^3\text{-CH}_3$).

6.2.8.6 N^1, N^6 -Bis(6-chlor-3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H6)

Aussehen: hellgelber Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{Cl}_2$

Molekülgewicht: 603.7 g/mol

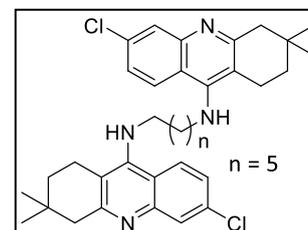
Ausbeute: 117 mg (0.19 mmol / 38 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.53$ (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:2$)

Schmelzpunkt: 102 - 103 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3441 (m), 3052 (w), 2952 (s), 2859 (m), 1605 (m), 1578 (m), 1555 (s), 1488 (m), 1416 (m), 1363 (m), 1266 (m), 1076 (m), 876 (m), 737 (m).

Reinheit: 97.8 % (Methode 5)



H6

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 7.92 (2H, br s, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.90 (2H, d, $^3J = 9.1$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.27 (2H, ddd, $^3J = 9.1$, $^4J = 2.2$, $\text{C}^7\text{-H}$), 3.96 (2H, br s, NH), 3.52 (4H, m, $\text{C}^a\text{-H}_2$), 2.82 (4H, s, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.66 (4H, t, $^3J = 6.8$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 1.71 (4H, t, $^3J = 6.8$, $\text{C}^2\text{-H}_2$), 1.66 (4H, m, $\text{C}^b\text{-H}_2$), 1.43 (4H, m, $\text{C}^c\text{-H}_2$), 1.04 (12H, s, $\text{C}^3\text{-(CH}_3)_2$).

Experimentalteil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 159.2 (C^{4a}), 150.5 (C^9), 149.2 (C^{10a}), 134.7 (C^6), 127.5 (C^5), 124.8 (C^8), 124.5 (C^7), 116.3 (C^{8a}), 114.3 (C^{9a}), 49.6 (C^a), 47.8 (C^4), 35.4 (C^2), 31.9 (C^b), 29.9 (C^3), 27.9 ($\text{C}^3\text{-(CH}_3)_2$), 26.8 (C^c), 22.0 (C^1).

6.2.8.7 N^1, N^6 -Bis(2-methyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H7)

Aussehen: hellbrauner Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_4$

Molekülgewicht: 596.7 g/mol

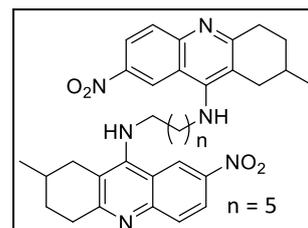
Ausbeute: 185 mg (0.31 mmol / 52 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.54$ (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:2$)

Schmelzpunkt: 173 - 174 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3417 (m), 3149 (w), 2919 (m), 2860 (m), 1614 (m), 1585 (s), 1488 (s), 1442 (m), 1364 (m), 1318 (s), 1253 (s), 1095 (m), 832 (s), 742 (s).

Reinheit: 98.2 % (Methode 3)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 8.98 (2H, s, $\text{C}^8\text{-H}$), 8.26 (2H, dd, $^3J = 9.3$, $^4J = 2.3$, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.91 (2H, d, $^3J = 2.3$, $\text{C}^5\text{-H}$), 4.30 (2H, br s, NH), 3.68 (4H, m, $\text{C}^a\text{-H}_2$), 3.14 (2H, dd, $^2J = 17.5$, $^3J = 2.9$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.75 (2H, ddd, $^2J = 15.9$, $^3J = 5.8$, 3.2, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 2.64 (4H, m, $\text{C}^1\text{-H}_2$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.08 (2H, m, $\text{C}^2\text{-H}_2$), 1.98 (2H, m, $\text{C}^3\text{-H}$), 1.81 (4H, m, $\text{C}^b\text{-H}_2$), 1.51 (6H, m, $\text{C}^2\text{-H}_2$, $\text{C}^c\text{-H}_2$), 1.13 (6H, d, $^3J = 6.5$, $\text{C}^3\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 161.1 (C^{4a}), 152.5 (C^9), 149.5 (C^{10a}), 142.3 (C^7), 128.6 (C^5), 121.7 (C^6), 121.5 (C^8), 117.1 (C^{8a}), 115.1 (C^{9a}), 48.7 (C^a), 33.0 (C^4), 32.7 (C^1), 31.0 (C^b), 30.1 (C^3), 28.8 (C^2), 26.2 (C^c), 21.5 ($\text{C}^2\text{-CH}_3$).

6.2.8.8 *N*¹,*N*⁶-Bis(3-methyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H8)

Aussehen: hellbrauner Feststoff

Summenformel: C₃₄H₄₀N₆O₄

Molekülgewicht: 596.7 g/mol

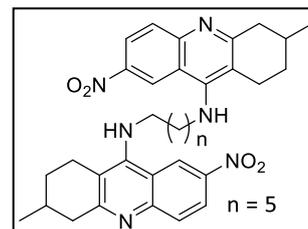
Ausbeute: 116 mg (0.19 mmol / 35 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.65 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

Schmelzpunkt: 195 - 196 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3414 (m), 3101 (m), 2925 (m), 2871 (m), 1609 (m), 1581 (s), 1558 (m), 1490 (s), 1439 (m), 1320 (s), 1254 (s), 1142 (m), 834 (m), 741 (s).

Reinheit: >99.9 % (Methode 4)



H8

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 9.03 (2H, d, ⁴*J* = 2.3, C⁸-H), 8.26 (2H, dd, ³*J* = 9.3, ⁴*J* = 2.3, C⁶-H), 7.91 (2H, d, ³*J* = 2.3, C⁵-H), 4.30 (2H, br s, NH), 3.68 (4H, m, C^a-H₂), 3.14 (2H, dd, ²*J* = 17.5, ³*J* = 2.9, C⁴-H₂), 2.75 (2H, ddd, ²*J* = 15.9, ³*J* = 5.8, 3.2, C¹-H₂), 2.64 (4H, m, C¹-H₂, C⁴-H₂), 2.08 (2H, m, C²-H₂), 1.98 (2H, m, C³-H), 1.81 (4H, m, C^b-H₂), 1.51 (6H, m, C²-H₂, C^c-H₂), 1.13 (6H, d, ³*J* = 6.5, C³-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 178.8 (C^{4a}), 152.1 (C⁹), 150.5 (C^{10a}), 142.8 (C⁷), 130.3 (C⁵), 121.9 (C⁶), 121.6 (C⁸), 117.7 (C^{8a}), 115.4 (C⁹), 49.5 (C^a), 42.7 (C⁴), 31.7 (C^b), 30.7 (C²), 28.7 (C³), 26.7 (C^c), 24.1 (C¹), 21.5 (C³-CH₃).

6.2.8.9 *N*¹,*N*⁶-Bis(3,3-dimethyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (H9)

Aussehen: oranger Feststoff

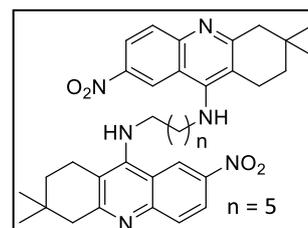
Summenformel: C₃₆H₄₄N₆O₄

Molekülgewicht: 624.8 g/mol

Ausbeute: 169 mg (0.27 mmol / 52 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.76 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

Schmelzpunkt: 165 - 166 °C



H9

Experimentalteil

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3428 (m), 3041 (w), 2937 (m), 2861 (m), 1613 (s), 1583 (s), 1493 (s), 1442 (m), 1323 (s), 1260 (s), 1151 (m), 832 (s), 743 (s).

Reinheit: 91.8 % (Methode 5)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 9.06 (2H, d, $^4J = 2.3$, C⁸-H), 8.28 (2H, dd, $^3J = 9.3$, $^4J = 2.3$, C⁷-H), 7.92 (2H, d, $^3J = 9.3$, C⁵-H), 4.31 (2H, br s, NH), 3.71 (4H, m, C^a-H₂), 2.84 (4H, s, C⁴-H₂), 2.67 (4H, t, $^3J = 6.7$, C²-H₂), 1.83 (4H, m, C^b-H₂), 1.75 (4H, t, $^3J = 6.7$, C¹-H₂), 1.56 (4H, m, C^c-H₂), 1.05 (6H, s, C³-(CH₃)₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 161.8 (C^{4a}), 152.0 (C⁹), 150.9 (C^{10a}), 142.8 (C⁷), 130.4 (C⁵), 121.9 (C⁶), 121.8 (C⁸), 117.8 (C^{8a}), 114.4 (C^{9a}), 49.5 (C^a), 47.7 (C⁴), 35.2 (C¹), 31.8 (C^b), 29.9 (C³), 27.9 (C³-(CH₃)₂), 26.7 (C^c), 21.9 (C²).

6.2.8.10 *N*¹,*N*⁶-Di(9H-xanthen-9-yliden)hexan-1,6-diamin (H10)

In Anlehnung an Niwa et al.⁵⁶ wurden 1.96 g (10.0 mmol) Xanthon und 697 mg (6.00 mmol) 1,6-Diaminohexan in 40 ml Toluol gelöst. Dazu wurde langsam eine Lösung aus 1.42 g (7.49 mmol, 0.82 ml) Titan-tetrachlorid in 10 ml Toluol getropft und nach der Zugabe für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden 20 ml dem. Wasser hinzugegeben, die org. Phase abgetrennt und diese dreimal mit je 20 ml dem. Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/PE = 1:3) und Verbindung **H10** als weißer Feststoff erhalten.

Summenformel: C₃₂H₂₈N₂O₂

Molekülgewicht: 472.6 g/mol

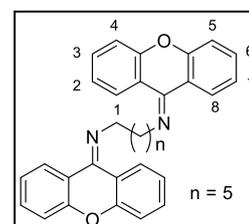
Ausbeute: 250 mg (0.53 mmol / 11 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.45 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:3)

Schmelzpunkt: 139 - 140 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3090 (w), 3002 (w), 2917 (w), 2849 (w), 1614 (m), 1582 (m), 1455 (s), 1334 (m), 1252 (m), 1147 (m), 1097 (m), 877 (m), 748 (s), 674 (m).

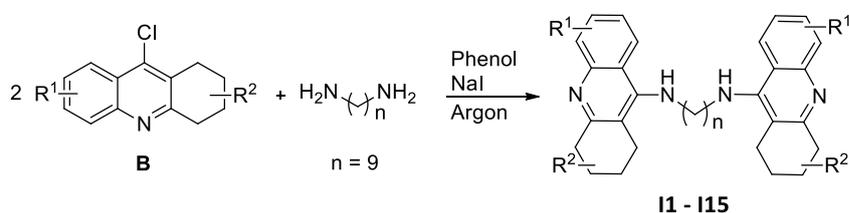
Reinheit: 98.3 % (Methode 5)



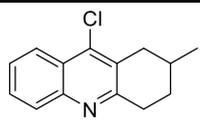
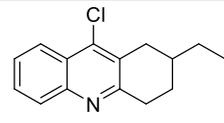
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 8.17 (2H, d, $^3J = 7.6$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.96 (2H, dd, $^3J = 8.1$, $^4J = 1.5$, $\text{C}^1\text{-H}$), 7.48 (2H, ddd, $^3J = 8.4$, 7.3, $^4J = 1.4$, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.42 (2H, ddd, $^3J = 8.6$, 7.2, $^4J = 1.5$, $\text{C}^3\text{-H}$), 7.36 (2H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.2$, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.20 (6H, m, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^4\text{-H}$, $\text{C}^7\text{-H}$), 3.98 (4H, t, $^3J = 6.9$, $\text{C}^a\text{-H}_2$), 1.92 (4H, m, $\text{C}^b\text{-H}_2$), 1.64 (4H, m, $\text{C}^c\text{-H}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 155.1 (C^{10a}), 152.9 (C^{4a}), 149.5 (C^9), 131.4 (C^6), 130.7 (C^3), 129.1 (C^1), 126.0 (C^8), 123.9 (C^2), 122.3 (C^7), 119.5 (C^{8a} , C^{9a}), 118.4 (C^5), 116.6 (C^4), 53.7 (C^a), 33.0 (C^b), 27.7 (C^c).

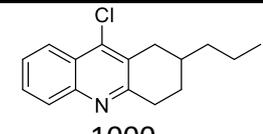
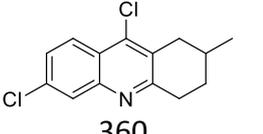
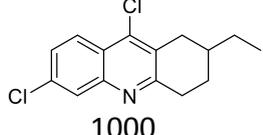
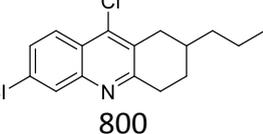
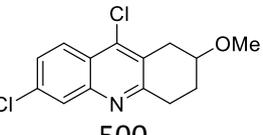
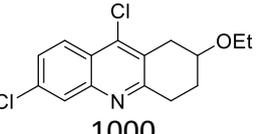
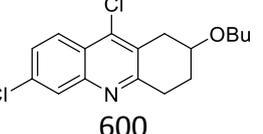
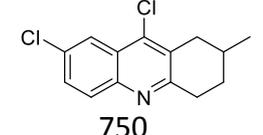
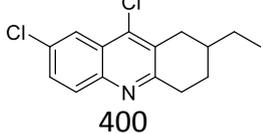
6.2.9 Synthese homodimerer Verbindungen mit Nonylkette I1-I16



Nach Vorschrift von Hu⁴² wurde ein Äquivalent substituiertes 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin (Verbindungen **B**) mit 0.5 Äquivalenten 1,9-Diaminononan und 0.05 Äquivalenten Natriumiodid in Phenol auf 180 °C unter Argonatmosphäre erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurden 20 ml 3 M KOH-Lösung zugegeben und das Rohprodukt mit Essigsäureethylester extrahiert (3 x 30 ml). Die org. Phasen wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:2$). Die Ansatzmengen und Reaktionsdauern sind der folgenden Tabelle 44 zu entnehmen.

Produkt	Edukt [mg] [mmol]	1,9-Diaminononan [mg] [mmol]	Natriumiodid [mg] [mmol]	Reaktionsdauer [h]
I1	 B2 700 3.02	239 1.51	100 0.67	8
I2	 B3 700 2.85	226 1.43	100 0.67	8

Experimentalteil

Produkt	Edukt [mg] [mmol]	1,9-Diaminononan [mg] [mmol]	Natriumiodid [mg] [mmol]	Reaktionsdauer [h]
I3	 B4 1000 3.85	305 1.93	100 0.67	13
I4	 B8 360 1.35	107 0.68	50 0.33	7.5
I5	 B9 1000 3.57	285 1.80	50 0.33	3
I6	 B10 800 2.72	215 1.36	50 0.33	4
I7	 B13 500 1.77	141 0.89	70 0.47	2
I8	 B14 1000 3.37	268 1.69	100 0.67	2
I9	 B15 600 1.85	150 0.95	70 0.47	5
I10	 B16 750 2.82	223 1.41	100 0.67	10
I11	 B17 400 1.43	115 0.73	50 0.33	4

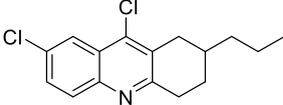
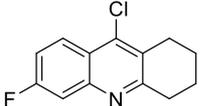
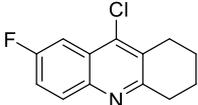
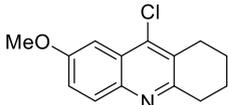
Produkt	Edukt [mg] [mmol]	1,9-Diaminononan [mg] [mmol]	Natriumiodid [mg] [mmol]	Reaktionsdauer [h]
I12	 B18 500 1.70	134 0.85	50 0.33	4
I13	 B23 120 0.51	43 0.27	10 0.07	2
I14	 B24 260 1.10	87 0.55	10 0.07	4
I15	 B25 1000 4.04	320 2.02	100 0.67	5

 Tabelle 44: Ansatzgrößen und Reaktionsdauern zur Synthese der Verbindungen **I1** - **I15**

6.2.9.1 N^1, N^9 -Bis(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (**I1**)

Aussehen: goldgelbe, amorphe Substanz

Summenformel: $C_{37}H_{48}N_4$

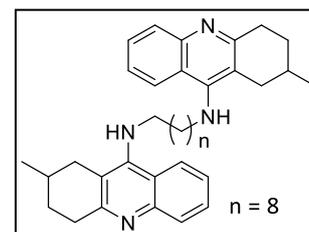
Molekülgewicht: 548.8 g/mol

Ausbeute: 527 mg (0.96 mmol / 64 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.38$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:2$)

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3329 (m), 3062 (w), 2924 (s), 2852 (s), 1616 (m), 1580 (s), 1560 (s), 1497 (s), 1419 (m), 1256 (w), 1135 (m), 870 (w), 750 (s).

Reinheit: 96.1 % (Methode 3)


I1

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.95 (2H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.1$, C^8 -H), 7.90 (2H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.2$, C^5 -H), 7.54 (2H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.8, $^4J = 1.1$, C^6 -H), 7.33 (2H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.8, $^4J = 1.2$, C^7 -H), 3.92 (2H, br s, NH), 3.46 (4H, m, C^a -H₂), 3.15 (2H, ddd, $^2J = 17.6$, $^3J = 5.6$, 3.3, C^4 -H₂),

Experimentalteil

3.05 (2H, ddd, $^2J = 17.6$, $^3J = 11.2$, 5.7, C⁴-H₂), 2.83 (2H, ddd, $^2J = 15.6$, $^3J = 5.4$, $^4J = 1.7$, C¹-H₂), 2.25 (2H, dd, $^2J = 15.6$, $^3J = 10.9$, C¹-H₂), 1.97 (4H, m, C²-H, C³-H₂), 1.65 (4H, m, C^b-H₂), 1.54 (2H, dtd, $^2J = 12.6$, $^3J = 11.2$, 5.6, C³-H₂), 1.38 (4H, m, C^c-H₂), 1.30 (6H, m, C^d-H₂, C^e-H₂), 1.16 (6H, d, $^3J = 6.5$, C²-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 158.4 (C^{4a}), 150.8 (C⁹), 147.8 (C^{10a}), 129.0 (C⁵), 128.4 (C⁶), 123.7 (C⁷), 122.9 (C⁸), 120.9 (C^{8a}), 115.8 (C^{9a}), 49.7 (C^a), 33.9 (C¹), 33.7 (C⁴), 31.9 (C^b), 31.1 (C³), 29.6 (C^d), 29.5 (C²), 29.4 (C^e), 27.0 (C^c), 22.3 (C²-CH₃).

6.2.9.2 N¹,N⁹-Bis(2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I2)

Aussehen: hellgelber Feststoff

Summenformel: C₃₉H₅₂N₄

Molekülgewicht: 576.9 g/mol

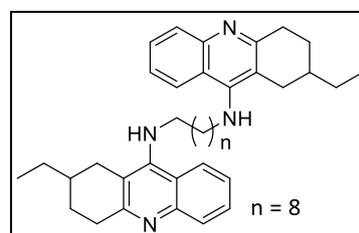
Ausbeute: 645 mg (1.12 mmol / 79 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.44 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

Schmelzpunkt: 102 - 103 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3346 (m), 3061 (w), 2924 (s), 2852 (s), 1615 (m), 1578 (s), 1561 (s), 1498 (s), 1362 (m), 1236 (w), 1139 (m), 875 (w), 754 (s).

Reinheit: 99.2 % (Methode 5)



I2

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 7.94 (2H, dd, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.1$, C⁸-H), 7.90 (2H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.0$, C⁵-H), 7.54 (2H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.8, $^4J = 1.1$, C⁶-H), 7.33 (2H, ddd, $^3J = 8.3$, 6.8, $^4J = 1.0$, C⁷-H), 3.94 (2H, br s, NH), 3.47 (4H, m, C^a-H₂), 3.15 (2H, ddd, $^2J = 17.6$, $^3J = 5.3$, 3.4, C⁴-H₂), 3.03 (2H, ddd, $^2J = 17.6$, $^3J = 11.5$, 5.8, C⁴-H₂), 2.85 (2H, ddd, $^2J = 15.6$, $^3J = 5.1$, $^4J = 1.5$, C¹-H₂), 2.25 (2H, dd, $^2J = 15.6$, $^3J = 10.4$, C¹-H₂), 2.08 (2H, m, C³-H₂), 1.68 (6H, m, C²-H, C^b-H₂), 1.49 (6H, m, C²-CH₂-CH₃, C³-H₂), 1.37 (4H, m, C^c-H₂), 1.30 (6H, m, C^d-H₂, C^e-H₂), 1.03 (6H, t, $^3J = 7.4$, C²-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 158.4 (C^{4a}), 151.2 (C⁹), 147.2 (C^{10a}), 128.6 (C⁶), 128.5 (C⁵), 123.8 (C⁷), 123.0 (C⁸), 120.1 (C^{8a}), 115.5 (C^{9a}), 49.6 (C^a), 36.1 (C²), 33.5 (C⁴), 31.9 (C^b), 31.4 (C¹), 29.6 (C^d), 29.4 (C^e), 29.3 (C²-CH₂-CH₃), 28.5 (C³), 27.0 (C^c), 11.7 (C²-CH₂-CH₃).

6.2.9.3 N^1, N^9 -Bis(2-propyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I3)

Aussehen: hellgelbe, amorphe Substanz

Summenformel: $C_{41}H_{56}N_4$

Molekülgewicht: 604.9 g/mol

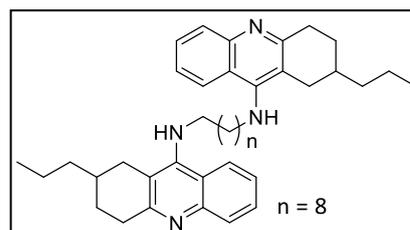
Ausbeute: 312 mg (0.52 mmol / 27 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.41$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:3$)

Schmelzpunkt: Zers. 164 - 165 °C (als Dihydrochlorid)

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3334 (m), 3061 (w), 2924 (s), 2852 (s), 1616 (w), 1578 (s), 1498 (s), 1418 (m), 1359 (m), 1231 (w), 1139 (m), 875 (w), 754 (s).

Reinheit: 99.5 % (Methode 5)



I3

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.94 (2H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.0$, C^8 -H), 7.90 (2H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.1$, C^5 -H), 7.53 (2H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.8, $^4J = 1.0$, C^6 -H), 7.33 (2H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.8, $^4J = 1.1$, C^7 -H), 3.92 (2H, br s, NH), 3.46 (4H, m, C^a -H₂), 3.14 (2H, ddd, $^2J = 17.6$, $^3J = 5.4$, 3.5, C^4 -H₂), 3.02 (2H, ddd, $^2J = 17.6$, $^3J = 11.5$, 5.8, C^4 -H₂), 2.84 (2H, ddd, $^2J = 15.6$, $^3J = 5.1$, $^4J = 1.4$, C^1 -H₂), 2.25 (2H, dd, $^2J = 15.6$, $^3J = 10.3$, C^1 -H₂), 2.06 (2H, m, C^3 -H₂), 1.80 (2H, m, C^2 -H), 1.65 (4H, m, C^b -H₂), 1.49 (10H, m, C^2 -CH₂-CH₂-CH₃, C^c -H₂), 1.34 (10H, m, C^3 -H₂, C^c -H₂, C^d -H₂, C^e -H₂), 0.96 (6H, t, $^3J = 6.9$, C^2 -CH₂-CH₂-CH₃).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 158.7 (C^{4a}), 150.9 (C^9), 147.7 (C^{10a}), 128.9 (C^5), 128.4 (C^6), 123.7 (C^7), 122.9 (C^8), 120.4 (C^{8a}), 115.8 (C^{9a}), 49.6 (C^a), 38.9 (C^2 -CH₂-CH₂-CH₃), 34.1 (C^2), 33.8 (C^4), 31.9 (C^1), 31.8 (C^b), 29.6 (C^d), 29.4 (C^e), 29.0 (C^3), 27.1 (C^c), 20.3 (C^2 -CH₂-CH₂-CH₃), 14. (C^2 -CH₂-CH₂-CH₃).

6.2.9.4 N^1, N^9 -Bis(6-chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I4)

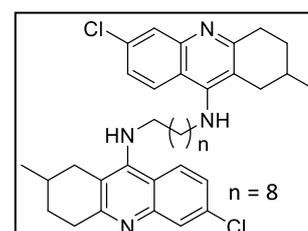
Aussehen: goldgelbe, amorphe Substanz

Summenformel: $C_{37}H_{46}N_4Cl_2$

Molekülgewicht: 617.7 g/mol

Ausbeute: 263 mg (0.43 mmol / 64 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.52$ (Kieselgel, $CHCl_3/MeOH = 10:2$)



I4

Experimentaltteil

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3337 (w), 3069 (w), 2924 (s), 2852 (m), 1605 (s), 1555 (s), 1488 (m), 1420 (m), 1345 (m), 1253 (w), 1136 (m), 910 (s), 875 (s).

Reinheit: 98.8 % (Methode 3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 7.82 (2H, d, $^3J = 7.9$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.80 (2H, s, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.19 (2H, dd, $^3J = 7.9$, $^4J = 2.3$, $\text{C}^7\text{-H}$), 3.85 (2H, br s, NH), 3.46 (4H, m, $\text{C}^a\text{-H}_2$), 3.04 (2H, ddd, $^2J = 17.5$, $^3J = 5.7$, 3.2, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.95 (2H, ddd, $^2J = 17.5$, $^3J = 11.3$, 5.6, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.71 (2H, ddd, $^2J = 15.6$, $^3J = 5.2$, $^4J = 1.7$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 2.13 (2H, dd, $^2J = 15.6$, $^3J = 10.3$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 1.90 (4H, m, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^3\text{-H}_2$), 1.57 (4H, m, $\text{C}^b\text{-H}_2$), 1.45 (2H, dtd, $^2J = 12.6$, $^3J = 11.3$, 5.7, $\text{C}^3\text{-H}_2$), 1.30 (4H, m, $\text{C}^c\text{-H}_2$), 1.23 (6H, m, $\text{C}^d\text{-H}_2$, $\text{C}^e\text{-H}_2$), 1.09 (6H, d, $^3J = 6.5$, $\text{C}^2\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 159.5 (C^{4a}), 150.9 (C^9), 148.4 (C^{10a}), 134.1 (C^6), 127.8 (C^5), 124.7 (C^8), 124.4 (C^7), 118.6 (C^{8a}), 115.7 (C^{9a}), 49.8 (C^a), 33.9 (C^4), 33.4 (C^1), 31.9 (C^b), 31.0 (C^3), 29.6 (C^d), 29.4 (C^2), 29.3 (C^e), 27.0 (C^c), 22.2 ($\text{C}^2\text{-CH}_3$).

6.2.9.5 N^1, N^9 -Bis(6-chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I5)

Aussehen: goldgelbe, amorphe Substanz

Summenformel: $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{Cl}_2$

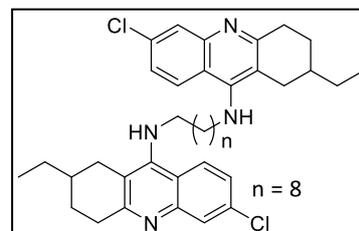
Molekülgewicht: 645.8 g/mol

Ausbeute: 672 mg (1.04 mmol / 58 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.60$ (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:2$)

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3227 (m), 3033 (w), 2923 (m), 2852 (m), 2684 (m), 2656 (m), 1632 (s), 1604 (w), 1577 (s), 1445 (s), 1362 (s), 1198 (m), 1089 (s), 892 (s), 760 (s) (als Dihydrochlorid).

Reinheit: 99.4 % (Methode 5)



I5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 7.88 (4H, m, $\text{C}^5\text{-H}$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.25 (2H, dd, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.2$, $\text{C}^7\text{-H}$), 3.96 (2H, br s, NH), 3.47 (4H, m, $\text{C}^a\text{-H}_2$), 3.11 (2H, ddd, $^2J = 17.6$, $^3J = 5.3$, 3.4, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.99 (2H, ddd, $^2J = 17.6$, $^3J = 11.6$, 5.8, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.79 (2H, ddd, $^2J = 15.6$, $^3J = 5.1$, $^4J = 1.4$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 2.20 (2H, dd, $^2J = 15.6$, $^3J = 10.3$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 2.07 (2H, m, $\text{C}^3\text{-H}_2$), 1.67 (6H, m, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^b\text{-H}_2$), 1.48 (6H, m, $\text{C}^3\text{-H}_2$,

C²-CH₂-CH₃), 1.33 (10H, m, C^c-H₂, C^d-H₂, C^e-H₂), 1.02 (6H, d, ³J = 7.4, C²-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 159.7 (C^{4a}), 151.0 (C⁹), 148.3 (C^{10a}), 134.2 (C⁶), 127.7 (C⁵), 124.7 (C⁸), 124.4 (C⁷), 118.5 (C^{8a}), 115.6 (C^{9a}), 49.7 (C^a), 36.0 (C²), 33.8 (C⁴), 31.9 (C^b), 31.2 (C¹), 29.6 (C^d), 29.4 (C²-CH₂-CH₃), 29.3 (C^e), 28.4 (C³), 27.0 (C^c), 11.7 (C²-CH₂-CH₃).

6.2.9.6 N¹,N⁹-Bis(6-chlor-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (16)

Aussehen: goldgelbe, amorphe Substanz

Summenformel: C₄₁H₅₄N₄Cl₂

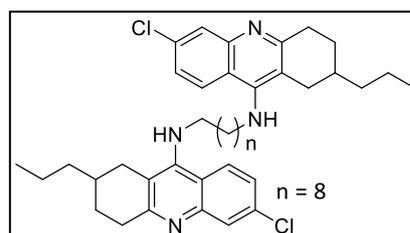
Molekülgewicht: 673.8 g/mol

Ausbeute: 438 mg (0.65 mmol / 48 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.63 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3335 (m), 3065 (w), 2925 (s), 2852 (s), 1606 (s), 1555 (s), 1488 (m), 1419 (m), 1347 (m), 1225 (w), 1135 (m), 914 (s), 875 (s), 751 (s).

Reinheit: 97.5 % (Methode 3)



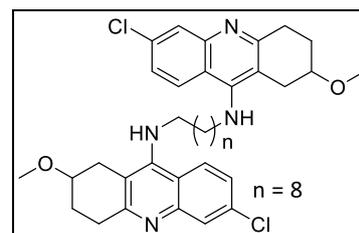
16

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 7.88 (4H, m, C⁵-H, C⁸-H), 7.26 (2H, dd, ³J = 9.0, ⁴J = 2.1, C⁷-H), 3.94 (2H, br s, NH), 3.46 (4H, m, C^a-H₂), 3.11 (2H, ddd, ²J = 17.7, ³J = 5.3, 3.5, C⁴-H₂), 2.99 (2H, ddd, ²J = 17.7, ³J = 11.5, 5.8, C⁴-H₂), 2.78 (2H, ddd, ²J = 15.7, ³J = 5.1, ⁴J = 1.3, C¹-H₂), 2.20 (2H, dd, ²J = 15.7, ³J = 10.2, C¹-H₂), 2.05 (2H, m, C³-H₂), 1.80 (2H, m, C²-H), 1.64 (4H, m, C^b-H₂), 1.47 (10H, m, C³-H₂, C^c-H₂, C²-CH₂-CH₂-CH₃), 1.33 (10H, m, C²-CH₂-CH₂-CH₃, C^d-H₂, C^e-H₂), 0.96 (6H, d, ³J = 6.9, C²-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 159.7 (C^{4a}), 151.0 (C⁹), 148.3 (C^{10a}), 134.2 (C⁶), 127.7 (C⁵), 124.7 (C⁸), 124.4 (C⁷), 118.5 (C^{8a}), 115.7 (C^{9a}), 49.7 (C^a), 38.9 (C²-CH₂-CH₂-CH₃), 34.0 (C²), 33.7 (C⁴), 31.9 (C^b), 31.6 (C¹), 29.6 (C^d), 29.4 (C^e), 28.8 (C³), 27.0 (C^c), 20.3 (C²-CH₂-CH₂-CH₃), 11.7 (C²-CH₂-CH₂-CH₃).

6.2.9.7 *N*¹,*N*⁹-Bis(6-chlor-2-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I7)

Aussehen: goldgelbe, amorphe Substanz
 Summenformel: C₃₇H₄₆N₄O₂Cl₂
 Molekülgewicht: 649.7 g/mol
 Ausbeute: 315 mg (0.48 mmol / 54 %)
 Reaktionskontrolle: R_f = 0.44 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3367 (m), 3073 (w), 2925 (s), 2852 (m), 1606 (m), 1578 (m), 1555 (s),
 1420 (s), 1347 (m), 1094 (s), 938 (m), 875 (m), 809 (s).
 Reinheit: 94.3 % (Methode 3)



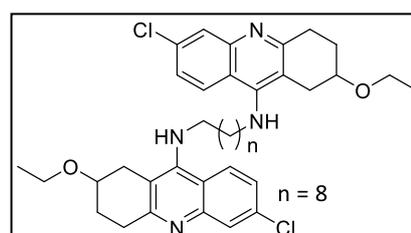
I7

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.89 (2H, s, C⁵-H), 7.88 (2H, d, ³*J* = 7.6, C⁸-H), 7.26 (2H, dd, ³*J* = 7.6, ⁴*J* = 2.1, C⁷-H), 4.00 (2H, br s, NH), 3.76 (2H, m, C²-H), 3.48 (4H, m, C^a-H₂), 3.45 (6H, s, C²-O-CH₃), 3.19 (2H, dt, ²*J* = 17.7, ³*J* = 5.9, C⁴-H₂), 2.99 (4H, m, C¹-H₂, C⁴-H₂), 2.66 (2H, dd, ²*J* = 15.6, ³*J* = 7.2, C¹-H₂), 2.20 (2H, m, C³-H₂), 1.94 (2H, m, C³-H₂), 1.64 (4H, m, C^b-H₂), 1.36 (C^c-H₂), 1.28 (6H, m, C^d-H₂, C^e-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 158.4 (C^{4a}), 151.5 (C⁹), 148.2 (C^{10a}), 134.5 (C⁶), 127.5 (C⁵), 124.6 (C⁸), 119.6 (C⁷), 118.3 (C^{8a}), 113.0 (C^{9a}), 75.4 (C²), 56.2 (C²-O-CH₃), 49.6 (C^a), 31.9 (C^b), 31.1 (C¹), 30.8 (C³), 29.5 (C⁴), 29.3 (C^d), 27.0 (C^e), 26.7 (C^c).

6.2.9.8 *N*¹,*N*⁹-Bis(6-chlor-2-ethoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I8)

Aussehen: bräunliche, amorphe Substanz
 Summenformel: C₃₉H₅₀N₄O₂Cl₂
 Molekülgewicht: 677.8 g/mol
 Ausbeute: 603 mg (0.89 mmol / 53 %)
 Reaktionskontrolle: R_f = 0.45 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)
 Schmelzpunkt: Zers. 152 - 153 °C (als Dihydrochlorid)
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3335 (m), 3071 (w), 2925 (m), 2852 (m), 1606 (m), 1577 (m), 1556 (s),
 1420 (m), 1345 (m), 1090 (s), 941 (w), 874 (m), 802 (s).



I8

Reinheit: 97.2 % (Methode 5)

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 7.89 (4H, m, C⁵-H, C⁸-H), 7.27 (2H, dd, ³J = 9.0, ⁴J = 2.1, C⁷-H), 3.98 (2H, br s, NH), 3.84 (2H, m, C²-H), 3.71 (2H, m, C²-O-CH₂-CH₃), 3.58 (2H, m, C²-O-CH₂-CH₃), 3.48 (4H, m, C^a-H₂), 3.20 (2H, dt, ²J = 17.9, ³J = 5.5, C³-H₂), 3.00 (4H, m, C¹-H₂, C³-H₂), 2.64 (2H, dd, ²J = 15.4, ³J = 7.6, C¹-H₂), 2.23 (2H, m, C⁴-H₂), 1.92 (2H, m, C⁴-H₂), 1.65 (4H, m, C^b-H₂), 1.36 (4H, m, C^c-H₂), 1.28 (6H, m, C^d-H₂, C^e-H₂), 1.25 (6H, t, ³J = 7.0, C²-O-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 158.4 (C^{4a}), 151.4 (C⁹), 148.2 (C^{10a}), 134.4 (C⁶), 127.8 (C⁵), 124.6 (C⁸), 124.5 (C⁷), 118.1 (C^{8a}), 113.3 (C^{9a}), 74.0 (C²), 63.9 (C²-O-CH₂-CH₃), 49.7 (C^a), 31.9 (C^b), 31.6 (C¹), 31.4 (C³), 29.5 (C^e), 29.4 (C^d), 27.6 (C⁴), 27.0 (C^c), 15.8 (C²-O-CH₂-CH₃).

6.2.9.9 N¹,N⁹-Bis(2-butoxy-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I9)

Aussehen: goldgelbe, amorphe Substanz

Summenformel: C₄₃H₅₈N₄O₂Cl₂

Molekülgewicht: 733.9 g/mol

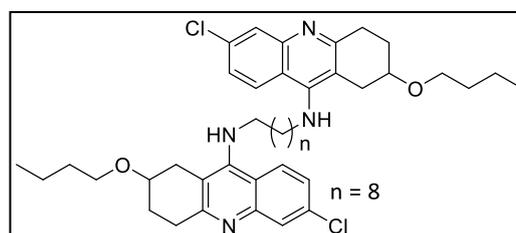
Ausbeute: 319 mg (0.43 mmol / 47 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.71 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

I9

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3333 (w), 3069 (w), 2926 (m), 2853 (m), 1606 (m), 1580 (m), 1556 (s), 1420 (m), 1346 (m), 1092 (s), 937 (m), 875 (m), 811 (s).

Reinheit: 97.7 % (Methode 3)



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 7.88 (2H, d, ³J = 8.0, C⁸-H), 7.87 (2H, s, C⁵-H), 7.26 (2H, dd, ³J = 8.0, ⁴J = 2.1, C⁷-H), 3.96 (2H, br s, NH), 3.83 (2H, m, C²-H), 3.65 (2H, dt, ²J = 9.1, ³J = 6.7, C²-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 3.52 (2H, m, C²-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, C^a-H₂), 3.21 (2H, dt, ²J = 17.6, ³J = 5.6, C³-CH₂), 3.00 (4H, m, C¹-H₂, C³-H₂), 2.67 (2H, dd, ²J = 15.6, ³J = 7.6, C¹-H₂), 2.23 (2H, m, C⁴-H₂), 1.94 (2H, m, C⁴-H₂), 1.64 (8H, m, C²-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, C^b-H₂), 1.41 (8H, m, C²-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, C^c-H₂), 1.32 (6H, m, C^d-H₂, C^e-H₂), 0.95 (6H, t, ³J = 7.4, C²-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 158.7 (C^{4a}), 151.3 (C^9), 148.5 (C^{10a}), 134.3 (C^6), 127.9 (C^5), 124.6 (C^8), 124.5 (C^7), 118.1 (C^{8a}), 113.5 (C^{9a}), 74.1 (C^2), 68.4 ($\text{C}^2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 49.7 (C^a), 32.3 ($\text{C}^2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 31.9 (C^b), 31.5 (C^1), 31.4 (C^3), 29.5 (C^e), 29.4 (C^d), 27.6 (C^4), 27.0 (C^c), 19.6 ($\text{C}^2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 14.1 ($\text{C}^2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

6.2.9.10 N^1, N^9 -Bis(7-chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I10)

Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{Cl}_2$

Molekülgewicht: 617.7 g/mol

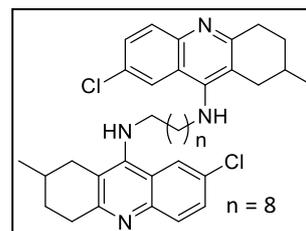
Ausbeute: 285 mg (0.46 mmol / 33 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.68$ (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:2$)

Schmelzpunkt: 99 - 101 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3335 (m), 3065 (w), 2925 (s), 2854 (m), 1576 (s), 1559 (s), 1490 (m), 1428 (w), 1345 (m), 1256 (m), 1133 (s), 927 (m), 822 (s), 753 (s).

Reinheit: 97.5 % (Methode 5)



I10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 7.93 (2H, d, $^4J = 2.3$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.82 (2H, d, $^3J = 9.0$, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.47 (2H, dd, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.3$, $\text{C}^6\text{-H}$), 3.86 (2H, br s, NH), 3.45 (4H, m, $\text{C}^a\text{-H}_2$), 3.12 (2H, ddd, $^2J = 17.5$, $^3J = 5.6$, 3.2, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 3.02 (2H, ddd, $^2J = 17.5$, $^3J = 11.5$, 5.9, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.80 (2H, ddd, $^2J = 15.8$, $^3J = 5.1$, $^4J = 1.6$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 2.22 (2H, dd, $^2J = 15.8$, $^3J = 10.4$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 1.96 (4H, m, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^3\text{-H}_2$), 1.66 (4H, m, $\text{C}^b\text{-H}_2$), 1.52 (2H, dtd, $^2J = 12.6$, $^3J = 11.5$, 5.6, $\text{C}^3\text{-H}_2$), 1.39 (4H, m, $\text{C}^c\text{-H}_2$), 1.33 (6H, m, $\text{C}^d\text{-H}_2$, $\text{C}^e\text{-H}_2$), 1.16 (6H, d, $^3J = 6.5$, $\text{C}^2\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 158.7 (C^{4a}), 150.1 (C^9), 146.2 (C^{10a}), 130.6 (C^5), 129.2 (C^7), 129.1 (C^6), 122.2 (C^8), 121.0 (C^{8a}), 116.6 (C^{9a}), 49.6 (C^a), 33.9 (C^4), 33.5 (C^1), 31.9 (C^b), 31.0 (C^3), 29.5 (C^d), 29.4 (C^2), 29.3 (C^e), 27.0 (C^c), 22.2 ($\text{C}^2\text{-CH}_3$).

6.2.9.11 *N*¹,*N*⁹-Bis(7-chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I11)

Aussehen: hellgelber Feststoff

Summenformel: C₃₉H₅₀N₄Cl₂

Molekülgewicht: 645.8 g/mol

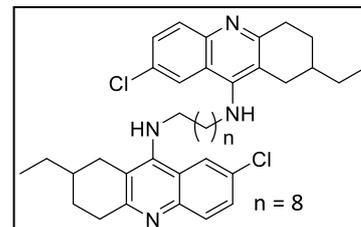
Ausbeute: 120 mg (0.19 mmol / 27 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.68 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

Schmelzpunkt: 79 - 80 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3336 (m), 3062 (w), 2925 (s), 2851 (m), 1577 (s), 1558 (s), 1490 (s), 1475 (m), 1358 (m), 1335 (m), 1138 (s), 1085 (m), 945 (m), 825 (s).

Reinheit: 99.9 % (Methode 5)



I11

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.92 (2H, d, ⁴*J* = 2.3, C⁸-H), 7.81 (2H, d, ³*J* = 9.0, C⁵-H), 7.46 (2H, dd, ³*J* = 9.0, ⁴*J* = 2.3, C⁶-H), 3.86 (2H, br s, NH), 3.44 (4H, m, C^a-H₂), 3.12 (2H, ddd, ²*J* = 17.6, ³*J* = 5.3, 3.4, C⁴-H₂), 3.00 (2H, ddd, ²*J* = 17.6, ³*J* = 11.5, 5.8, C⁴-H₂), 2.83 (2H, ddd, ²*J* = 15.7, ³*J* = 5.1, ⁴*J* = 1.4, C¹-H₂), 2.23 (2H, dd, ²*J* = 15.7, ³*J* = 10.4, C¹-H₂), 2.07 (2H, m, C³-H₂), 1.73 (2H, m, C²-H), 1.65 (4H, m, C^b-H₂), 1.49 (6H, m, C³-H₂, C²-CH₂-CH₃), 1.39 (4H, m, C^c-H₂), 1.32 (6H, m, C^d-H₂, C^e-H₂), 1.0 (6H, d, ³*J* = 7.4, C²-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 159.1 (C^{4a}), 150.1 (C⁹), 146.2 (C^{10a}), 130.7 (C⁵), 129.2 (C⁷), 129.1 (C⁶), 122.2 (C¹), 121.1 (C^{8a}), 116.7 (C^{9a}), 49.6 (C^a), 36.1 (C²), 33.9 (C⁴), 31.9 (C^b), 31.4 (C¹), 29.6 (C^d), 29.4 (C²-CH₂-CH₃), 29.3 (C^e), 28.5 (C³), 27.0 (C^c), 11.7 (C²-CH₂-CH₃).

6.2.9.12 *N*¹,*N*⁹-Bis(7-chlor-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I12)

Aussehen: goldgelbe, amorphe Substanz

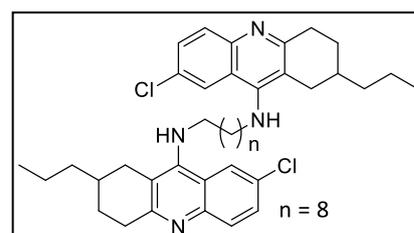
Summenformel: C₄₁H₅₄N₄Cl₂

Molekülgewicht: 673.8 g/mol

Ausbeute: 148 mg (0.22 mmol / 31 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.75 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3335 (m), 3027 (w), 2925 (s), 2853 (s), 1653 (m), 1577 (s), 1489 (m),



I12

Experimentarteil

1462 (m), 1353 (m), 1260 (w), 1130 (w), 884 (m), 823 (s), 741 (m).

Reinheit: 99.5 % (Methode 5)

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.92 (2H, d, ⁴*J* = 2.3, C⁸-H), 7.82 (2H, d, ³*J* = 9.0, C⁵-H), 7.47 (2H, dd, ³*J* = 9.0, ⁴*J* = 2.3, C⁶-H), 3.86 (2H, br s, NH), 3.44 (4H, m, C^a-H₂), 3.12 (2H, ddd, ²*J* = 17.6, ³*J* = 5.3, 3.5, C⁴-H₂), 3.00 (2H, ddd, ²*J* = 17.6, ³*J* = 11.4, 5.9, C⁴-H₂), 2.82 (2H, ddd, ²*J* = 15.7, ³*J* = 5.1, ⁴*J* = 1.1, C¹-H₂), 2.23 (2H, dd, ²*J* = 15.7, ³*J* = 10.3, C¹-H₂), 2.06 (2H, m, C³-H₂), 1.80 (2H, m, C²-H), 1.66 (4H, m, C^b-H₂), 1.44 (20 H, m, C³-H₂, C^c-H₂, C^d-H₂, C^e-H₂, C²-CH₂-CH₂-CH₃), 0.96 (6H, d, ³*J* = 7.0, C²-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 159.1 (C^{4a}), 151.1 (C⁹), 146.2 (C^{10a}), 130.6 (C⁵), 129.2 (C⁷), 129.2 (C⁶), 122.2 (C⁸), 121.1 (C^{8a}), 116.7 (C^{9a}), 49.6 (C^a), 38.9 (C²-CH₂-CH₂-CH₃), 34.0 (C²), 33.8 (C⁴), 31.9 (C^b), 31.7 (C¹), 29.6 (C^d), 29.4 (C^e), 28.9 (C³), 27.0 (C^c), 20.3 (C²-CH₂-CH₂-CH₃), 14.5 (C²-CH₂-CH₂-CH₃).

6.2.9.13 *N*¹,*N*⁹-Bis(6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (I13)

Aussehen: goldgelbe, amorphe Substanz

Summenformel: C₃₅H₄₂N₄F₂

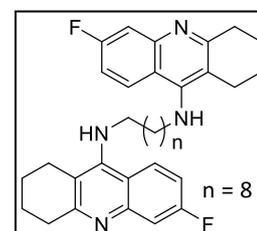
Molekulgewicht: 556.7 g/mol

Ausbeute: 54 mg (96.9 nmol / 38 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.37 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3333 (w), 3073 (w), 2925 (s), 2851 (s), 1652 (m), 1626 (m), 1568 (s), 1421 (m), 1273 (s), 1134 (s), 969 (m), 863 (s), 754 (s).

Reinheit: 94.8 % (Methode 5)



I13

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.96 (2H, dd, ³*J* = 8.7, ⁴*J*_{C-F} = 6.0, C⁸-H), 7.55 (2H, dd, ³*J*_{C-F} = 10.5, ⁴*J* = 2.6, C⁵-H), 7.10 (2H, ddd, ³*J*_{C-F} = 9.3, ³*J* = 8.7, ⁴*J* = 2.6, C⁷-H), 4.05 (2H, br s, NH), 3.49 (4H, t, ³*J* = 7.2, C^a-H₂), 3.04 (4H, m, C⁴-H₂), 2.66 (4H, m, C¹-H₂), 1.91 (8H, m, C²-H₂, C³-H₂), 1.65 (4H, m, C^b-H₂), 1.38 (4H, m, C^c-H₂), 1.29 (6H, m, C^d-H₂, C^e-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 162.6 (d, ¹*J*_{C-F} = 248.0, C⁶), 159.3 (C^{4a}), 151.4 (C⁹), 148.5 (C^{10a}),

125.6 (d, $^3J_{C-F} = 9.9$, **C⁸**), 116.9 (**C^{8a}**), 114.9 (**C^{9a}**), 113.8 (d, $^2J_{C-F} = 25.3$, **C⁷**), 111.8 (d, $^2J_{C-F} = 20.9$, **C⁵**), 49.8 (**C^a**), 33.8 (**C⁴**), 31.9 (**C^b**), 29.5 (**C^d**), 29.4 (**C^e**), 27.0 (**C^c**), 24.6 (**C¹**), 23.1, 22.7 (**C²**, **C³**).

6.2.9.14 *N*¹,*N*⁹-Bis(7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (**I14**)

Aussehen: ockerfarbener Feststoff

Summenformel: C₃₅H₄₂N₄F₂

Molekülgewicht: 556.7 g/mol

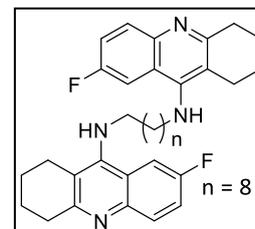
Ausbeute: 128 mg (0.23 mmol / 42 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.40 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

Schmelzpunkt: 84 - 85 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3443 (w), 3020 (w), 2926 (m), 2852 (m), 1668 (m), 1583 (s), 1504 (s), 1432 (m), 1268 (m), 1197 (s), 962 (s), 831 (s), 761 (m).

Reinheit: 96.6 % (Methode 5)



I14

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.90 (2H, dd, $^3J = 8.6$, $^4J_{C-F} = 5.7$, **C⁵-H**), 7.57 (2H, dd, $^3J_{C-F} = 10.6$, $^4J = 2.8$, **C⁸-H**), 7.32 (2H, ddd, $^3J_{C-F} = 9.2$, $^3J = 8.6$, $^4J = 2.8$, **C⁷-H**), 3.83 (2H, br s, **NH**), 3.43 (4H, t, $^3J = 7.2$, **C^a-H₂**), 3.04 (4H, m, **C⁴-H₂**), 2.70 (4H, m, **C¹-H₂**), 1.92 (8H, m, **C²-H₂**, **C³-H₂**), 1.65 (4H, m, **C^b-H₂**), 1.39 (4H, m, **C^c-H₂**), 1.31 (6H, m, **C^d-H₂**, **C^e-H₂**).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 159.0 (d, $^1J_{C-F} = 243.9$, **C⁷**), 157.9 (**C^{4a}**), 150.6 (d, $^4J_{C-F} = 4.8$, **C⁹**), 144.6 (**C^{10a}**), 131.3 (d, $^3J_{C-F} = 9.2$, **C⁵**), 120.8 (d, $^3J_{C-F} = 9.2$, **C^{8a}**), 118.5 (d, $^2J_{C-F} = 25.3$, **C⁶**), 116.9 (**C^{8a}**), 106.8 (d, $^2J_{C-F} = 23.1$, **C⁸**), 49.4 (**C^a**), 34.0 (**C⁴**), 31.9 (**C^b**), 29.5 (**C^d**), 29.4 (**C^e**), 27.0 (**C^c**), 24.8 (**C¹**), 23.1, 22.9 (**C²**, **C³**).

6.2.9.15 *N*¹,*N*⁹-Bis(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (**I15**)

Aussehen: hellbraune, amorphe Substanz

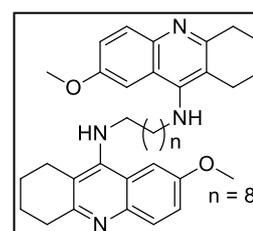
Summenformel: C₃₇H₄₈N₄O₂

Molekülgewicht: 580.8 g/mol

Ausbeute: 330 mg (0.57 mmol / 28 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.42 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:2)

Schmelzpunkt: 61 - 62 °C



I15

Experimentaltteil

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3301 (m), 3002 (w), 2925 (m), 2851 (m), 1669 (m), 1623 (m), 1580 (s), 1500 (s), 1347 (m), 1226 (s), 1107 (m), 1031 (s), 961 (m), 828 (s).

Reinheit: 98.7 % (Methode 5)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 7.65 (2H, d, $^3J = 9.1$, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.44 (2H, d, $^4J = 2.7$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.23 (2H, dd, $^3J = 9.1$, $^4J = 2.7$, $\text{C}^6\text{-H}$), 5.61 (2H, br s, NH), 3.85 (6H, s, $\text{C}^7\text{-O-CH}_3$), 3.36 (4H, m, $\text{C}^a\text{-H}_2$), 2.88 (4H, t, $^3J = 6.2$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.70 (4H, t, $^3J = 6.0$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 1.78 (8H, $\text{C}^2\text{-H}_2$, $\text{C}^3\text{-H}_2$), 1.51 (4H, m, $\text{C}^b\text{-H}_2$), 1.23 (4H, m, $\text{C}^c\text{-H}_2$), 1.17 (6H, m, $\text{C}^d\text{-H}_2$, $\text{C}^e\text{-H}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm]): 155.5 (C^7), 154.7 (C^{4a}), 150.3 (C^9), 141.1 (C^{10a}), 128.5 (C^5), 120.6 (C^{8a}), 120.4 (C^6), 116.1 (C^{9a}), 101.9 (C^8), 55.4 ($\text{C}^7\text{-O-CH}_3$), 47.3 (C^a), 32.4 (C^4), 30.5 (C^b), 28.8 (C^d), 28.6 (C^e), 26.2 (C^c), 25.2 (C^1), 22.6, 22.2 (C^2 , C^3).

6.2.9.16 N^1, N^9 -Di(quinolin-4-yl)nonan-1,9-diamin (I16)

300 mg (1.84 mmol) Verbindung **V13** wurden mit 145 mg (0.92 mmol) 1,9-Diaminononan, 10 mg NaI und 800 mg Phenol für 2 h unter Argonatmosphäre auf 180 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurden 10 ml 3 M KOH-Lösung zugegeben und das Rohprodukt mit Essigsäureethylester extrahiert (3 x 20 ml). Die org. Phasen wurden vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:2$). Die Verbindung **I16** wurde als hellgelbe, amorphe Substanz erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4$

Molekülgewicht: 412.6 g/mol

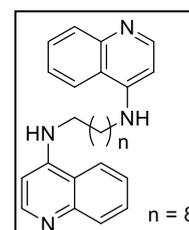
Ausbeute: 201 mg (0.49 mmol / 53 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.18$ (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:2$)

Schmelzpunkt: 72 - 73 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3245 (m), 3061 (w), 2923 (m), 2850 (m), 1573 (s), 1533 (m), 1436 (m), 1337 (s), 1222 (m), 1126 (m), 868 (m), 807 (s), 759 (s).

Reinheit: 92.8 % (Methode 5)



I16

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 8.56 (2H, d, ³*J* = 5.3, C¹-H), 7.98 (2H, dd, ³*J* = 8.4, ⁴*J* = 1.1, C⁸-H), 7.72 (2H, dd, ³*J* = 8.5, ⁴*J* = 1.0, C⁵-H), 7.63 (2H, ddd, ³*J* = 8.4, 6.9, ⁴*J* = 1.0, C⁷-H), 7.42 (2H, ddd, ³*J* = 8.5, 6.9, ⁴*J* = 1.1, C⁶-H), 6.43 (2H, d, ³*J* = 5.3, C³-H), 4.98 (2H, t, ³*J* = 4.3, NH), 3.32 (4H, m, C^a-H₂), 1.77 (4H, m, C^b-H₂), 1.48 (4H, m, C^c-H₂), 1.39 (6H, m, C^d-H₂, C^e-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 151.2 (C²), 149.8 (C⁴), 148.6 (C^{8a}), 130.2 (C⁸), 129.1 (C⁷), 124.7 (C⁶), 119.2 (C⁵), 118.8 (C^{4a}), 98.9 (C³), 43.4 (C^a), 29.6 (C^d), 29.4 (C^e), 29.1 (C^b), 27.3 (C^c)

6.2.10 Synthese der unsymmetrischen Verbindungen J1-J3

6.2.10.1 *N*-Hexyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amin (J1)

560 mg (2.57 mmol) Verbindung **B1** wurden mit 263 mg (2.60 mmol) Hexylamin, 50 mg NaI und 1.00 g Phenol unter Argon für 2 h auf 180 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurden 20 ml 3 M KOH-Lösung zugegeben und das Rohprodukt dreimal mit je 25 ml CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃/MeOH = 10:1) und Verbindung **J1** als gelbes Öl erhalten.

Summenformel: C₁₉H₂₆N₂

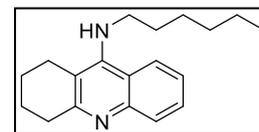
Molekülgewicht: 282.4 g/mol

Ausbeute: 472 mg (1.67 mmol / 65 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.28 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:1)

Reinheit: 99.6 % (Methode 5)

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹³¹



J1

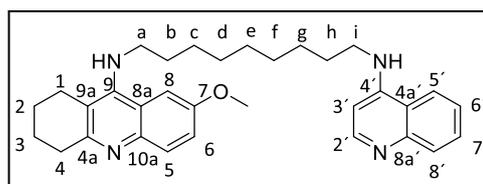
6.2.10.2 *N*¹-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)-*N*⁹-(chinolin-4-yl)nonan-1,9-diamin (J2)

200 mg (0.54 mmol) Verbindung **V14** wurden mit 130 mg (0.79 mmol) Verbindung **V13** mit 50 mg NaI und 1.00 g Phenol unter Argonatmosphäre für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung wurde analog zu Verbindung **J1** durchgeführt. Nach säulenchromatographischer

Experimentaltteil

Reinigung (MeOH) wurde Verbindung **J2** als gelber Feststoff erhalten.

Summenformel: C₃₂H₄₀N₄O
Molekulgewicht: 496.7 g/mol
Ausbeute: 120 mg (0.24 mmol / 44 %)
Reaktionskontrolle: R_f = 0.07 (Kieselgel, MeOH)
Schmelzpunkt: 56 - 58 °C
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3299 (m), 3061 (w), 2925 (m), 2850 (m), 1624 (m), 1580 (s), 1499 (s), 1394 (w), 1337 (m), 1225 (s), 1124 (m), 1033 (s), 960 (m), 830 (m), 761 (s).
Reinheit: 98.9 % (Methode 5)



J2

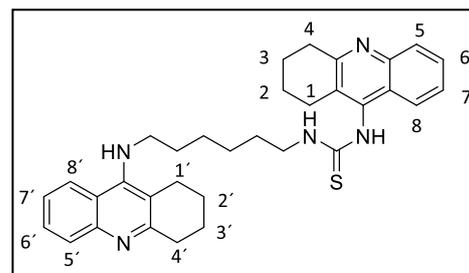
¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 8.54 (1H, d, ³*J* = 5.3, C^{2'}-H), 7.98 (1H, dd, ³*J* = 8.3, ⁴*J* = 1.0, C^{8'}-H), 7.83 (1H, m, C⁵-H), 7.73 (1H, m, C^{5'}-H), 7.62 (1H, ddd, ³*J* = 8.3, 6.9, ⁴*J* = 1.3, C⁷-H), 7.41 (1H, ddd, ³*J* = 8.2, 6.9, ⁴*J* = 1.0, C^{6'}-H), 7.23 (2H, m, C⁶-H, C⁸-H), 6.42 (1H, m, C^{3'}-H), 5.02 (2H, m, NH), 3.90 (3H, s, C⁷-O-CH₃), 3.40 (2H, t, ³*J* = 7.1, Cⁱ-H₂), 3.31 (2H, m, C^a-H₂), 3.03 (2H, m, C⁴-H₂), 2.72 (2H, m, C¹-H₂), 1.91 (4H, m, C²-H₂, C³-H₂), 1.74 (2H, m, C^b-H₂), 1.65 (2H, m, C^h-H₂), 1.40 (10 H, m, C^c-H₂, C^d-H₂, C^e-H₂, C^f-H₂, C^g-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 156.4 (C^a), 156.0 (C⁷), 151.2 (C^{2'}), 150.0 (C⁹), 149.8 (C^{4'}), 148.6 (C^{8a'}), 143.6 (C^{10a}), 130.5 (C⁵), 130.1 (C^{8'}), 129.1 (C^{7'}), 124.7 (C^{6'}), 121.5 (C^{8a}), 120.4 (C⁶), 119.3 (C^{5'}), 118.8 (C^{4a'}), 117.5 (C^{9a}), 101.9 (C⁸), 98.9 (C^{3'}), 55.6 (C⁷-O-CH₃), 49.3 (Cⁱ), 43.4 (C^a), 34.0 (C⁴), 31.9 (C^h), 29.6, 29.5, 29.4, 27.2, 27.1 (C^c, C^d, C^e, C^f, C^g), 29.0 (C^b), 24.9 (C¹), 23.3, 23.0 (C², C³).

6.2.10.3 1-(1,2,3,4-Tetrahydroacridin-9-yl)-3-(6-((1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)amino)hexyl)-thioharnstoff (J3)

238 mg (0.80 mmol) Verbindung **V16** wurden mit 192 mg (0.80 mmol) Verbindung **V15** mit 50 mg NaI und 1.00 g Phenol unter Argonatmosphäre für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung wurde analog zu Verbindung **J1** durchgeführt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (MeOH) wurde Verbindung **J3** als hellbrauner Feststoff erhalten.

Summenformel:	C ₃₃ H ₃₉ N ₅ S
Molekülgewicht:	537.8 g/mol
Ausbeute:	293 mg (0.54 mmol / 68 %)
Reaktionskontrolle:	R _f = 0.51 (Kieselgel, CHCl ₃ /MeOH = 10:2)
Schmelzpunkt:	114 - 116 °C
IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]:	3134 (m), 3061 (w), 2929 (s), 2856 (s), 1615 (m), 1580 (m), 1537 (m), 1495 (s), 1352 (m), 1224 (m), 1167 (m), 1024 (w), 939 (w), 753 (s).
Reinheit:	98.6 % (Methode 5)


J3

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]): 8.09 (1H, br s, NH-C^a), 7.94 (1H, d, ³ J = 8.2, C⁸-H), 7.91 (1H, dd, ³ J = 8.3, ⁴ J = 0.9, C⁸-H), 7.87 (1H, d, ³ J = 8.2, C⁵-H), 7.83 (1H, d, ³ J = 7.8, C⁵-H), 7.60 (1H, ddd, ³ J = 8.2, 6.8, ⁴ J = 0.8, C⁷-H), 7.51 (1H, ddd, ³ J = 8.3, 6.8, ⁴ J = 1.1, C⁷-H), 7.42 (1H, m, C⁶-H), 7.31 (1H, ddd, ³ J = 8.2, 6.8, ⁴ J = 0.9, C⁶-H), 5.84 (1H, br s, C⁹-NH), 4.04 (1H, br s, C⁹-NH), 3.55 (2H, br s, C^a-H₂), 3.43 (2H, t, ³ J = 7.1, C^f-H₂), 3.06 (2H, t, ³ J = 5.7, C¹-H₂), 3.00 (2H, br s, C¹-H₂), 2.87 (2H, br s, C⁴-H₂), 2.64 (2H, br s, C⁴-H₂), 1.87 (8H, m, C²-H₂, C²'-H₂, C³-H₂, C³'-H₂), 1.59 (2H, m, C^e-H₂), 1.48 (2H, m, C^b-H₂), 1.34 (2H, m, C^d-H₂), 1.21 (2H, m, C^c-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 181.2 (C=S), 160.7 (C^{4a}), 158.0 (C^{4a'}), 151.1 (C^{9'}), 147.5 (C⁹), 146.9 (C^{10a}), 137.8 (C^{10a'}), 129.6 (C⁷), 129.2 (C^{8a'}), 129.0 (C⁸), 128.7 (C^{7'}), 128.1 (C^{5'}), 126.8 (C⁶), 124.2 (C^{8a}), 123.9 (C^{6'}), 123.0 (C^{8'}), 122.6 (C⁵), 120.0 (C^{9a}), 115.7 (C^{9a'}), 49.3 (C^f), 45.4 (C^a), 34.0, 33.7 (C¹, C^{1'}), 31.6 (C^e), 29.0 (C^b), 26.5 (C^d), 26.4 (C^c), 25.5 (C⁴), 24.8 (C^{4'}), 23.0, 22.7, 22.6, 22.3 (C², C^{2'}, C³, C^{3'}).

6.2.11 Synthese weiterer Ausgangsprodukte V1 - V16

6.2.11.1 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (V1)

Nach Vorschrift von Dibble *et al.*⁴⁷ wurden 10.0 g (64.1 mmol) 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on in 150 ml Methanol gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 2.56 g (67.7 mmol) NaBH₄ zugegeben, das Eisbad entfernt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 M HCl neutralisiert und das Rohprodukt 3 x mit 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak.

Experimentalteil

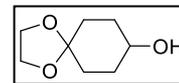
entfernt. Die Verbindung **V1** wurde als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Summenformel: $C_8H_{14}O_3$

Molekülgewicht: 158.2 g/mol

Ausbeute: 9.78 g (61.8 mmol / 96 %) (Lit.: 97%)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.38$ (Kieselgel, $CHCl_3$, Iod)



V1

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.⁴⁷

6.2.11.2 4-Methoxycyclohexanon (**V2**)

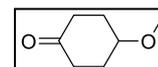
In Anlehnung an Dibble et al.⁴⁷ wurden 5.06 g Natriumhydrid (als 60 %-ige Suspension in Paraffinöl) (127 mmol) in 60 ml abs. THF suspendiert und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. 5.00 g (31.6 mmol) **V1** wurden in 40 ml abs. THF gelöst und zur Natriumhydrid-Suspension zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurden 8.90 g (62.7 mmol, 3.90 ml) Methyljodid zugegeben. Nach 60 h wurden 100 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und mit 3 x 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Zwischenprodukt wurde in 100 ml THF gelöst, mit 100 ml 1 M HCl versetzt und für 1 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Ansatz mit ges. $NaHCO_3$ neutralisiert und das Rohprodukt mit 3 x 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und die Verbindung **V2** als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $C_7H_{12}O_2$

Molekülgewicht: 128.2 g/mol

Ausbeute: 3.39 g (26.4 mmol / 84 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.74$ (Kieselgel, $CHCl_3$, Dinitrophenylhydrazin)



V2

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.⁴⁷

6.2.11.3 4-Ethoxycyclohexanon (V3)

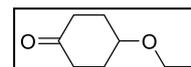
Analog zu **V2** wurden 2.00 g Natriumhydrid (als 60 %-ige Suspension in Paraffinöl) (50 mmol) in 30 ml abs. THF mit 2.00 g (12.6 mmol) **V1** und 3.95 g (25.3 mmol, 2.03 ml) Iodethan umgesetzt. Nach 60 h wurde das Zwischenprodukt isoliert und für 1.5 h mit 50 ml 1 M HCl zum Sieden erhitzt. Nach Neutralisation, Extraktion und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und die Verbindung **V3** als gelbliches Öl erhalten.

Summenformel: $C_8H_{14}O_2$

Molekülgewicht: 142.2 g/mol

Ausbeute: 1.25 g (8.79 mmol / 70 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.69$ (Kieselgel, $CHCl_3$, Dinitrophenylhydrazin)



V3

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹³²

6.2.11.4 4-Butoxycyclohexanon (V4)

Analog zu **V2** wurden 760 mg Natriumhydrid (als 60 %-ige Suspension in Paraffinöl) (19.0 mmol) in 20 ml abs. THF mit 1.00 g (6.32 mmol) **V1** und 1.73 g (12.6 mmol, 1.35 ml) 1-Brombutan umgesetzt. Nach 20 h Sieden wurde das Zwischenprodukt isoliert und für 2 h mit 20 ml 1 M HCl zum Sieden erhitzt. Nach Neutralisation, Extraktion und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und die Verbindung **V4** als gelbes Öl erhalten.

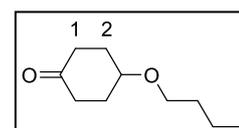
Summenformel: $C_{10}H_{18}O_2$

Molekülgewicht: 170.3 g/mol

Ausbeute: 760 mg (4.46 mmol / 71 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.73$ (Kieselgel, $CHCl_3$, Dinitrophenylhydrazin) **V4**

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2925 (s), 2856 (s), 1717 (s), 1458 (m), 1376 (w), 1346 (w), 1247 (w), 1104 (s), 1038 (w), 940 (w).



Experimentalteil

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 3.68 (1H, tt, ³*J* = 5.7, ⁴*J* = 2.9, *p*-CH-OBu), 3.49 (2H, t, ³*J* = 6.5, CH-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.58 (2H, m, C²-H₂), 2.26 (2H, m, C²-H₂), 2.08 (2H, m, C¹-H₂), 1.92 (2H, m, C¹-H₂), 1.59 (2H, m, CH-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.41 (2H, m, CH-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 0.94 (3H, t, ³*J* = 7.4, CH-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 211.6 (C=O), 72.8 (CH-OBu), 68.3 (CH-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 37.4 (C²), 32.3 (CH-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 30.8 (C¹), 19.6 (CH-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 14.1 (CH-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

6.2.11.5 6-Fluorisatin (V5)

2.48 g (15.0 mmol) Chloralhydrat wurden in 80 ml dem. Wasser gelöst und mit 2.00 g (14.1 mmol) Na₂SO₄ versetzt. 11.2 g (10.0 mmol) 3-Fluoranilin wurden in 20 ml dem. Wasser gelöst und mit 1.30 ml konz. H₂SO₄ versetzt. Diese Lösung wurde gleichzeitig mit einer Lösung aus 2.32 g (34.0 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid in 20 ml dem. Wasser über 15 min zu der Chloralhydratlösung zugetropft und anschließend für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde noch 2 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde dreimal mit je 30 ml EtOAc extrahiert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Anschließend wurde der Rückstand in 10 ml konz. H₂SO₄ gelöst und für 5 min aufgekocht. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurde der Ansatz auf 200 ml Eiswasser geschüttet und dreimal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Summenformel: C₈H₄NO₂F

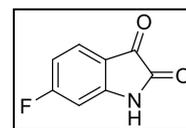
Molekulgewicht: 165.1 g/mol

Ausbeute: 611 mg (3.70 mmol / 37 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0,68 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:1)

Schmelzpunkt: 197 - 198 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3255 (s), 2898 (w), 1703 (s), 1622 (s), 1492(m), 1443 (s), 1249 (s), 1026 (s), 948 (w), 927 (m), 851 (m), 687 (s).



V5

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm], *J* [Hz]): 11.17 (1H, brs, NH), 7.61 (1H, dd, ³*J* = 8.3, ⁴*J*_{C-F} = 5.8, C⁴-H), 6.87 (1H, ddd, ³*J*_{C-F} = 9.8, ³*J* = 8.3, ⁴*J* = 2.3, C⁵-H), 6.74 (1H, dd, ³*J*_{C-F} = 9.3, ⁴*J* = 2.3, C⁷-H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm], *J* [Hz]): 182.3 (C³), 168.1 (d, *J*_{C-F} = 255.3, C⁶), 159.7 (C²), 153.3 (d, ³*J*_{C-F} = 13.9, C^{7a}), 127.7 (d, ³*J*_{C-F} = 11.9, C⁴), 114.7 (d, ⁴*J*_{C-F} = 2.5, C^{3a}), 109.6 (d, ²*J*_{C-F} = 23.4, C⁵), 100.2 (d, ²*J*_{C-F} = 27.2, C⁷).

6.2.11.6 2-Amino-4-fluorbenzoesäure (V6)

In Anlehnung an Slawik et al.⁴⁴ wurden 1.35 g (8.18 mmol) Verbindung **V5** in 20 ml 3 M KOH gelöst und mit 5 ml 35 % H₂O₂-Lösung versetzt. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wurde mit 6 M HCl-Lösung angesäuert, der entstandene Niederschlag abfiltriert und gründlich mit dem. Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Phosphorpentoxid wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/PE = 1:1).

Summenformel: C₇H₆NO₂F

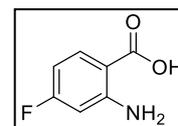
Molekulargewicht: 155.1 g/mol

Ausbeute: 758 mg (4.89 mmol / 60 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.62 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:1)

Schmelzpunkt: 190 - 191 °C (Lit.: 192 - 193)¹³³

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3504 (s), 3381 (s), 3100-2800 (m), 1664 (s), 1596 (m), 1565 (s), 1340 (s), 1275 (s), 1183 (m), 1146 (m), 829 (s).



V6

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm], *J* [Hz]): 10.2 (1H, s, COOH), 7.74 (1H, dd, ³*J* = 8.9, ⁴*J*_{C-F} = 7.0, C⁶-H), 6.49 (1H, dd, ³*J*_{C-F} = 11.9, ⁴*J* = 2.6, C³-H), 6.30 (1H, ddd, ³*J* = 8.9, ³*J*_{C-F} = 8.4, ⁴*J* = 2.6, C⁵-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 168.8 (COOH), 165.7 (d, *J*_{C-F} = 247.6, C⁴), 153.7 (d, ³*J*_{C-F} = 13.3, C²), 134.1 (d, ³*J*_{C-F} = 11.7, C⁶), 106.7 (d, ⁴*J*_{C-F} = 1.4, C¹), 102.3 (d, ²*J*_{C-F} = 22.8, C⁵), 101.1 (d, ²*J*_{C-F} = 24.3, C³).

6.2.11.7 5-Fluorisatin (V7)

2.48 g (15.0 mmol) Chloralhydrat wurden in 80 ml dem. Wasser gelöst und mit 2.00 g (14.1 mmol) Na₂SO₄ versetzt. 11.2 g (10.0 mmol) 4-Fluoranilin wurden in 20 ml dem. Wasser gelöst und mit 1.30 ml konz. H₂SO₄ versetzt. Diese Lösung wurde gleichzeitig mit einer Lösung aus 2.32 g (34.0 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid in 20 ml dem. Wasser über 15 min zu der Chloralhydratlösung zugetropft und anschließend für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde noch 2 h zum Sieden erhitzt. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und dreimal mit dem. Wasser gewaschen. Anschließend wurde der Niederschlag in 10 ml konz. H₂SO₄ gelöst und für 5 min aufgeköcht. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurde der Ansatz auf 200 ml Eiswasser geschüttet und dreimal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der erhaltene rote Feststoff wurde über Phosphorpentoxid getrocknet.

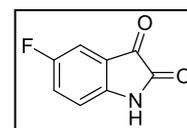
Summenformel: C₈H₄NO₂F

Molekülgewicht: 165.1 g/mol

Ausbeute: 1.43 g (8.66 mmol / 87 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.55 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 10:1)

Schmelzpunkt: 220 - 221 °C (Lit.: 223 °C)¹³⁴



V7

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹³⁴

6.2.11.8 2-Amino-5-fluorbenzoesäure (V8)

In Anlehnung an Slawik et al.⁴⁴ wurden 1.35 g (8.18 mmol) Verbindung **V7** in 20 ml 3 M KOH gelöst und mit 5 ml 35 % H₂O₂-Lösung versetzt. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wurde mit 6 M HCl-Lösung angesäuert, der entstandene Niederschlag abfiltriert und gründlich mit dem. Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Phosphorpentoxid wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/PE = 1:1).

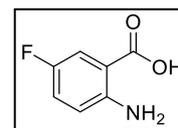
Summenformel: $C_7H_6NO_2F$

Molekülgewicht: 155.1 g/mol

Ausbeute: 796 mg (5.13 mmol / 63 %)

 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.55$ (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:1)

 Schmelzpunkt: 178 - 180 °C (Lit.: 182 - 183 °C)¹³⁵

 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3502 (s), 3381 (s), 3100-2800 (m), 1666 (s), 1588 (m), 1559 (s), 1357 (w), 1289 (s), 1232 (s), 1196 (m), 1149 (m), 825 (s).

V8

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm], J [Hz]): 10.19 (1H, s, COOH), 8.59 (2H, br s, NH₂), 7.37 (1H, dd, ³ $J_{C-F} = 10.0$, ⁴ $J = 3.2$, C⁶-H), 7.14 (1H, ddd, ³ $J = 9.1$, ³ $J_{C-F} = 8.1$, ⁴ $J = 3.2$, C⁴-H), 6.76 (1H, dd, ³ $J = 9.1$, ⁴ $J_{C-F} = 4.8$, C³-H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm], J [Hz]): 168.6 (d, ⁴ $J_{C-F} = 2.6$, COOH), 152.2 (d, $J_{C-F} = 230.0$, C⁵), 148.3 (C²), 121.7 (d, ² $J_{C-F} = 23.5$, C⁴), 117.8 (d, ³ $J_{C-F} = 7.0$, C³), 115.4 (d, ² $J_{C-F} = 22.4$, C⁶), 109.2 (d, ³ $J_{C-F} = 6.6$, C¹).

6.2.11.9 1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxyacridin-9-on (V9)

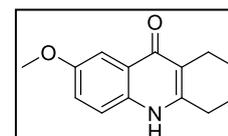
Nach Cross *et al.*⁵² wurden 3.08 g (25.0 mmol) 4-Methoxyanilin, 4.25 g (25.0 mmol, 3.98 ml) Ethyl-2-cyclohexanoncarboxylat und 1 ml konz. Essigsäure in 25 ml Benzol gelöst und für 72 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde nach Abkühlen der Reaktion i. Vak. entfernt und der flüssige Rückstand zu 30 ml siedendem Diphenylether getropft. Nach 15 min bei 250 °C wurde die Heizquelle entfernt. Der beim Abkühlen kristallisierte, weiße Niederschlag wurde abfiltriert, je zweimal mit je 50 ml n-Hexan und Aceton gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet. Die Verbindung **V9** wurde als weißer Feststoff erhalten.

 Summenformel: $C_{14}H_{15}NO_2$

Molekülgewicht: 229.3 g/mol

Ausbeute: 5.13 g (22.4 mmol / 90 %) (Lit.: 46 %)

 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.16$ (Kieselgel, CHCl₃)

 Schmelzpunkt: Zers. 298 °C (Lit.: 299 - 301 °C)⁵²

V9

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.⁵²

6.2.11.10 *N*-(3-Oxocyclohexen-1-yl)-2-aminobenzonitril (V10)

In Anlehnung an Shutske *et al.*⁴⁸ wurden in 25 ml Toluol 5.00 g (42.3 mmol) Anthranilonitril, 5.20 (46.4 mmol) 1,3-Cyclohexandion und 0.26 g (1.37 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure gelöst und in der Mikrowelle 30 min unter Zugabe von 5 Weflon®-Scheiben zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der entstandene orange Niederschlag abfiltriert und dreimal mit je 5 ml Wasser gewaschen. Der erhaltene Feststoff wurde in CH₂Cl₂/Hexan 1:1 umkristallisiert.

Summenformel: C₁₃H₁₂N₂O

Molekülgewicht: 212.3 g/mol

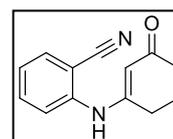
Aussehen: beiger Feststoff

Ausbeute: 8.62 g (40.6 mmol / 96 %) (Lit.: 92%)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.77 (Kieselgel, EtOAc/MeOH = 2:1)

Schmelzpunkt: 188 - 189 °C (Lit.: 188 - 190 °C)⁴⁸

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3201 (m), 3012 (w), 2956 (w), 2234 (m), 1598 (s), 1569 (s), 1513 (s), 1485 (s), 1362 (m), 1244 (s), 1179 (s), 1135 (s), 919 (m), 764 (s).

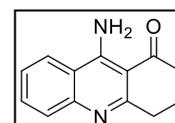


V10

Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.⁴⁸

6.2.11.11 9-Amino-3,4-dihydroacridin-1(2H)-on (V11)

2.12 g (10 mmol) Verbindung **V10** wurde mit 100 mg (1.01 mmol) Kupfer-(I)-chlorid und 3.63 g (26.3 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 40 mL THF suspendiert in der Mikrowelle für 60 min unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wurde in Hexan filtriert. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH = 2:1).



und
heiß

Summenformel: C₁₃H₁₂N₂O

Molekülgewicht: 212.3 g/mol

Aussehen: brauner Feststoff

Ausbeute: 1.83 g (8.63 mmol / 86 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.71 (Kieselgel, EtOAc/MeOH = 2:1)

V11

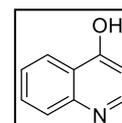
Schmelzpunkt: 236 - 237 °C (Lit.: 236 - 238 °C)⁴⁸
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3268 (m), 3091 (m), 2935 (m), 2872 (w), 1645 (m), 1610 (s), 1569 (m),
 1541 (s), 1454 (m), 1302 (s), 1220 (s), 1006 (s), 863 (m), 751 (s).

Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.⁴⁸

6.2.11.12 4-Chinolinol (V12)

Nach Vorschrift von Madrid *et al.*⁵¹ wurden 9.70 g (91.4 mmol, 10.0 ml) Orthoameisensäure-trimethylester und 1.50 g (10.4 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (Meldrumsäure) für 1 h auf 100 °C erhitzt. 913 μ l (10 mmol) Anilin wurden in 10 ml DMF gelöst, zu der erkalteten Orthoameisensäuretrimethylesterlösung gegeben und für weitere 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde der Ansatz auf 100 ml Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Dieser wurde mit 20 ml Diphenylether und 5 Weflon®-Scheiben in einem Reagenzglas mit Abrisskante (MLS) gelöst und unter Mikrowellenstrahlung für 20 min auf 260 °C erhitzt (Aufheizrate 5 min, 600 W). Nach dem Abkühlen wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/PE = 1:2) und Verbindung **V12** als brauner Feststoff erhalten.

Summenformel: C₉H₇NO
 Molekülgewicht: 145.2 g/mol
 Ausbeute: 758 mg (5.22 mmol / 52 %)
 Reaktionskontrolle: R_f = 0.54 (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:2)
 Schmelzpunkt: 195 - 196 °C
 IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3396 (m), 3072 (w), 3039 (w), 1655 (m), 1604 (s), 1476 (m), 1456 (s),
 1335 (s), 1256 (s), 1146 (m), 969 (m), 903 (m), 748 (s).



V12

Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹³⁶

6.2.11.13 4-Chlorchinolin (V13)

500 mg (3.44 mmol) Verbindung **V12** wurden in 5 ml POCl₃ gelöst und für 30 min auf 100 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung auf 50 ml Eiswasser gegossen und mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Das Rohprodukt wurde dreimal mit je 20 ml EtOAc extrahiert, die org. Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/DCM 1:5) wurde Verbindung **V13** als gelber Feststoff erhalten.

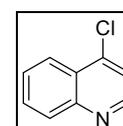
Summenformel: C₉H₆NCl

Molekülgewicht: 163.6 g/mol

Ausbeute: 396 mg (2.42 mmol / 66 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.43 (Kieselgel, Hexan/DCM = 1:5)

Schmelzpunkt: 33 - 34 °C (Lit.: 33 - 34 °C)¹³⁷



V13

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹³⁷

6.2.11.14 N¹-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin (V14)

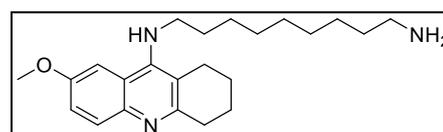
In Anlehnung an Spilovska *et al.*¹³⁸ wurden 500 mg (2.02 mmol) Verbindung **B25** in 2.00 g Phenol unter Argonatmosphäre auf 85 °C erhitzt. Nach 30 min wurden 1.28 g (8.09 mmol) 1,9-Diaminononan zugegeben und die Temperatur auf 130 °C erhöht. Nach 4.5 h wurde zu der erkalteten Reaktionslösung 20 ml 3 M KOH-Lösung gegeben und das Rohprodukt dreimal mit je 30 ml EtOAc extrahiert. Die org. Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃/MeOH/Et₃N = 100:10:1) und Verbindung **V14** als gelbes Öl erhalten.

Summenformel: C₂₃H₃₅N₃O

Molekülgewicht: 369.5 g/mol

Ausbeute: 450 mg (1.22 mmol / 60 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.22 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH/Et₃N = 100:10:1) **V14**



IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3344 (m), 3059 (w), 2924 (s), 2851 (m), 1624 (m), 1579 (s), 1500 (s), 1360 (m), 1226 (s), 1108 (m), 1033 (s), 830 (s), 751 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 7.86 (1H, m, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.24 (2H, m, $\text{C}^6\text{-H}$, $\text{C}^8\text{-H}$), 3.91 (3H, s, $\text{C}^7\text{-O-CH}_3$), 3.42 (2H, t, $^3J = 7.2$, $\text{C}^a\text{-H}_2$), 3.05 (2H, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 2.69 (4H, m, $\text{C}^1\text{-H}_2$, $\text{C}^i\text{-H}_2$), 1.91 (4H, m, $\text{C}^2\text{-H}_2$, $\text{C}^3\text{-H}_2$), 1.66 (2H, m, $\text{C}^b\text{-H}_2$), 1.40 (2H, $\text{C}^h\text{-H}_2$), 1.29 (10H, $\text{C}^c\text{-H}_2$, $\text{C}^d\text{-H}_2$, $\text{C}^e\text{-H}_2$, $\text{C}^f\text{-H}_2$, $\text{C}^g\text{-H}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 156.1 (C^{4a}), 156.0 (C^7), 150.4 (C^9), 143.0 (C^{10a}), 130.0 (C^5), 121.2 (C^{8a}), 120.6 (C^6), 117.0 (C^{9a}), 102.0 (C^8), 55.6 ($\text{C}^7\text{-O-CH}_3$), 49.3 (C^a), 42.2 (C^i), 33.6 (C^4), 33.5 (C^h), 31.9 (C^b), 29.6 (C^c), 29.5 (C^d , C^f), 27.1 (C^e), 26.9 (C^g), 24.8 (C^1), 23.2, 22.9 (C^2 , C^3).

6.2.11.15 9-Isothiocyanat-1,2,3,4-tetrahydroacridin (V15)

1.00 g (4.59 mmol) Verbindung **B1** wurde mit 762 mg (4.59 mmol) Silberthiocyanat in 10 ml abs. Toluol für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde das ausgefallene AgCl abfiltriert, das Filtrat mit 10 ml dem. Wasser versetzt und das Rohprodukt dreimal mit je 10 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc = 4:1) und Verbindung **V15** als oranger Feststoff erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$

Molekülgewicht: 240.3 g/mol

Ausbeute: 413 mg (1.72 mmol / 37 %)

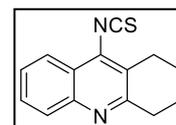
Reaktionskontrolle: $R_f = 0.49$ (Kieselgel, Toluol/EtOAc = 4:1)

Schmelzpunkt: 92 - 93 °C

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3061 (w), 2927 (s), 2859 (m), 2089 (s), 1614 (w), 1577 (m), 1556 (s), 1486 (s), 1399 (s), 1361 (m), 1229 (w), 1017 (m), 891 (m), 756 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]): 7.99 (2H, m, $\text{C}^5\text{-H}$, $\text{C}^8\text{-H}$), 7.67 (1H, ddd, $^3J = 8.4$, 6.9, $^4J = 1.3$, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.54 (1H, ddd, $^3J = 8.1$, 6.9, $^4J = 1.1$, $\text{C}^7\text{-H}$), 3.10 (2H, t, $^3J = 6.2$, $\text{C}^4\text{-H}_2$), 3.02 (2H, t, $^3J = 6.2$, $\text{C}^1\text{-H}_2$), 1.96 (4H, m, $\text{C}^2\text{-H}_2$, $\text{C}^3\text{-H}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]): 182.8 ($\text{C}=\text{S}$), 159.8 (C^{4a}), 146.8 (C^{10a}), 134.0 (C^9), 129.6 (C^6), 128.9 (C^5), 127.0 (C^{9a}), 126.7 (C^7), 122.9 (C^{8a}), 122.1 (C^8), 33.8 (C^4), 25.9 (C^1), 22.7, 22.3 (C^2 , C^3).



V15

6.2.11.16 *N*¹-(1,2,3,4-Tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin (V16)

In Anlehnung an Spilovska *et al.*¹³⁸ wurden 790 mg (3.63 mmol) Verbindung **B1** in 2.00 g Phenol unter Argonatmosphäre auf 85 °C erhitzt. Nach 30 min wurden 843 mg (7.25 mmol) 1,6-Diaminohexan zugegeben und die Temperatur auf 130 °C erhöht. Nach 5 h wurde zu der erkalteten Reaktionslösung 20 ml 3 M KOH-Lösung gegeben und das Rohprodukt dreimal mit je 30 ml EtOAc extrahiert. Die org. Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃/MeOH/Et₃N = 100:10:1) und Verbindung **V16** als gelbes Öl erhalten.

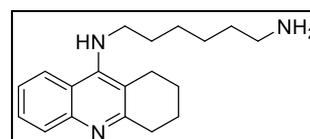
Summenformel: C₁₉H₂₇N₃

Molekulgewicht: 297.4 g/mol

Ausbeute: 799 mg (2.68 mmol / 74 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.11 (Kieselgel, CHCl₃/MeOH/Et₃N = 100:10:1)

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3342 (m), 3060 (w), 2925 (s), 2853 (m), 1660 (m), 1577 (s), 1560 (s), 1496 (s), 1358 (m), 1123 (m), 941 (m), 759 (s).



V16

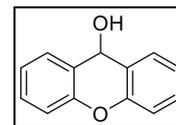
¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.93 (1H, dd, ³*J* = 8.4, ⁴*J* = 1.2, C⁸-H), 7.89 (1H, dd, ³*J* = 8.4, ⁴*J* = 1.0, C⁵-H), 7.52 (1H, ddd, ³*J* = 8.4, 6.8, ⁴*J* = 1.2, C⁶-H), 7.32 (1H, ddd, ³*J* = 8.4, 6.8, ⁴*J* = 1.0, C⁷-H), 3.46 (2H, m, C^a-H₂), 3.04 (2H, m, C⁴-H₂), 2.69 (2H, m, C¹-H₂), 2.65 (2H, m, C^f-H₂), 1.90 (4H, m, C²-H₂, C³-H₂), 1.65 (2H, m, C^b-H₂), 1.38 (6H, m, C^c-H₂, C^d-H₂, C^e-H₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]): 158.5 (C^{4a}), 150.9 (C⁹), 147.5 (C^{10a}), 128.7 (C⁵), 128.4 (C⁶), 123.7 (C⁷), 122.9 (C⁸), 120.3 (C^{8a}), 116.0 (C^{9a}), 49.5 (C^a), 41.9 (C^f), 34.1 (C⁴), 33.4, 26.9, 26.7 (C^c, C^d, C^e), 31.8 (C^b), 24.9 (C¹), 23.1, 22.8 (C², C³).

6.2.11.17 Xanthidrol (V17)

Nach Long *et al.*⁵⁴ wurden 5.00 g (25.5 mmol) Xanthon in 200 ml Ethanol gelöst und 1.94 g (51.3 mmol) NaBH₄ portionsweise innerhalb von 1 h zugegeben. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wurden 200 ml dem. Wasser zugegeben und der Ansatz noch 1 h lang gerührt. Der weiße Feststoff wurde abfiltriert, im Exsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Summenformel: $C_{13}H_{10}O_2$
 Molekülgewicht: 198.2 g/mol
 Ausbeute: 4.28 g (21.6 mmol / 85 %)
 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.48$ (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:4)
 Schmelzpunkt: 126 - 127 °C (Lit.: 127 - 128 °C)¹³⁹

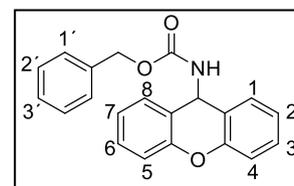

V17

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.¹³⁹

6.2.11.18 Benzyl-(9H)xanthen-9-yl-carbamat (V18)

Nach Filippatos *et al.*⁵⁵ wurden 492 mg (2.48 mmol) Verbindung **V17** mit 440 mg (2.91 mmol) Benzylcarbamat in 10 ml Eisessig gelöst und bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Nach Zugabe von 100 ml dem. Wasser wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und lufttrocken gesaugt. Nach Umkristallisation aus Ethanol wurde Verbindung **V18** als weiße, kristalline Substanz erhalten.

Summenformel: $C_{21}H_{17}NO_3$
 Molekülgewicht: 331.4 g/mol
 Ausbeute: 584 mg (1.76 mmol / 71 %)
 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.37$ (Kieselgel, EtOAc/PE = 1:4)
 Schmelzpunkt: 168 -169 °C


V18

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3274 (m), 3061 (m), 2955 (w), 1679 (s), 1539 (s), 1453 (m), 1442 (m),
 1324 (m), 1255 (s), 1045 (s), 748 (s), 737 (s), 696 (s).

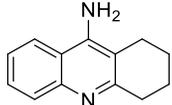
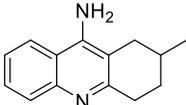
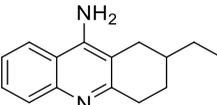
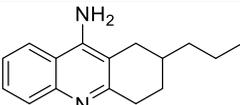
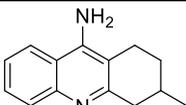
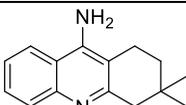
1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.53 (2H, d, $^3J = 7.5$, C^1 -H, C^8 -H), 7.36 (4H, m, C^3 -H, C^6 -H, $C^{1'}$ -H), 7.31 (3H, m, $C^{2'}$ -H, $C^{3'}$ -H), 7.14 - 7.10 (4H, m, C^2 -H, C^4 -H, C^5 -H, C^7 -H), 6.21 (1H, d, $^3J = 9.2$, C^9 -H), 5.25 (1H, d, $^3J = 9.2$, NH), 5.19 (2H, s, CH_2 -Benzyl).

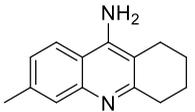
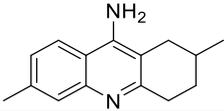
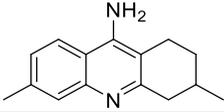
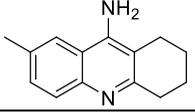
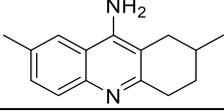
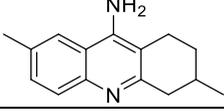
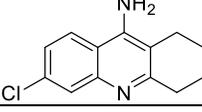
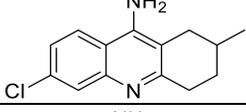
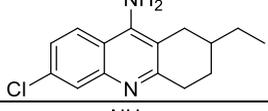
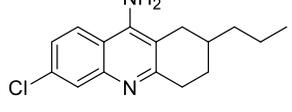
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]): 151.2 (C=O), 136.5 (C^{4a} , C^{10a}), 129.6 (C_q -Benzyl), 129.5 (C^1 , C^8 , $C^{2'}$), 128.7 ($C^{3'}$), 128.3 ($C^{1'}$), 128.2 (C^3 , C^6), 123.7 (C^2 , C^7), 121.3 (C^{8a} , C^{9a}), 116.8 (C^4 , C^5), 67.2 (CH_2 -Benzyl), 46.2 (C^9).

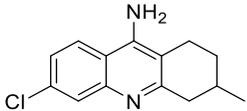
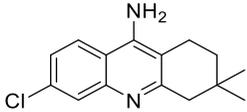
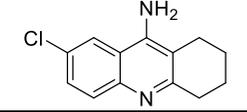
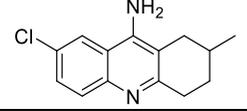
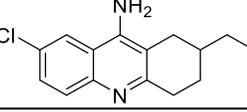
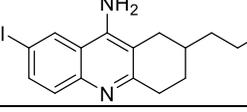
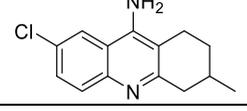
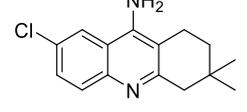
7 Anhang

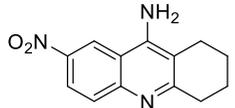
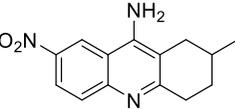
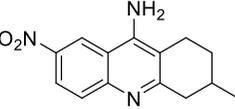
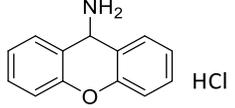
7.1 IC₅₀-Werte und Selektivitätsindices aller Verbindungen

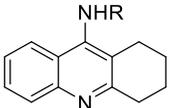
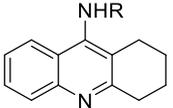
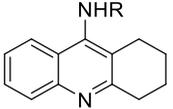
In den folgenden Tabellen sind alle Ergebnisse aus den *in-vitro*-Experimenten aufgelistet (*: Werte wurden unter Vorbehalt, da es zu Präzipitationen während der Durchführung der Assays, nl: Substanz löste sich nicht im Assaymedium, nb: nicht bestimmt).

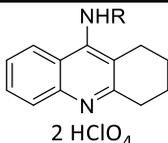
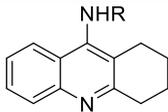
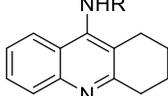
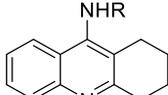
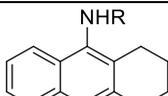
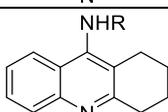
Verbindung	J774.1 IC ₅₀ [μM]	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 72 h IC ₅₀ [μM]	SI
A1 	> 100	12.5 ± 4.7	8.0	> 100	1.0	14.6 ± 7.8	6.9	18.4 ± 1.2	5.4
A2 	44.9	5.5 ± 0.07	8.1	56.0	0.8	15.8 ± 1.1	2.8	18.1 ± 0.14	2.5
A3 	43.6	3.9 ± 0.59	11.3	42.8	1.0	12.3 ± 0.88	3.6	17.2 ± 0.85	2.5
A4 	43.0	1.52 ± 0.28	28.3	15.6	2.8	2.6 ± 0.74	16.9	3.5 ± 0.46	12.4
A5 	45.0	6.4 ± 0.78	7.1	> 100	0.5	14.5 ± 1.6	3.1	17.6 ± 0.42	2.6
A6 	> 100	11.9 ± 3.7	8.4	98.0	1.0	12.2 ± 0.95	8.2	17.8 ± 0.87	5.6

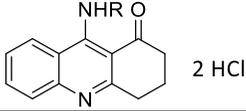
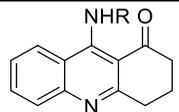
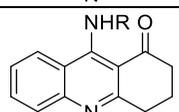
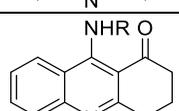
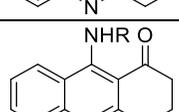
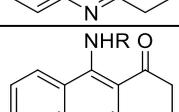
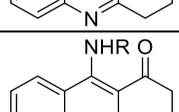
A7		43.6	4.9 ± 3.1	9.0	> 100	0.4	14.9 ± 0.09	2.9	17.7 ± 0.16	2.5
A8		46.3	2.9 ± 0.59	15.9	48.3	0.96	5.3 ± 0.38	8.7	12.0 ± 1.7	3.9
A9		44.9	2.8 ± 1.9	15.8	62.5	0.72	11.3 ± 1.5	4.0	16.7 ± 0.08	2.7
A10		44.3	2.0 ± 0.03	21.7	52.8	0.84	11.8 ± 2.1	3.7	16.7 ± 0.11	2.6
A11		44.0	1.8 ± 0.96	25.0	48.7	0.90	3.9 ± 1.1	11.4	11.0 ± 1.5	4.0
A12		43.0	3.3 ± 1.7	13.0	62.0	0.69	12.7 ± 0.42	3.4	16.2 ± 0.44	2.7
A13		41.0	3.3 ± 1.7	12.3	48.2	0.85	12.6 ± 0.59	3.3	17.1 ± 0.48	2.4
A14		41.2	0.37 ± 0.07	111.4	41.7	0.99	6.0 ± 1.2	6.8	13.4 ± 0.39	3.1
A15		24.4	0.40 ± 0.15	61.0	8.3	2.94	2.8 ± 0.02	8.7	3.5 ± 0.07	6.9
A16		8.4	0.29 ± 0.01	29.0	5.7	1.5	2.6 ± 0.13	3.3	3.4 ± 0.12	2.5

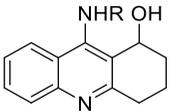
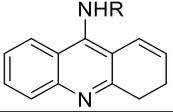
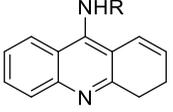
Verbindung	J774.1 IC ₅₀ [μM]	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 72 h IC ₅₀ [μM]	SI
A17 	43.4	1.5 ± 0.56	29.1	48.7	0.89	8.5 ± 1.5	5.1	15.9 ± 0.25	2.7
A18 	45.1	2.9 ± 0.52	15.7	44.0	1.0	12.8 ± 0.12	3.5	17.2 ± 0.03	2.6
A19 	43.2	4.0 ± 1.9	10.7	46.4	0.93	12.0 ± 1.0	3.6	16.5 ± 0.50	2.6
A20 	43.8	0.50 ± 0.09	87.6	30.5	1.4	3.9 ± 0.71	11.3	10.3 ± 4.8	4.3
A21 	8.3	0.43 ± 0.20	19.3	10.3	0.81	2.7 ± 0.15	3.1	3.7 ± 0.42	2.3
A22 	8.4	0.21 ± 0.06	40.0	6.2	1.4	2.7 ± 0.53	3.1	3.4 ± 0.11	2.4
A23 	42.7	0.49 ± 0.12	87.1	52.7	0.81	3.2 ± 0.54	13.5	4.2 ± 1.1	10.2
A24 	41.9	1.8 ± 0.97	23.7	49.9	0.84	5.4 ± 2.9	7.8	9.0 ± 6.9	4.7

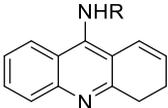
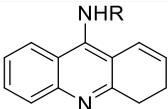
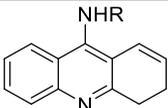
A25		44.6	3.2 ± 2.7	13.8	35.4	1.3	8.6 ± 0.23	5.2	15.1 ± 0.06	3.0
A26		46.4	1.1 ± 0.65	42.2	76.7	0.60	3.2 ± 0.14	14.5	4.8 ± 0.48	9.7
A27		43.3	1.5 ± 0.03	28.3	66.2	0.65	6.1 ± 3.5	7.1	3.7 ± 0.58	11.6
A28		33.1	nb	nb	> 100	0.33	18.3 ± 2.7	1.8	22.8 ± 3.2	1.5

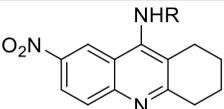
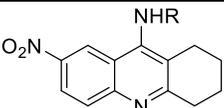
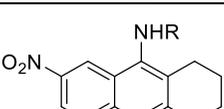
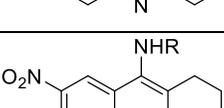
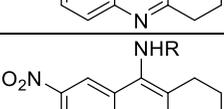
Verbindung mit Kettenlänge n	J774.1 IC ₅₀ [μM]	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Plasmodium falciparum</i> Dd2 IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 72 h IC ₅₀ [μM]	SI	
C1 n = 2		45.2	0.40 ± 0.07	113.3	6.1	7.4	> 100	0.45	3.6 ± 0.53	12.6	5.1 ± 1.1	8.8
C2 n = 3		42.6	0.49 ± 0.16	86.6	4.0	10.7	> 100	0.43	3.3 ± 0.15	13.0	5.6 ± 0.30	7.7
C3 n = 4		8.3*	0.17 ± 0.02	50.3	1.4	6.0	> 50*	0.17	0.75 ± 0.01	11.1	2.1 ± 0.36	3.9

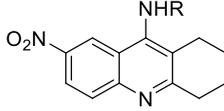
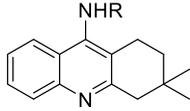
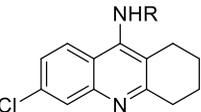
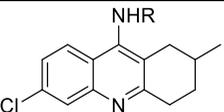
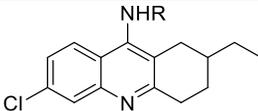
Verbindung mit Kettenlänge n	J774.1 IC ₅₀ [μM]	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Plasmodium falciparum</i> Dd2 IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 72 h IC ₅₀ [μM]	SI
C4 n = 5 	1.8	nb	nb	nb	nb	45.7	0.04	5.2 ± 0.42	0.34	6.40 ± 2.5	0.28
C5 n = 6 	3.0	0.10 ± 0.03	31.3	nb	nb	4.6	0.65	0.26 ± 0.09	11.4	0.33 ± 0.13	9.0
C6 n = 7 	1.9	0.07 ± 0.01	27.5	0.22	8.6	7.6	0.25	0.16 ± 0.05	11.9	0.59 ± 0.01	3.2
C7 n = 8 	1.9	0.11 ± 0.01	17.9	0.30	6.3	4.2*	0.45	0.40 ± 0.02	4.8	0.66 ± 0.05	2.9
C8 n = 9 	1.8	0.05 ± 0.02	33.3	0.15	12.0	1.7	1.06	0.13 ± 0.02	13.8	0.16 ± 0.01	11.3
C9 n = 10 	1.8	0.11 ± 0.01	16.1	0.14	12.9	2.5*	0.72	0.12 ± 0.01	15.0	0.15 ± 0.01	12.0

Verbindung mit Kettenlänge n	J774.1 IC ₅₀ [μM]	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei</i> 72 h IC ₅₀ [μM]	SI
D1 n = 6 	4.1*	0.23 ± 0.03	17.8	11.2*	0.37	nl	nb	nl	nb
D2 n = 7 	9.1	0.14 ± 0.04	65.0	10.5	0.87	nl	nb	nl	nb
D3 n = 8 	7.5	0.25 ± 0.09	30.0	14.1*	0.53	0.23 ± 0.08	32.6	0.46 ± 0.08	16.3
D4 n = 9 	8.3	0.30 ± 0.14	27.7	11.5	0.72	nl	nb	nl	nb
D5 n = 10 	8.7	0.23 ± 0.03	37.8	10.6*	0.82	nl	nb	nl	nb
D6 n = 11 	nl	0.28 ± 0.02	nb	nl	nb	nl	nb	nl	nb
D7 n = 12 	8.7	0.26 ± 0.01	33.5	18.4*	0.47	nl	nb	nl	nb

Verbindung mit Kettenlänge n	J774.1 IC ₅₀ [μM]	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 72 h IC ₅₀ [μM]	SI
E1 n = 6 	37.1	0.37 ± 0.03	100.3	> 100	0.37	3.1 ± 0.21	12.2	4.0 ± 0.17	9.2
E2 n = 7 	32.5	nb	nb	89.3	0.36	1.5 ± 0.31	21.7	3.2 ± 0.16	10.2
E3 n = 8 	7.5	nb	nb	46.7	0.16	0.52 ± 0.24	14.4	0.78 ± 0.14	9.6
E4 n = 9 	7.6	nb	nb	23.2	0.33	0.38 ± 0.02	20.0	0.70 ± 0.03	10.9
E5 n = 10 	1.7	nb	nb	11.3	0.15	0.38 ± 0.34	4.5	0.59 ± 0.17	2.9
Verbindung mit Kettenlänge n	J774.1 IC ₅₀ [μM]	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 72 h IC ₅₀ [μM]	SI
F1 n = 6 	1.8	0.05	36	4.7	0.38	0.51 ± 0.09	3.5	0.70 ± 0.01	2.5
F2 n = 7 	1.5	nb	nb	2.5	0.61	0.01 ± 0.01	152	0.01 ± 0.01	152

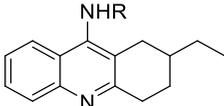
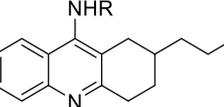
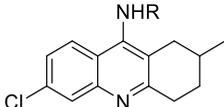
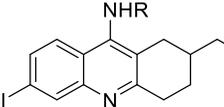
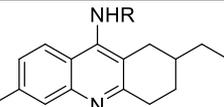
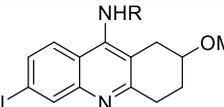
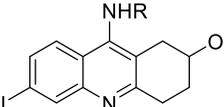
F3 n = 8		1.7	nb	nb	1.8	0.94	0.08 ± 0.01	21.3	0.25 ± 0.18	6.8
F4 n = 9		nb	nb	nb	1.6	0.97	0.09 ± 0.03	16.7	0.25 ± 0.18	6.0
F5 n = 10		9.7	nb	nb	2.0	5.0	0.29 ± 0.37	33.4	0.88 ± 0.23	11.0

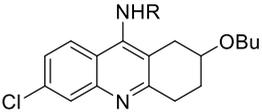
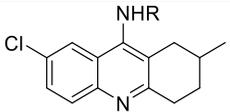
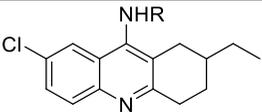
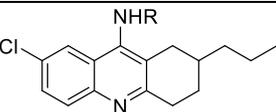
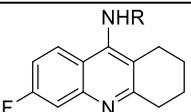
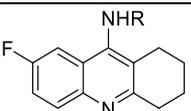
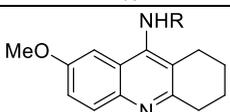
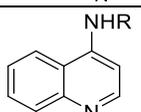
Verbindung mit Kettenlänge n	J774.1 IC ₅₀ [μM]	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 72 h IC ₅₀ [μM]	SI	
G1 n = 6		37.1	0.03 ± 0.01	1237	> 100	0.37	0.11 ± 0.01	337.2	0.11 ± 0.01	337.3
G2 n = 7		> 100*	nb	nb	> 100*	1.0	0.55 ± 0.08	181.8	0.71 ± 0.01	140.8
G3 n = 8		11.4*	nb	nb	2.3*	5.0	nl	nb	nl	nb
G4 n = 9		5.9*	nb	nb	2.5*	2.4	0.20 ± 0.06	29.5	0.46 ± 0.10	12.8
G5 n = 10		18.2*	nb	nb	13.1*	1.4	nl	nb	nl	nb

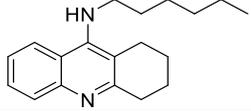
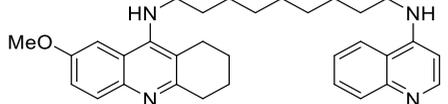
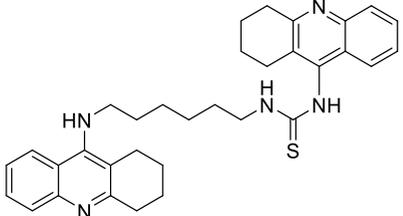
Verbindung mit Kettenlänge n	J774.1 IC ₅₀ [μM]	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 72 h IC ₅₀ [μM]	SI
G6 n = 12 	> 100	nb	nb	> 100	1.0	nl	nb	nl	nb
Verbindung mit Kettenlänge n = 6	J774.1 IC ₅₀ [μM]	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 72 h IC ₅₀ [μM]	SI
H1  2 HClO ₄	2.8	0.03	93.3	4.5	0.62	0.49 ± 0.01	5.7	0.47 ± 0.04	6.0
H2  2 HClO ₄	2.8	0.02	140.0	2.7	1.0	0.64 ± 0.04	4.4	0.71 ± 0.04	3.9
H3 	7.8*	0.03	261.0	6.3*	1.2	nl	nb	nl	nb
H4 	6.3	nb	nb	15.1	0.42	0.49 ± 0.21	12.8	0.56 ± 0.20	11.3

H5		1.7	0.05	34.0	1.8	0.94	0.62 ± 0.02	2.7	0.73 ± 0.02	2.3
H6		1.7	0.03	56.7	1.3	1.3	0.64 ± 0.01	2.7	0.72 ± 0.03	2.4
H7		2.4	nb	nb	2.0	1.2	0.70 ± 0.06	3.4	0.73 ± 0.01	3.3
	2 HClO ₄									
H8		25.0	0.02	1250	30.2	0.81	0.62 ± 0.05	38.5	0.68 ± 0.03	34.7
	2 HClO ₄									
H9		9.2	0.04	230	42.4	0.22	0.80 ± 0.20	11.5	1.1 ± 0.49	8.4
H10		> 100	nb	nb	> 100	1	nb	nb	nb	nb

Verbindung mit Kettenlänge n = 9	J774.1 IC ₅₀ [μM]	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 72 h IC ₅₀ [μM]	SI	
I1		1.8	nb	nb	2.0	0.88	0.16 ± 0.01	11.3	0.21 ± 0.07	8.6

Verbindung mit Kettenlänge n = 9	J774.1 IC ₅₀ [μM]	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 72 h IC ₅₀ [μM]	SI
12 	1.8	nb	nb	1.8	1.0	0.35 ± 0.03	5.1	0.56 ± 0.06	3.2
13  2 HCl	1.8	nb	nb	1.7	1.1	0.24 ± 0.05	7.5	0.47 ± 0.14	3.8
14 	3.2	nb	nb	2.1	1.5	0.48 ± 0.02	6.7	0.71 ± 0.01	4.5
15  2 HCl	6.9	nb	nb	2.0	3.5	nl	nb	nl	nb
16 	12.1	nb	nb	3.9	3.1	0.78 ± 0.07	15.5	0.80 ± 0.06	15.1
17 	1.7	nb	nb	2.2	0.80	0.50 ± 0.09	3.4	0.68 ± 0.01	2.5
18  2 HCl	1.7	nb	nb	2.2	0.81	0.63 ± 0.08	2.8	0.71 ± 0.01	2.5

I9		8.6	nb	nb	2.2	3.9	0.43 ± 0.38	20.0	0.42 ± 0.21	20.5
I10		6.7	nb	nb	2.7	2.5	0.61 ± 0.06	11.0	0.72 ± 0.02	9.3
I11		9.3	nb	nb	3.6	2.6	0.81 ± 0.06	11.5	0.86 ± 0.05	10.8
I12	 2 HCl	8.6	nb	nb	8.9	0.97	2.39 ± 0.34	3.6	2.94 ± 0.19	2.9
I13		1.8	nb	nb	2.6	0.69	0.38 ± 0.03	4.7	0.65 ± 0.03	2.8
I14		1.7	nb	nb	1.4	1.2	0.25 ± 0.01	6.8	0.56 ± 0.02	3.1
I15		1.7	nb	nb	2.0	0.85	0.12 ± 0.01	14.2	0.14 ± 0.01	12.1
I16		1.7	nb	nb	10.2	0.17	0.16 ± 0.03	10.6	0.36 ± 0.25	4.7

Verbindung	J774.1 IC ₅₀ [μM]	<i>Leishmania major</i> IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 48 h IC ₅₀ [μM]	SI	<i>Trypanosoma brucei brucei</i> 72 h IC ₅₀ [μM]	SI
J1 	7.2	9.2	0.78	1.2 ± 0.27	5.9	2.7 ± 0.43	2.7
J2 	1.7	2.6	0.64	0.14 ± 0.02	11.9	0.19 ± 0.04	8.7
J3 	7.6	36.2*	0.21	1.1 ± 0.13	7.0	2.3 ± 0.31	3.3

7.2 Substanzübersicht

- A1** 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin
- A2** 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin
- A3** 9-Amino-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin
- A4** 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin
- A5** 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylacridin
- A6** 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethylacridin
- A7** 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-methylacridin
- A8** 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-dimethylacridin
- A9** 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-3,6-dimethylacridin
- A10** 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-7-methylacridin
- A11** 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-dimethylacridin
- A12** 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-3,7-dimethylacridin
- A13** 9-Amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin
- A14** 9-Amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin
- A15** 9-Amino-6-chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin
- A16** 9-Amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin
- A17** 9-Amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylacridin
- A18** 9-Amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethylacridin
- A19** 9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin
- A20** 9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin
- A21** 9-Amino-7-chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin
- A22** 9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin
- A23** 9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylacridin
- A24** 9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethylacridin
- A25** 1,2,3,4-Tetrahydro-7-nitroacridin
- A26** 1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-7-nitroacridin
- A27** 1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-7-nitroacridin
- A28** 9*H*-Xanthen-9-amin-Hydrochlorid
- B1** 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydracridin
- B2** 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin
- B3** 9-Chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin

- B4** 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin
- B5** 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylacridin
- B6** 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethylacridin
- B7** 6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin
- B8** 6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin
- B9** 6,9-Dichlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin
- B10** 6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin
- B11** 6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylacridin
- B12** 6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethylacridin
- B13** 6,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methoxyacridin
- B14** 6,9-Dichlor-2-ethoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin
- B15** 2-Butoxy-6,9-dichlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin
- B16** 7,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylacridin
- B17** 7,9-Dichlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin
- B18** 7,9-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-propylacridin
- B19** 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-7-nitroacridin
- B20** 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-nitroacridin
- B21** 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-7-nitroacridin
- B22** 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethyl-7-nitroacridin
- B23** 9-Chlor-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroacridin
- B24** 9-Chlor-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroacridin
- B25** 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyacridin
- C1** N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)ethan-1,2-diamin
- C2** N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)propan-1,3-diamin
- C3** N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)butan-1,4-diamin
- C4** N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)pentan-1,5-diamin
- C5** N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin
- C6** N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)heptan-1,7-diamin
- C7** N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)octan-1,8-diamin
- C8** N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- C9** N^1, N^2 -Bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)decan-1,10-diamin
- D1** 9,9'-(Hexan-1,6-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2*H*)-on)
- D2** 9,9'-(Heptan-1,7-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2*H*)-on)

- D3** 9,9'-(Octan-1,8-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2*H*)-on)
- D4** 9,9'-(Nonan-1,9-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2*H*)-on)
- D5** 9,9'-(Decan-1,10-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2*H*)-on)
- D6** 9,9'-(Undecan-1,11-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2*H*)-on)
- D7** 9,9'-(Dodecan-1,12-diylbis(aminodiyl))bis(3,4-dihydroacridin-1(2*H*)-on)
- E1** 9,9'-(Hexan-1,6-diylbis(aminodiyl))bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol)
- E2** 9,9'-(Heptan-1,7-diylbis(aminodiyl))bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol)
- E3** 9,9'-(Octan-1,8-diylbis(aminodiyl))bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol)
- E4** 9,9'-(Nonan-1,9-diylbis(aminodiyl))bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol)
- E5** 9,9'-(Decan-1,10-diylbis(aminodiyl))bis(1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol)
- F1** *N*¹,*N*⁶-Bis(3,4-dihydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin
- F2** *N*¹,*N*⁷-Bis(3,4-dihydroacridin-9-yl)heptan-1,7-diamin
- F3** *N*¹,*N*⁸-Bis(3,4-dihydroacridin-9-yl)octan-1,8-diamin
- F4** *N*¹,*N*⁹-Bis(3,4-dihydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- F5** *N*¹,*N*¹⁰-Bis(3,4-dihydroacridin-9-yl)decan-1,10-diamin
- G1** *N*¹,*N*⁶-Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin
- G2** *N*¹,*N*⁷-Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)heptan-1,7-diamin
- G3** *N*¹,*N*⁸-Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)octan-1,8-diamin
- G4** *N*¹,*N*⁹-Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- G5** *N*¹,*N*¹⁰-Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)decan-1,10-diamin
- G6** *N*¹,*N*¹²-Bis(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)dodecan-1,12-diamin
- H1** *N*¹,*N*⁶-Bis(3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin
- H2** *N*¹,*N*⁶-Bis(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin
- H3** *N*¹,*N*⁶-Bis(6-chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin
- H4** *N*¹,*N*⁶-Bis(6-chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin
- H5** *N*¹,*N*⁶-Bis(6-chlor-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin
- H6** *N*¹,*N*⁶-Bis(6-chlor-3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin
- H7** *N*¹,*N*⁶-Bis(2-methyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin
- H8** *N*¹,*N*⁶-Bis(3-methyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin
- H9** *N*¹,*N*⁶-Bis(3,3-dimethyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin
- H10** *N*¹,*N*⁶-Di(9*H*-xanthen-9-yliden)hexan-1,6-diamin
- I1** *N*¹,*N*⁹-Bis(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- I2** *N*¹,*N*⁹-Bis(2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin

- I3** N^1, N^9 -Bis(2-propyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- I4** N^1, N^9 -Bis(6-chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- I5** N^1, N^9 -Bis(6-chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- I6** N^1, N^9 -Bis(6-chlor-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- I7** N^1, N^9 -Bis(6-chlor-2-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- I8** N^1, N^9 -Bis(6-chlor-2-ethoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- I9** N^1, N^9 -Bis(2-butoxy-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- I10** N^1, N^9 -Bis(7-chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- I11** N^1, N^9 -Bis(7-chlor-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- I12** N^1, N^9 -Bis(7-chlor-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- I13** N^1, N^9 -Bis(6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- I14** N^1, N^9 -Bis(7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- I15** N^1, N^9 -Bis(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- I16** N^1, N^9 -Di(quinolin-4-yl)nonan-1,9-diamin
- J1** *N*-Hexyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amin
- J2** N^1 -(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)- N^9 -(chinolin-4-yl)nonan-1,9-diamin
- J3** 1-(1,2,3,4-Tetrahydroacridin-9-yl)-3-(6-((1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)amino)hexyl)-thioharnstoff
- V1** 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ol
- V2** 4-Methoxycyclohexanon
- V3** 4-Ethoxycyclohexanon
- V4** 4-Butoxycyclohexanon
- V5** 6-Fluorisatin
- V6** 2-Amino-4-fluorbenzoesäure
- V7** 5-Fluorisatin
- V8** 2-Amino-5-fluorbenzoesäure
- V9** 1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxyacridin-9-on
- V10** *N*-(3-Oxocyclohexen-1-yl)-2-aminobenzonitril
- V11** 9-Amino-3,4-dihydroacridin-1(2*H*)-on
- V12** 4-Chinolinol
- V13** 4-Chlorchinolin
- V14** N^1 -(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)nonan-1,9-diamin
- V15** 9-Isothiocyanat-1,2,3,4-tetrahydroacridin

V16 *N*¹-(1,2,3,4-Tetrahydroacridin-9-yl)hexan-1,6-diamin

V17 Xanthydrol

7.3 Abkürzungen

ATR	attenuated total reflection
abs.	absolutiert
APAD	3-Acetylpyridin-Adenin-Dinukleotid
DC	Dünnschichtchromatographie
dem.	demineralisiert
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTNB	Dithiobis-(2-nitrobenzoesäure)
EtOAc	Essigsäureethylester
ges.	gesättigt
GR	Glutathion-Reduktase
GSH	Glutathion
GSSG	Glutathion-Disulfid
HCl	Hydrochlorid
HPLC	high performance liquid chromatography
i. Vak.	im Vakuum
konz.	konzentriert
LDH	Laktat-Dehydrogenase
Lit.	Literaturstelle
MW	Mikrowelle
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
nb	nicht bestimmt
nl	nicht löslich
NPx	Nebenprodukt x
NTD	neglected tropical diseases
PE	Petrolether 40 - 60
PKDL	Post-Kala-Azar-dermales Leishmanoid
POCl ₃	Phosphoroxychlorid
<i>p</i> -TosOH	para-Toluolsulfonsäure
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
RT	Raumtemperatur
T[S] ₂	Trypanothion
T[SH] ₂	Dihydrotrypanothion
THF	Tetrahydrofuran
Trx(SH) ₂	Thioredoxin
TrxR	Thioredoxin-Reduktase
TrxS ₂	Thioredoxin-Disulfid
TryR	Trypanothion-Reduktase
VL	Viszerale Leishmaniose

8 Literaturverzeichnis

1. Endspurt Klinik. Hygiene, Mikrobiologie. 1. Aufl.; Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, 2013.
2. WHO, Malaria, fact sheet N°94.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/> (31.05.2015).
3. PremiumSlides, World Map Kit. www.premiumslides.com/powerpoint/world-map-kit.html (21.04.2015).
4. Singh, B.; Sung, L. K.; Matusop, A.; Radhakrishnan, A.; Shamsul, S. S. G.; Cox-Singh, J.; Thomas, A.; Conway, D. J. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet* 2004, 363 (9414), 1017-1024.
5. Wikipedia, Plasmodien. <https://de.wikipedia.org/wiki/Plasmodien> (11.08.2015).
6. Oakley, M. S.; Gerald, N.; McCutchan, T. F.; Aravind, L.; Kumar, S. Clinical and molecular aspects of malaria fever. *Trends Parasitol* 2011, 27 (10), 442-449.
7. WHO World Malaria Report. 2014.
8. Wilby, K. J.; Lau, T. T.; Gilchrist, S. E.; Ensom, M. H. Mosquirix (RTS,S): A Novel Vaccine for the Prevention of *Plasmodium falciparum* Malaria. *Ann Pharmacother* 2012, 46 (3), 384-393.
9. Greenwood, B. M. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet* 2015, 386 (9988).
10. Price, R. N.; Nosten, F. Single-dose radical cure of *Plasmodium vivax*: a step closer. *Lancet* 2014, 383 (9922), 1020-1021.
11. Nasveld, P.; Kitchener, S. Treatment of acute vivax malaria with tafenoquine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005, 99 (1), 2-5.
12. Adam, D.; Doerr, H. W.; Link, H.; Lode, H., Die Infektiologie. 1. Aufl.; Springer: Berlin, 2003.
13. Brodt, H. R.; Stille, W., Antibiotika-Therapie: Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. 12. Aufl.; Schattauer: Stuttgart, 2012.
14. White, N. J.; Pukrittayakamee, S.; Phyo, A. P.; Rueangweerayut, R.; Nosten, F.; Jittamala, P.; Jeeyapant, A.; Jain, J. P.; Lefevre, G.; Li, R.; Magnusson, B.; Diagana, T. T.; Leong, F. J. Spiroindolone KAE609 for Falciparum and Vivax Malaria. *N Engl J Med* 2014, 371 (5), 403-410.
15. Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Image Library.
<http://phil.cdc.gov/phil/details.asp> (11.08.2015).
16. Chappuis, F.; Sundar, S.; Hailu, A.; Ghalib, H.; Rijal, S.; Peeling, R. W.; Alvar, J.; Boelaert, M. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol* 2007, 5 (11), 873-882.

17. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Therapie und Diagnostik der viszeralen Leishmaniasis. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/042-004.html> (21.04.2015).
18. Nagle, A. S.; Khare, S.; Kumar, A. B.; Supek, F.; Buchynskyy, A.; Mathison, C. J.; Chennamaneni, N. K.; Pendem, N.; Buckner, F. S.; Gelb, M. H.; Molteni, V. Recent Developments in Drug Discovery for Leishmaniasis and Human African Trypanosomiasis. *Chem Rev* 2014, *114*, 11305-11347.
19. Drugs for Neglected Diseases *initiative*, Patienten mit HIV und viszeraler Leishmaniose behandeln: Klinische Studie der Phase III startet in Äthiopien, um zwei neue Therapien zu testen. <http://www.dndi.org/media-centre/press-releases/354-media-centre/press-releases/langues-press-releases/1972-hivvl-de.html> (28.04.2015).
20. Wyllie, S.; Patterson, S.; Stojanovski, L.; Simeons, F. R. C.; Norval, S.; Kime, R.; Read, K. D.; Fairlamb, A. H. The Anti-Trypanosome Drug Fexinidazole Shows Potential for Treating Visceral Leishmaniasis. *Sci Transl Med* 2012, *4* (119), 119re111.
21. Drugs for Neglected Diseases *initiative*, Combination Fexinidazole / Miltefosine (VL) <http://www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/fexinidazole-vl.html?highlight=WyJmZXhpbnRkYXpvcGUiLCJsZWlzaG1hbmlhc2lzIl0=> (28.04.2015).
22. WHO, Human African trypanosomiasis. http://www.who.int/gho/neglected_diseases/human_african_trypanosomiasis/en/ (23.04.2015).
23. WHO, Trypanosomiasis, fact sheet N°259. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs259/en/> (23.04.2015).
24. Stich, A.; Ponte-Sucre, A.; Holzgrabe, U. Do we need new drugs against human African trypanosomiasis? *Lancet Infect Dis* 2013, *13* (9), 733-734.
25. Drugs for Neglected Diseases *initiative*, New Oral Drug Candidate for African Sleeping Sickness. <http://www.dndi.org/media-centre/press-releases/354-media-centre/press-releases/1505-new-oral-drug-candidate-hat.html> (07.05.2015).
26. Summers, W. K.; Kaufman, K. R.; Altman, F., Jr.; Fischer, J. M. THA-A Review of the Literature and Its Use in Treatment of Five Overdose Patients. *Clin Toxicol* 1980, *16* (3), 269-281.
27. Davies, P.; Maloney, A. J. F. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976, *308* (8000), 1304.
28. Summers, W. K., Administration of monoamine acridines in cholinergic neuronal deficit states. US4816456 A, 1989.
29. Galisteo, M.; Rissel, M.; Sergent, O.; Chevanne, M.; Cillard, J.; Guillouzo, A.; Lagadic-Gosmann, D. Hepatotoxicity of Tacrine: Occurrence of Membrane Fluidity Alterations without Involvement of Lipid Peroxidation. *J Pharmacol Exp Ther* 2000, *294*, 160-167.

30. Osseni, R.; Debbasch, C.; Christen, M.; Rat, P.; Warnet, J. Tacrine-induced Reaktiv Oxygen Species in a Human Liver Cell Line. *Toxicol In Vitro* 1999, *13*, 683-688.
31. Wong, K.; Mercader, A.; Saavedra, L.; Honarparvar, B.; Romanelli, G.; Duchowicz, P. QSAR analysis on tacrine-related acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of Biomedical Science* 2014, *21*, 72-84.
32. Zenger, K.; Chen, X.; Decker, M.; Kraus, B. In-vitro stability and metabolism of a tacrine-silibinin codrug. *J Pharm Pharmacol* 2013, *65* (12), 1765-1772.
33. Fu, H.; Li, W.; Luo, J.; Lee, N. T.; Li, M.; Tsim, K. W.; Pang, Y.; Youdim, M. B.; Han, Y. Promising anti-Alzheimer's dimer bis(7)-tacrine reduces beta-amyloid generation by directly inhibiting BACE-1 activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2008, *366* (3), 631-636.
34. Arbeitskreis Holzgrabe, Universität Würzburg, Unveröffentlichte Ergebnisse.
35. Niementowski, S. Synthese der Chinolinderivate. *Chem Ber* 1894, *27* (2), 1394-1403.
36. Lee, T. B. K., Method for the preparation of 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine. EP0500006A1, 1992.
37. Gemma, S.; Kukreja, G.; Tripaldi, P.; Altarelli, M.; Bernetti, M.; Franceschini, S.; Savini, L.; Campiani, G.; Fattorusso, C.; Butini, S. Microwave-assisted synthesis of 4-quinolylyhydrazines followed by nickel boride reduction: a convenient approach to 4-aminoquinolines and derivatives. *Tetrahedron Lett* 2008, *49*, 2074-2077.
38. Da Costa, J. S.; Pisoni, D.; Da Silva, C.; Petzhold, C.; Russowsky, D.; Ceschi, M. Lewis Acid Promoted Friedländer Condensation Reactions between Anthranilonitrile and Ketones for the Synthesis of Tacrine and its Analogues. *J Braz Chem Soc* 2009, *20* (8), 1448-1454.
39. Yanhong, S.; Youzhu, Y.; Huichao, L.; Liping, F.; Guoquiang, Z. Design, synthesis and evaluation of tacrine based acetylcholinesterase inhibitors. *Lett Drug Des Discov* 2010, *7* (5), 341-345.
40. Xie, S. S.; Wang, X. B.; Li, J. Y.; Yang, L.; Kong, L. Y. Design, synthesis and evaluation of novel tacrine-coumarin hybrids as multifunctional cholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem* 2013, *64*, 540-553.
41. Kappe, O.; Stadler, A., *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*. 2. Aufl.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
42. Hu, M.-K. Synthesis and in-vitro anticancer evaluation of bistacrine congeners. *J Pharm Pharmacol* 2001, *53*, 83-88.
43. Mazumder, U. K.; Gupta, M.; Karki, S. S.; Bhattacharya, S.; Rathinasamy, S.; Thangavel, S. Synthesis, Anticancer and Antibacterial Activity of Some Novel Mononuclear Ru(II) Complexes. *Chem Pharm Bull* 2004, *52* (2), 178-185.
44. Slawik, T.; Paw, B., Sposob otrzymywania kwasu 2-amino-4-fluorobenzoesowego

- i/lub jego chlorowodorku. PL187784B1, 1997.
45. Byron, D. J.; Lacey, D.; Wilson, R. C. Properties of the Liquid Crystals Formed by Certain 4'-n-Alkoxyphenyl Biphenyl-4-Carboxylates. *Mol Cryst Liq Cryst* 1979, 51 (3-4), 265-272.
 46. Ayres, F.; Khan, S.; Chapman, O.; Kaganove, S. Improvements in the Synthesis of Adamantane-2,6-dione and Preparation of the Novel Adamantane-2,6-dione mono-ketal *Tetrahedron Lett* 1994, 35 (39), 7151-7154.
 47. Dibble, D. J.; Ziller, J. W.; Woerpel, K. A. Spectroscopic and X-ray crystallographic evidence for electrostatic effects in 4-substituted cyclohexanone-derived hydrazones, imines, and corresponding salts. *J Org Chem* 2011, 76 (19), 7706-7719.
 48. Shutske, G. M.; Pierrat, F. A.; Kapples, K. J.; Cornfeldt, M. L.; Szewczak, M. R.; Huger, F. P.; Bores, G. M.; Haroutunian, V.; Davis, K. L. 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ols: Synthesis and Evaluation as Potential Alzheimer's Disease Therapeutics. *J Med Chem* 1989, 32, 1805-1813.
 49. Basato, M.; Corain, B.; Cofler, M.; Veronese, A. C.; Zanotti, G. Metal-catalysed Addition of P-Dicarbonyl Compounds to the Nitrile Carbon of Benzoyl Cyanide. Synthesis of 1-Amino-1-benzoyl-2,2-diacylethenes *J Chem Soc, Chem Commun* 1984, (23), 1593-1594.
 50. Korabecny, J.; Musilek, K.; Holas, O.; Binder, J.; Zemek, F.; Marek, J.; Pohanka, M.; Opletalova, V.; Dohnal, V.; Kuca, K. Synthesis and in vitro evaluation of N-alkyl-7-methoxytacrine hydrochlorides as potential cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease. *Bioorg Med Chem Lett* 2010, 20 (20), 6093-6095.
 51. Madrid, P. B.; Sherrill, J.; Liou, A. P.; Weisman, J. L.; Derisi, J. L.; Guy, R. K. Synthesis of ring-substituted 4-aminoquinolines and evaluation of their antimalarial activities. *Bioorg Med Chem Lett* 2005, 15 (4), 1015-1018.
 52. Cross, R. M.; Maignan, J. R.; Mutka, T. S.; Luong, L.; Sargent, J.; Kyle, D. E.; Manetsch, R. Optimization of 1,2,3,4-tetrahydroacridin-9(10H)-ones as antimalarials utilizing structure-activity and structure-property relationships. *J Med Chem* 2011, 54 (13), 4399-4426.
 53. Hamulakova, S.; Janovec, L.; Hrabanova, M.; Spilovska, K.; Korabecny, J.; Kristian, P.; Kuca, K.; Imrich, J. Synthesis and biological evaluation of novel tacrine derivatives and tacrine-coumarin hybrids as cholinesterase inhibitors. *J Med Chem* 2014, 57 (16), 7073-7084.
 54. Long, J. Z.; Jin, X.; Adibekian, A.; Li, W.; Cravatt, B. F. Characterization of tunable piperidine and piperazine carbamates as inhibitors of endocannabinoid hydrolases. *J Med Chem* 2010, 53 (4), 1830-1842.
 55. Filippatos, E.; Papadaki-Valiraki, A.; Roussakis, C.; Verbist, J.-r. Synthesis and Antitumor Activity of Some New 2-Chloroethylnitrosoureas. *Arch Pharm* 1993, 326, 451-456.

56. Niwa, T.; Suehiro, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. Carbon-carbon bond formations at the benzylic positions of N-benzylxanthone imines and N-benzyl-1-naphthyl ketone imine. *Tetrahedron* 2009, *65* (26), 5125-5131.
57. Makler, M. T.; Hinrichs, D. J. Measurement of the Lactate Dehydrogenase Activity of *Plasmodium falciparum* as an Assessment of Parasitemia. *Am J Trop Med Hyg* 1993, *48* (2), 205-210.
58. Gomez, M.; Piper, R.; Hunsaker, L.; Royer, R.; Deck, L.; Makler, M.; Vander Jagt, D. Substrate and cofactor specificity and selective inhibition of lactate dehydrogenase from malarial parasite *P. falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1997, *90* (1), 235-246.
59. Ball, E.; McKee, R.; Anfinsen, C.; Cruz, W.; Geiman, Q. Studies on malarial Parasites, Chemical and Metabolic Changes during Growth and Multiplication in vivo and in vitro. *J Biol Chem* 1948, *175*, 547-571.
60. Sherman, I. Amino acid metabolism and protein synthesis in malarial parasites. *Bull WHO* 1977, *55* (2-3), 265-276.
61. Atamna, H.; Ginsburg, H. Origin of reactive oxygen species in erythrocytes infected with *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1993, *61*, 231-242.
62. Schmitt, T.; Frezzatti, W.; Schreier, S. Hemin-Induced Lipid Membrane Disorder and Increased Permeability: A Molecular Model for the Mechanism of Cell Lysis. *Arch Biochem Biophys* 1993, *307* (1), 96-103.
63. Francis, S.; Sullivan, D.; Goldberg, D. Hemoglobin Metabolism in the Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*. *Annu Rev Microbiol* 1997, *51*, 97-123.
64. Ncokazi, K.; Egan, T. A colorimetric high-throughput b-hematin inhibition screening assay for use in the search for antimalarial compounds. *Anal Biochem* 2005, *338*, 306-319.
65. Schirmer, R. H.; Schöllhammer, T.; Eisenbrand, G.; Krauth-Siegel, R. L. Oxidative Stress as a Defense Mechanism Against Parasitic Infections. *Free Radic Res* 1987, *3* (1-5), 3-12.
66. Nakamura, H.; Nakamura, K.; Yodoi, J. Redox Regulation of Cellular Activation. *Annu Rev Immunol* 1997, *15*, 351 - 369.
67. Liu, Y.; Li, Y.; Yu, S.; Zhao, G. Recent advances in the development of thioredoxin reductase inhibitors as anticancer agents. *Current Drug Targets* 2012, *13* (11), 1432-1444.
68. Andricopulo, A. D.; Akoachere, M. B.; Krogh, R.; Nickel, C.; McLeish, M. J.; Kenyon, G. L.; Arscott, L. D.; Williams, C. H., Jr.; Davioud-Charvet, E.; Becker, K. Specific inhibitors of *Plasmodium falciparum* thioredoxin reductase as potential antimalarial agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2006, *16* (8), 2283-2292.
69. Holmgren, A.; Bjornstedt, M. Thioredoxin and thioredoxin reductase. *Methods Enzymol* 1995, *252*, 199 - 208.

70. Kumar, S.; Guha, M.; Choubey, V.; Maity, P.; Bandyopadhyay, U. Antimalarial drugs inhibiting hemozoin (beta-hematin) formation: a mechanistic update. *Life Sci* 2007, *80* (9), 813-828.
71. Shenai, B. R.; Sijwali, P. S.; Singh, A.; Rosenthal, P. J. Characterization of native and recombinant falcipain-2, a principal trophozoite cysteine protease and essential hemoglobinase of *Plasmodium falciparum*. *J Biol Chem* 2000, *275* (37), 29000-29010.
72. Sijwali, P. S.; Rosenthal, P. J. Gene disruption confirms a critical role for the cysteine protease falcipain-2 in hemoglobin hydrolysis by *Plasmodium falciparum*. *PNAS* 2004, *101* (13), 4384-4389.
73. Schulz, F.; Gelhaus, C.; Degel, B.; Vicik, R.; Heppner, S.; Breuning, A.; Leippe, M.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Schirmeister, T. Screening of protease inhibitors as antiplasmodial agents. Part I: Aziridines and epoxides. *ChemMedChem* 2007, *2* (8), 1214-1224.
74. Shenai, B. R.; Lee, B. J.; Alvarez-Hernandez, A.; Chong, P. Y.; Emal, C. D.; Neitz, R. J.; Roush, W. R.; Rosenthal, P. J. Structure-Activity Relationships for Inhibition of Cysteine Protease Activity and Development of *Plasmodium falciparum* by Peptidyl Vinyl Sulfones. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, *47* (1), 154-160.
75. Ettari, R.; Nizi, E.; Di Francesco, M.; Dude, M.; Pradel, G.; CVicik, R.; Schirmeister, T.; Micale, N.; Grasso, S.; Zappala, M. Development of Peptidomimetics with a Vinyl Sulfone Wahead as Irreversible Falcipain-2 Inhibitors. *J Med Chem* 2008, *51*, 988-996.
76. Mahapatra, D. K.; Bharti, S. K.; Asati, V. Chalcone scaffolds as anti-infective agents: Structural and molecular target perspectives. *Eur J Med Chem* 2015, *101*, 496-524.
77. Batra, S.; Sabnis, Y. A.; Rosenthal, P. J.; Avery, M. A. Structure-based approach to falcipain-2 inhibitors: synthesis and biological evaluation of 1,6,7-Trisubstituted dihydroisoquinolines and isoquinolines. *Bioorg Med Chem* 2003, *11* (10), 2293-2299.
78. Michaelis, L.; Menten, M. Kinetics of Invertase Action. *Biochem Z* 1913, *49*, 333-369.
79. Tian, W. X.; Tsou, C. L. Determination of the Rate Constant of Enzyme Modification by Measuring the Substrate Reaction in the Presence of the Modifier. *Biochemistry* 1982, *21*, 1028-1032.
80. Ludewig, S.; Kossner, M.; Schiller, M.; Baumann, K.; Schirmeister, T. Enzyme Kinetics and Hit Validation in Fluorimetric Protease Assays. *Curr Top Med Chem* 2010, *10*, 368-382.
81. Cheng, Y.-C.; Prusoff, W. H. Relationship Between the Inhibition Constant (K_i) and the Concentration of Inhibitor which Causes 50 per Cent Inhibition (I_{50}) of an Enzymatic Reaction. *Biochemical Pharmacology* 1973, *22* (23), 3099 - 3108.
82. Ponte-Sucre, A.; Vicik, R.; Schultheis, M.; Schirmeister, T.; Moll, H. Aziridine-2,3-dicarboxylates, peptidomimetic cysteine protease inhibitors with antileishmanial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, *50* (7), 2439-2447.
83. Huber, W.; Koella, J. C. A Comparison of three methods of estimating EC_{50} in studies

- of drug resistance of malaria parasite. *Acta Tropica* 1993, 55, 257-261.
84. Glaser, J.; Schultheis, M.; Hazra, S.; Hazra, B.; Moll, H.; Schurigt, U.; Holzgrabe, U. Antileishmanial Lead Structures from Nature: Analysis of Structure-Activity Relationships of a Compound Library Derived from Caffeic Acid Bornyl Ester. *Molecules* 2014, 19 (2), 1394-1410.
85. Saravanamuthu, A.; Vickers, T. J.; Bond, C. S.; Peterson, M. R.; Hunter, W. N.; Fairlamb, A. H. Two interacting binding sites for quinacrine derivatives in the active site of trypanothione reductase: a template for drug design. *J Biol Chem* 2004, 279 (28), 29493-29500.
86. Hamilton, C. J.; Saravanamuthu, A.; Egglestone, I. M.; Fairlamb, A. H. Ellman's-reagent-mediated regeneration of trypanothione *in situ*: substrate-economical microplate and time-dependent inhibition assays for trypanothione reductase. *Biochem J* 2003, 369, 529-537.
87. Toro, M. A.; Sanchez-Murcia, P. A.; Moreno, D.; Ruiz-Santaquiteria, M.; Alzate, J. F.; Negri, A.; Camarasa, M. J.; Gago, F.; Velazquez, S.; Jimenez-Ruiz, A. Probing the dimerization interface of *Leishmania infantum* trypanothione reductase with site-directed mutagenesis and short peptides. *ChemBioChem* 2013, 14 (10), 1212-1217.
88. Rudolph, F. B. Product Inhibition and Abortive Complex Formation. *Methods Enzymol* 1979, 63, 411-436.
89. Leskovac, V., Comprehensive Enzyme Kinetics. Kluwer Academic Publishers: New York, 2004.
90. Rätz, B.; Iten, M.; Greter-Bühler, Y.; Kaminsky, R.; Brun, R. The Alamar Blue® assay to determine drug sensitivity of African trypanosomes (*T.b. rhodesiense* and *T.b. gambiense*) in vitro. *Acta Tropica* 1997, 68 (2), 139-147.
91. Machon, U., Entwicklung von Cysteinproteaseinhibitoren - Ein klassischer und ein kombinatorischer Ansatz zur Inhibitoroptimierung. Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, 2008.
92. O'Brien, T. C.; Mackey, Z. B.; Fetter, R. D.; Choe, Y.; O'Donoghue, A. J.; Zhou, M.; Craik, C. S.; Caffrey, C. R.; McKerrow, J. H. A parasite cysteine protease is key to host protein degradation and iron acquisition. *J Biol Chem* 2008, 283 (43), 28934-28943.
93. Mackey, Z. B.; O'Brien, T. C.; Greenbaum, D. C.; Blank, R. B.; McKerrow, J. H. A cathepsin B-like protease is required for host protein degradation in *Trypanosoma brucei*. *J Biol Chem* 2004, 279 (46), 48426-48433.
94. Ettari, R.; Tamborini, L.; Angelo, I. C.; Micale, N.; Pinto, A.; De Micheli, C.; Conti, P. Inhibition of rhodesain as a novel therapeutic modality for human African trypanosomiasis. *J Med Chem* 2013, 56 (14), 5637-5658.
95. Abdulla, M. H.; O'Brien, T.; Mackey, Z. B.; Sajid, M.; Grab, D. J.; McKerrow, J. H. RNA interference of *Trypanosoma brucei* cathepsin B and L affects disease progression in a mouse model. *PLoS Negl Trop Dis* 2008, 2 (9), e298.

96. Stump, B., Strukturbasiertes Design und Synthese von Trypanothion-Reduktase-Inhibitoren als potentielle Wirkstoffe gegen Protozoen. Abhandlung, ETH Zürich, Zürich, 2007.
97. Krauth-Siegel, R. L.; Inhoff, O. Parasite-specific trypanothione reductase as a drug target molecule. *Parasitol Res* 2003, *90 Suppl 2*, S77-85.
98. Lantwin, C. B.; Schlichting, I.; Kabsch, W.; Pai, E. F.; Krauth-Siegel, R. L. The Structure of *Trypanosoma Cruzi* Trypanothione Reductase in the Oxidized and NADPH Reduced State. *Proteins Struct Funct Genet* 1994, *18*, 161-173.
99. Ahmed, S. A.; Gogal Jr, R. M.; Walsh, J. E. A new rapid and simple non-radioactive assay to monitor and determine the proliferation of lymphocytes: an alternative to [³H]thymidine incorporation assay. *J Immunol Methods* 1994, *170* (2), 211-224.
100. Yoshikawa, M.; Motoshima, K.; Fujimoto, K.; Tai, A.; Kakuta, H.; Sasaki, K. Pyridinium cationic-dimer antimalarials, unlike chloroquine, act selectively between the schizont stage and the ring stage of *Plasmodium falciparum*. *Bioorg Med Chem* 2008, *16* (11), 6027-6033.
101. Singh, A. K.; Rajendran, V.; Pant, A.; Ghosh, P. C.; Singh, N.; Latha, N.; Garg, S.; Pandey, K. C.; Singh, B. K.; Rathi, B. Design, synthesis and biological evaluation of functionalized phthalimides: a new class of antimalarials and inhibitors of falcipain-2, a major hemoglobinase of malaria parasite. *Bioorg Med Chem* 2015, *23* (8), 1817-1827.
102. Croft, S. L.; Sundar, S.; Fairlamb, A. H. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev* 2006, *19* (1), 111-126.
103. Sundar, S.; Benjamin, B. Diagnosis and Treatment of Indian Visceral Leishmaniasis. *J Assoc Physicians India* 2003, *51*, 195-201.
104. Venkatesan, S. K.; Shukla, A. K.; Dubey, V. K. Molecular docking studies of selected tricyclic and quinone derivatives on trypanothione reductase of *Leishmania infantum*. *J Comput Chem* 2010, *31* (13), 2463-2475.
105. Baiocco, P.; Poce, G.; Alfonso, S.; Coccozza, M.; Porretta, G. C.; Colotti, G.; Biava, M.; Moraca, F.; Botta, M.; Yardley, V.; Fiorillo, A.; Lantella, A.; Malatesta, F.; Ilari, A. Inhibition of *Leishmania infantum* trypanothione reductase by azole-based compounds: a comparative analysis with its physiological substrate by X-ray crystallography. *ChemMedChem* 2013, *8* (7), 1175-1183.
106. Chan, C.; Yin, H.; Garforth, J.; McKie, J. H.; Jaouhari, R.; Speers, P.; Douglas, K. T.; Rock, P. J.; Yardley, V.; Croft, S. L.; Fairlamb, A. H. Phenothiazine Inhibitors of Trypanothione Reductase as Potential Antitrypanosomal and Antileishmanial Drugs. *J Med Chem* 1998, *41*, 148-156.
107. Chibale, K.; Visser, M.; Yardley, V.; Croft, S. L.; Fairlamb, A. H. Synthesis and Evaluation of 9,9-Dimethylxanthene Tricyclics Against Trypanothione Reductase, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania donovani*. *Bioorg Med Chem Lett* 2000, *10*, 1147-1150.

108. Caffrey, C. R.; Steverding, D.; Swenerton, R. K.; Kelly, B.; Walshe, D.; Debnath, A.; Zhou, Y. M.; Doyle, P. S.; Fafarman, A. T.; Zorn, J. A.; Land, K. M.; Beauchene, J.; Schreiber, K.; Moll, H.; Ponte-Sucre, A.; Schirmeister, T.; Saravanamuthu, A.; Fairlamb, A. H.; Cohen, F. E.; McKerrow, J. H.; Weisman, J. L.; May, B. C. Bis-acridines as lead antiparasitic agents: structure-activity analysis of a discrete compound library in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51 (6), 2164-2172.
109. Beig, M.; Oellien, F.; Garoff, L.; Noack, S.; Krauth-Siegel, R. L.; Selzer, P. M. Trypanothione reductase: a target protein for a combined in vitro and in silico screening approach. *PLoS Negl Trop Dis* 2015, 9 (6), e0003773.
110. Manallack, D. T.; Prankerd, R. J.; Yuriev, E.; Oprea, T. I.; Chalmers, D. K. The significance of acid/base properties in drug discovery. *Chem Soc Rev* 2013, 42 (2), 485-496.
111. Leeson, P. D.; Springthorpe, B. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. *Nat Rev Drug Discov* 2007, 6 (11), 881-890.
112. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliver Rev* 1997, 23 (1-3), 3-25.
113. Kazius, J.; Nijssen, S.; Kok, J.; Bäck, T.; Ijzerman, A. P. Substructure Mining Using Elaborate Chemical Representation. *J Chem Inf Model* 2006, 46, 597-605.
114. Waring, M. J. DNA-Binding Characteristics of Acridinylmethanesulphonanilide Drugs: Comparison with Antitumor Properties. *Europ J Cancer* 1976, 12, 995 - 1001.
115. Todd, A. K.; Adams, A.; Thorpe, J. H.; Denny, W. A.; Wakelin, L. P. G.; Cardin, C. J. Major Groove Binding and `DNA-Induced` Fit in the Intercalation of a Derivative of the Mixed Topoisomerase I/II Poison *N*-(2-(Dimethylamino)ethyl)acridine-4-carboxamide (DACA) into DNA: X-ray Structure Complexed to d(GC(5-BrU)ACG)₂ at 1.3-Å Resolution. *J Med Chem* 1999, 42 (4), 536-540.
116. Atwell, G. J.; Cain, B. F.; Baguley, B. C.; Finlay, G. J.; Denny, W. A. Synthesis and Biological Activity of Dibasic 9-Aminoacridine-4-carboxamides, a New Class of Antitumor Agents. *J Med Chem* 1984, 27, 1481-1485.
117. Wright, R. G. M.; Wakelin, L. P. G.; Fieldes, A.; Acheson, R. M.; Waring, M. J. Effects of Ring Substituents and Linker Chains on the Bifunctional Intercalation of Diacridines into Deoxyribonucleic Acid. *Biochemistry* 1980, 19, 5825-5836.
118. Meanwell, N. A. Improving drug candidates by design: a focus on physicochemical properties as a means of improving compound disposition and safety. *Chem Res Toxicol* 2011, 24 (9), 1420-1456.
119. Williams, D. A.; Lemke, T. L., Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 5. Aufl.; Lippincott, Williams and Wilkins: Philadelphia, 2002.
120. Manallack, D. T. The pKa Distribution of Drugs: Application to Drug Discovery. *Perspect Medicin Chem* 2007, 1, 25-38.

121. Celik, H.; Büyükağa, M.; Çelebier, M.; Turkoz Acar, E.; Baymak, M. S.; Gökhan-Kelekçi, N.; Palaska, E.; Erdoğan, H. Determination of pKa Values of Some Benzoxazoline Derivatives and the Structure–Activity Relationship. *Journal of Chemical & Engineering Data* 2013, *58* (6), 1589-1596.
122. McKenna, M. T.; Proctor, G. R.; Louise, Y.; Harvey, A. L. Novel Tacrine Analogues for Potential Use against Alzheimer’s Disease: Potent and Selective Acetylcholinesterase Inhibitors and 5-HT Uptake Inhibitors. *J Med Chem* 1997, *40*, 3516-3523.
123. Frideling, A.; Faure, R.; Galy, J. P.; Kenz, A.; Alkorta, I.; Elguero, J. Tetrahydroacridin-9-ones, 9-chlorotetrahydroacridines, 9-amino-tetrahydroacridines and 9-(pyrazol-1-yl)-tetrahydroacridines derived from chiral cyclanones. *Eur J Med Chem* 2004, *39* (1), 37-48.
124. Recanatini, M.; Cavalli, A.; Belluti, F.; Piazzzi, L.; Rampa, A.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Valenti, P.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Cavrini, V. SAR of 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine-Based Acetylcholinesterase Inhibitors: Synthesis, Enzyme Inhibitory Activity, QSAR, and Structure-Based CoMFA of Tacrine Analogues. *J Med Chem* 2000, *43* (10), 2007-2018.
125. Li, J.-R.; Ma, S.-L.; Sun, Y.-J.; Wei, X.-J.; Zhou, Z.-M. Novel Synthesis of 2H-3,1-Benzoxazine Derivatives. *J Heterocyclic Chem* 2006, *43*, 745-748.
126. Hu, M.-K.; Wu, L.-J.; Hsiao, G.; Yen, M.-H. Homodimeric Tacrine Congeners as Acetylcholinesterase Inhibitors. *J Med Chem* 2002, *45*, 2277-2282.
127. Skotnicki, J. S.; Gilman, S. C., Pyrano-, thiopyrano- and cyclohexylquinolines as inhibitors of interleukin 1. US4970316 (A), 1990.
128. Ronco, C.; Jean, L.; Outaabout, H.; Renard, P.-Y. Palladium-Catalyzed Preparation of N-Alkylated Tacrine and Huprine Compounds. *Eur J Org Chem* 2011, *2011* (2), 302-310.
129. Sargent, L. J.; Small, L. Studies in the acridine series. III. Dialkylaminoalkylamines derived from 5- and 7-Bz-methoxy-9-chloro-1,2,3,4-tetrahydroacridines. *J Org Chem* 1947, *12*, 567-570.
130. Carlier, P. R.; Han, Y. F.; Chow, E. S. H.; Li, C. P. L.; Wang, H.; Lieu, T. X.; Wong, H. S.; Pang, Y. P. Evaluation of Short-tether Bis-THA AChE Inhibitors. A Further Test of the Dual Binding Site Hypothesis. *Bioorg Med Chem* 1999, *7*, 351-357.
131. Tripathi, R. P.; Verma, S. S.; Pandey, J.; Agarwal, K. C.; Chaturvedi, V.; Manju, Y. K.; Srivastva, A. K.; Gaikwad, A.; Sinha, S. Search of antitubercular activities in tetrahydroacridines: synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem Lett* 2006, *16* (19), 5144-5147.
132. Kayser, M. M.; Clouthier, C. M. New Bioorganic Reagents: Evolved Cyclohexanone Monooxygenase-Why Is It More Selective? *J Org Chem* 2006, *71* (22), 8424-8430.
133. Steck, E. A.; Fletcher, L. T. 4-Fluoroanthranilic acid. *J Am Chem Soc* 1948, *70*, 439-440.

134. Smith, K.; El-Hiti, G. A.; Hawes, A. C. Carbonylation of Doubly Lithiated N'-Aryl-N,N-Dimethylureas: A Novel Approach to Isatins via Intramolecular Trapping of Acyllithiums. *Synthesis* 2003, (13), 2047-2052.
135. Partridge, M. W.; Vipond, H. J.; Waite, J. A. Cyclic Amidines. Part XV. Derivatives of Tricycloquinaxoline. *J Chem Soc* 1962, 2549-2556.
136. Hertiani, T.; Edrada, R.; van Soest, R.; Sudarsono; Proksch, P. Isolation and structure identification of new alkaloids from the sponge *Rhabdastrella rowi*. *Majalah Farmasi Indonesia* 2008, 19 (3), 128-136.
137. Rodríguez, J. G.; de los Rios, C.; Lafuente, A. Synthesis of n-chloroquinolines and n-ethynylquinolines (n=2, 4, 8): homo and heterocoupling reactions. *Tetrahedron* 2005, 61 (38), 9042-9051.
138. Spilovska, K.; Korabecny, J.; Kral, J.; Horova, A.; Musilek, K.; Soukup, O.; Drtinova, L.; Gazova, Z.; Siposova, K.; Kuca, K. 7-Methoxytacrine-Adamantylamine Heterodimers as Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease Treatment - Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies. *Molecules* 2013, 18 (2), 2397-2418.
139. Okuma, K.; Nojima, A.; Matsunaga, N.; Shioji, K. Reaction of Benzyne with Salicylaldehydes: General Synthesis of Xanthenes, Xanthones, and Xanthols. *Org Lett* 2009, 11 (1), 169-171.