

This article was downloaded by:

On: 30 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

### PHOSPHORORGANISCHE VERBINDUNGEN 109<sup>1</sup> DIE SYNTHESE FLUORESZIERENDER REAGENTIEN MIT CHEMOSELEKTIVEN ANKERGRUPPEN

Leopold Horner<sup>a</sup>; Werner Hallenbach<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institut für Organische Chemie der Universität Mainz, Mainz

**To cite this Article** Horner, Leopold and Hallenbach, Werner(1984) 'PHOSPHORORGANISCHE VERBINDUNGEN 109<sup>1</sup> DIE SYNTHESE FLUORESZIERENDER REAGENTIEN MIT CHEMOSELEKTIVEN ANKERGRUPPEN', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 20: 2, 173 – 187

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/03086648408077627

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/03086648408077627>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

# PHOSPHORORGANISCHE VERBINDUNGEN 109<sup>1</sup> DIE SYNTHESE FLUORESZIERENDER REAGENTIEN MIT CHEMOSELEKTIVEN ANKERGRUPPEN

LEOPOLD HORNER\* und WERNER HALLENBACH<sup>2</sup>

*Institut für Organische Chemie der Universität Mainz  
Johann-Joachim-Becher-Weg 18-20, D-6500 Mainz*

(Received February 20, 1984)

A route for the synthesis of type B-compounds is reported. Compound **5** is a strong fluorescent and is O-selective. Type C-compounds, for example **10a** to **10d** show a high fluorescence and are O-selective. They are obtained via **6** and **7** ( $n = 2-4, 6$ ;  $R = \text{Me}$ ,  $X = \text{F}$ ). Boc-serine is O-phosphonylated by the methyl-phosphonicacid-esterfluorides, for example **10c**.  $\omega$ -(9-Acridinyl)alkyl-phosphonicacid-alkyl-esterfluorides, like **22**, are available in only moderate yields via **15a-e** as intermediates. More but unsuccessful experiments for the synthesis of fluorescent and O-selective acridine compounds are reported shortly.

Die Synthese von Verbindungen vom Typ B wird beschrieben. Die Verbindung **5** verbindet Fluoreszenz mit O-Selektivität. Verbindungen vom Typ C, z.B. **10a** bis **10d**, fluoreszieren stark und sind O-selektiv. Sie werden erhalten über die Zwischenstufen **6** und **7** ( $n = 2-4, 6$ ;  $R = \text{Me}$ ,  $X = \text{F}$ ). Boc-Serin wird durch diese Methylphosphonsäureesterfluoride, z.B. **10c**, O-phosphonyliert.  $\omega$ -(9-Acridinyl)alkyl-phosphonsäure-alkylesterfluoride, z.B. **22**, sind über die Zwischenprodukte **15** in nur mäßigen Ausbeuten zugänglich. Über weitere aber erfolglose Syntheseveruche wird kurz berichtet.

In der vorausgehenden Mitteilung<sup>1</sup> haben wir aufbauend auf frühere Ergebnisse das Konzept unserer Untersuchungen vorgestellt: Synthese fluoreszierender Verbindungen, ausgestattet mit chemoselektiven Ankergruppen, mit dem Ziele, funktionelle Gruppen, z.B. in aktiven Zentren von Proteinen, zu blockieren oder fluoreszierende Schutzgruppen für die Synthese von Naturstoffen (z.B. von Proteinen) zu entwickeln. Folgende drei Verbindungstypen haben sich zur Charakterisierung des aktiven Zentrums einiger Esterasen bewährt:

Über den Aufbau von Verbindungen vom Typ A haben wir bereits berichtet. Gegenstand der vorliegenden Veröffentlichung ist die Synthese der Reagentien von Typ B and C. Über die praktischen Erfahrungen zur Charakterisierung von Enzymen wird später und an anderer Stelle berichtet.

*Synthese eines Vertreters vom Typ B ( $n = 4$ ,  $R = \text{CH}_3$ ,  $X = \text{F}$ )*

Methylphosphonsäure-4-(5-dimethylaminonaphthyl-1-sulfonyl)-butylesterfluorid **4**.

4-(5-Dimethylaminonaphthyl-1-sulfonyl)-butanol **2** wird als Acetat **1** hergestellt aus dem Tetrabutylammoniumsalz der 5-Dimethylaminonaphthalin-1-sulfinsäure

\*Otto Horn, dem erfolgreichen Mitgestalter der Forschung in der Hoechst AG. in freundschaftlicher Verbundenheit zum 80. Geburtstag gewidmet.

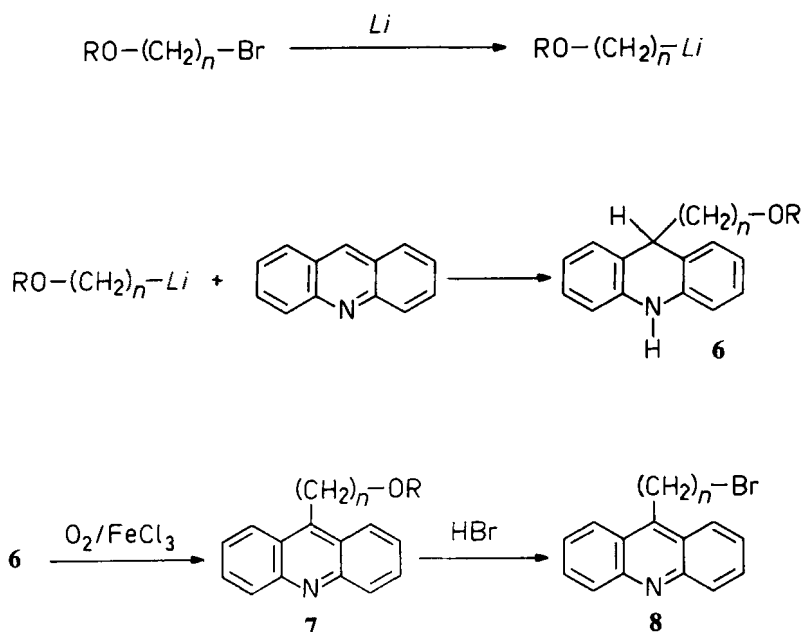
$$\text{N,N-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-sulfonamide} + \text{Br}-(\text{CH}_2)_4-\text{OAc} \longrightarrow \text{Product}$$

$\text{Y} = \text{OAc} \quad 1$        $\text{Y} = \text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{Me})-\text{OH} \quad 4$   
 $\text{Y} = \text{OH} \quad 2$   
 $\text{Y} = \text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{Me})\text{OEt} \quad 3$        $\text{Y} = \text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{Me})\text{F} \quad 5$

und 4-Brombutylacetat. Die alkalische Verseifung von **1** führt zum Alkohol **2**, der mit Methylphosphonsäureethylesterchlorid umgesetzt den Ethylester von B ( $n = 4$ ,  $R = \text{CH}_3$ ,  $X = \text{OEt}$ ) liefert. Mit dem Methylphosphonsäurechloridfluorid erhält man aus **2** das angestrebte fluoreszierende Reagenz **5** mit einer O-selektiven Ankergruppe.

Nach einer Reihe von Vorversuchen, die entweder in den Ausbeuten nicht befriedigten oder zu unerwünschten Produkten führten, hat sich schließlich folgender, im

Prinzip bekannter<sup>3,4</sup> Syntheseweg als allgemein gangbar erwiesen:



SCHEMA 3

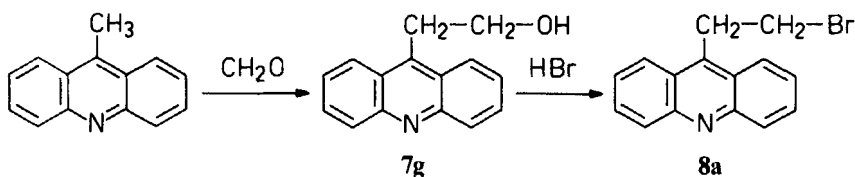
| 6 | n | R    | 7 | n | R   |
|---|---|------|---|---|-----|
| a | 3 | —Et  | a | 3 | —Et |
| b | 3 | —THP | b | 4 | —Me |
| c | 4 | —Me  | c | 4 | —Et |
| d | 4 | —Et  | d | 6 | H   |
| e | 4 | —THP | e | 4 | H   |
| f | 6 | —THP | f | 3 | H   |
|   |   |      | g | 2 | H   |

**8b:** n = 3  
**c:** n = 4  
**d:** n = 6

9-(2-Hydroxyethyl)-acridin **7g** ( $n = 2$ ,  $R = \text{H}$ ) und 9-(2-Bromethyl)-acridin **8a** ( $n = 2$ ) war auf dem oben gezeichneten Weg nicht zugänglich. **7g** und **8a** sind literaturbekannt<sup>5</sup> und wurden durch Umsetzen von 9-Methylacridin mit Formaldehyd zu **7g** erhalten. Aus **7g** entsteht mit HBr im Bombenrohr das Bromid **8a**.

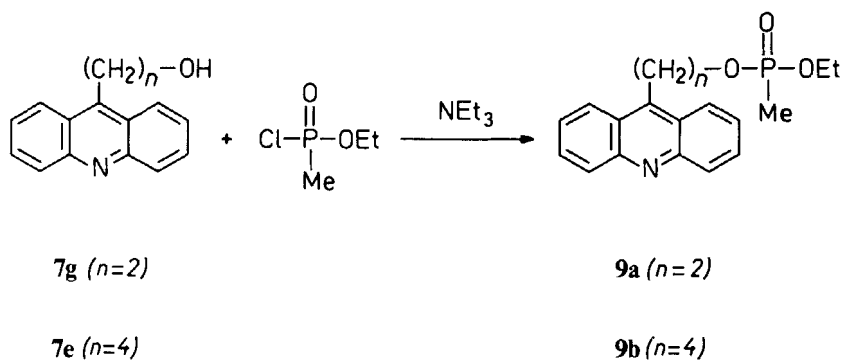
*Umsetzung einiger 9-(ω-Hydroxyalkyl)acridine zu Methylphosphonsäureestern 9 bzw. Methylphosphonsäureesterfluoriden 10*

Durch Umsetzung der Alkohole **7e** ( $n = 4$ ) und **7g** ( $n = 2$ ) mit Methylphosphonsäureethylesterchlorid erhält man die Methylphosphonsäureester **9**; mit dem Methyl-

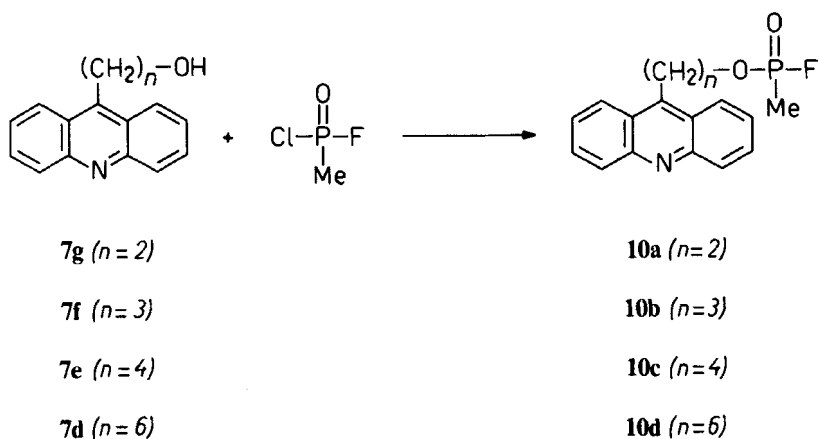


SCHEMA 4

phosphonsäurechloridfluorid entstehen aus **7d–g** die Methylphosphonsäureesterfluoride **10**. Auswählend wurden hergestellt:



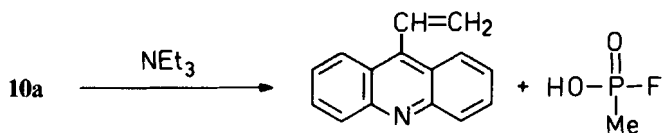
SCHEMA 5



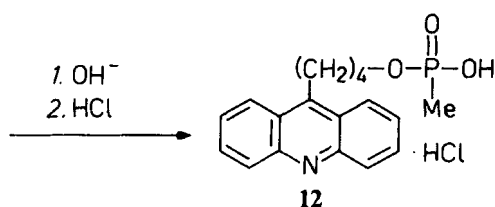
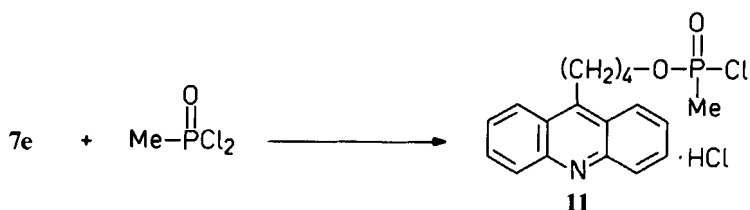
SCHEMA 6

Die Umsetzung der Alkohole **7d–g** mit dem Methylphosphonsäurechloridfluorid wird zweckmäßigerweise in Benzol ohne Hilfsbase durchgeführt. Die Methylphosphonsäureesterfluoride **10** scheiden sich dabei als Hydrochloride nahezu analysenrein ab. Zusatz einer Hilfsbase verbietet sich insofern, als Methylphosphonsäure-2-(9-acridinyl)ethylesterfluorid **10a** sich in Gegenwart von Triethylamin

zu Methylphosphonsäuremonofluorid und 9-Vinylacridin zersetzt:



SCHEMA 7

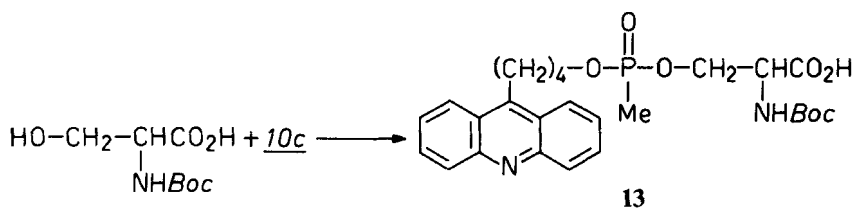


SCHEMA 8

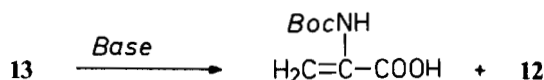
Der zu Vergleichszwecken benötigte Methylphosphonsäure-mono-4-(9-acridinyl)-butylester **12** ist zugänglich aus **7e** durch Umsetzung mit Methylphosphonsäuredichlorid und alkalischer Verseifung des Chlorids **11** in einem Eintopfverfahren. Unter Einhaltung bestimmter Reaktionsbedingungen erhält man **12** als Hydrochlorid.

#### *Phosphonylierung von Serin zu Methylphosphonsäure-O-4-(9-acridinyl)butyl-O'-serinester **14***

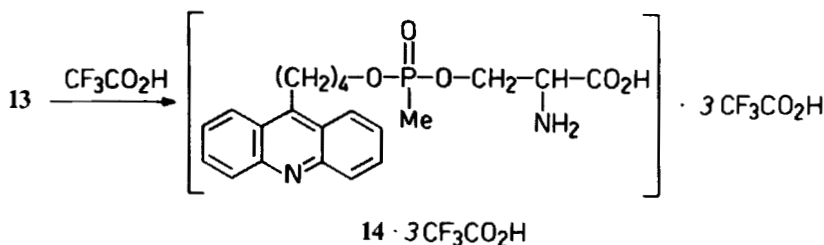
Die Verbindung **14** wurde zu Vergleichszwecken benötigt. Man erhält Sie durch Umsetzung des Methylphosphonsäure-4-(9-acridinyl)butylesterfluorids **10c** mit dem



SCHEMA 9



SCHEMA 10

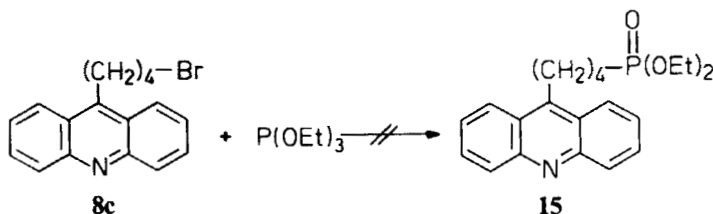


SCHEMA 11

an der Aminogruppe Boc-geschützten Serin und 4-Dimethylaminopyridin als Hilfsbase.

Die Ausbeute an **13** ist nur mäßig, da **13** in Gegenwart von Basen wie Triethylamin oder 4-Dimethylaminopyridin im Sinne einer  $\beta$ -Eliminierung gespalten wird.

Die Abspaltung der Boc-Gruppe aus **13** erfolgte wie üblich mit Trifluoressigsäure und führt zur Titelverbindung **14** mit drei Molekülen Trifluoressigsäure.

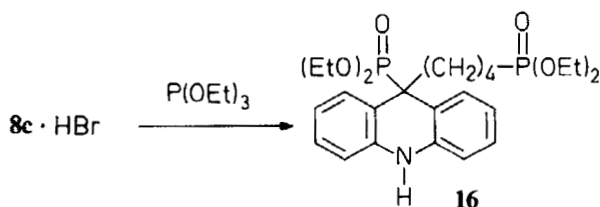


SCHEMA 12

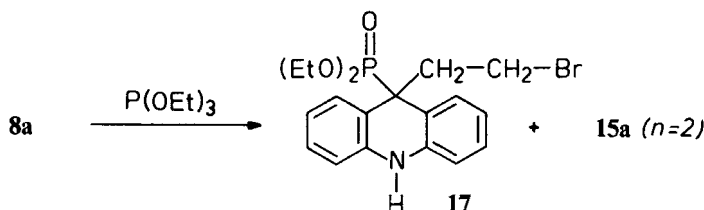
*Umsetzung von 9-( $\omega$ -Bromalkyl)acridinen **8** zu 9-( $\omega$ -Diethoxyphosphonylalkyl)-acridinen **15***

Ziel der Versuche war die Umsetzung der Bromide **8** zur Titelverbindung **15** nach Arbuzov.

Ausgehend von **8c** wurden jedoch nur Zersetzungsprodukte erhalten. Das Hydrobromid von **8c** reagiert dagegen nach Arbuzov, lagert aber noch in 9,10-Stellung nach bekanntem Muster<sup>6</sup> den Phosphorigsäurediethylester zu **16** an:



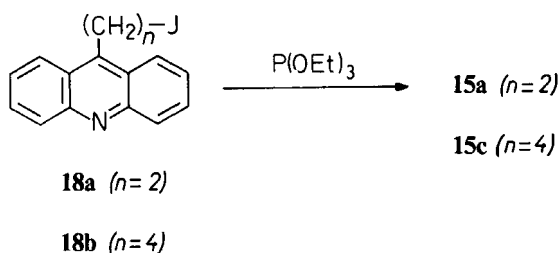
SCHEMA 13



SCHEMA 14

Analog verhält sich 9-(2-Bromethyl)acridin **8a**. Neben wenig der Zielverbindung **15a** ( $n = 2$ ) entstand als Hauptprodukt (ca. 50%) 9-(2-Bromethyl)-9-diethoxyphosphonyl-9,10-dihydroacridin **17**.

Diese Komplikation kann man jedoch umgehen, wenn man die Iodide **18** nach Arbusov umsetzt:



SCHEMA 15

Noch einfacher und in guten Ausbeuten sind Derivate der Titelverbindung **15** aus den Bromiden **8** nach Michaelis-Becker zu erhalten.

|                                                   | <i>n</i> | R              |
|---------------------------------------------------|----------|----------------|
| <b>8a-d</b> + NaP(O)(OR) <sub>2</sub> → <b>15</b> | <b>a</b> | 2 Et           |
|                                                   | <b>b</b> | 3 Et           |
|                                                   | <b>c</b> | 4 Et           |
|                                                   | <b>d</b> | 4 <i>n</i> -Bu |
|                                                   | <b>e</b> | 6 Et           |

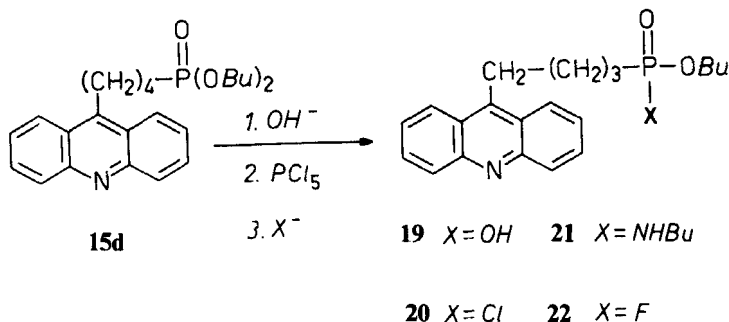
### Synthese des 4-(9-Acridinyl)butyl-phosphonsäure-butylesterfluorids **22**

Der erste Schritt dieser Synthese ist die partielle Verseifung des Dibutylesters **15d** zum Halbester **19**, dessen Umsetzung mit  $\text{PCl}_5$  zum 4-(9-Acridinyl)butyl-phosphonsäure-butylesterchlorid **20** führt. **20** liefert mit *n*-Butylamin den Amidester **21**, mit KF/18-Krone-6 die Titelverbindung **22**.

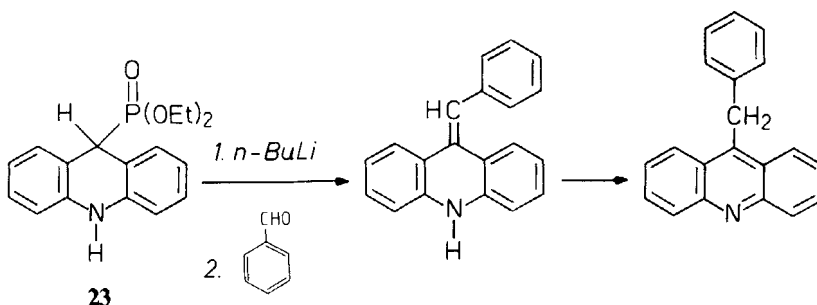
### Naheliegende aber erfolglose Synthesewege

9-Methylacridin kann mit starken Basen, z.B. NaH, an der Methylgruppe deprotoniert<sup>3</sup> und mit Alkylbromiden, z.B. Allylbromid, umgesetzt werden. Neben dem gewünschten 9-(3-Buten-1-yl)acridin, das in mäßiger Ausbeute gebildet wird, ent-





SCHEMA 16



SCHEMA 17

steht eine Reihe von Nebenprodukten. Auch die Umsetzung von 9-Methylacridin mit *N*-Bromsuccinimid<sup>7</sup> zum 9-Brom-methylacridin verläuft unübersichtlich und mit wechselnden Ausbeuten. Die Einführung von Substituenten in die 9-Stellung des Acridins mit Hilfe der PO-aktivierten Olefinierung war in der Literatur bereits vorgezeichnet.<sup>6,8</sup> Triethylphosphit reagiert mit Acridinhydrobromid zum 9-Diethoxyphosphonyl-9,10-dihydroacridin **23**, das nach Anionisierung mit *n*-Butyllithium und Umsetzung mit Benzaldehyd 9-Benzyliden-9,10-dihydroacridin liefert, das sich prototrop in 9-Benzylacridin umlagert. Der Versuch, die Reaktion auf aliphatische Aldehyde auszudehnen, mißlang—auch nach *N*-Acetylierung von **23**.

Auch die Einführung von Substituenten in die 9-Stellung des Acridins mit Hilfe von Grignardverbindungen, die unter Verwendung von Diethylether als Lösungsmittel unter Druck bei 100°C bereits beschrieben wurde,<sup>9</sup> ließ sich nicht auf andere, höhersiedende Ether übertragen, da neben dem gewünschten Produkt gleichzeitig 9,9',10,10'-Tetrahydro-9,9'-biacridin gebildet wurde, das nur schwierig abgetrennt werden konnte.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Folgende Geräte wurden verwendet: Infrarotspektren: Beckman Acculab 4. UV-Spektren: Beckman DB-GT. Fluoreszenzspektren: Hitachi-Perkin Elmer MPF-2A. Alle Spektren wurden energiekorrigiert aufgenommen. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: JEOL 60 MHz Kernresonanzspektrometer mit TMS ( $\delta = 0$  ppm) als

Standard.  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren: Bruker WH 90 Kernresonanzspektrometer mit  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ( $\delta = 0$  ppm) als Standard.

*Methylphosphonsäure-4-(5-dimethylaminonaphthyl-1-sulfonyl)-butylesterfluorid 4*

*Tetrabutylammonium-(5-dimethylamino)naphthyl-1-sulfinat.* In eine siedende Lösung von 6 g (48 mmol)  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  und 7.5 g (89 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  in 75 ml Wasser wurden anteilsweise 11.8 g (44 mmol) Dansylchlorid eingetragen. Nach dem Abkühlen wurden 10.5 g (44 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat zugegeben, auf 200 ml verdünnt, auf pH 8.0 gestellt und mit 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase hinterließ nach dem Abdampfen 8.8 g eines Rückstands mit einem Gehalt von 85% an Sulfinat (bestimmt durch Titration<sup>10</sup>). Ausbeute 50% d.Th. Zur Analyse wurde eine Probe aus Aceton/Ether umkristallisiert. Schmp.: 99–100°C (Aceton/Ether).  $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{SO}_2$  (476.8); Ber.: C, 70.54; H, 10.15; N, 5.88. Gef.: C, 70.48; H, 10.37; N, 5.95.

*5-Dimethylamino-1-naphthyl-(4-acetoxybutyl)-sulfon 1.* 20 g (42 mmol) des rohen Tetrabutylammonium-(5-dimethylamino)naphthyl-1-sulfinsats und 8.2 g (42 mmol) 4-Brombutylacetat<sup>11</sup> wurden in 75 ml DMF 72 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Der Abdampfückstand wird in 250 ml Wasser aufgenommen, zweimal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Extrakte mit ges. Bicarbonatlösung gewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert. Ausbeute 11.2 g. Das zähe gelbe Öl wurde ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

*5-Dimethylamino-1-naphthyl-(4-hydroxybutyl)-sulfon 2.* 8.1 g der rohen Verbindung **1** wurden in einer Mischung aus 3 g KOH in 100 ml 90%igem Methanol eine Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Zugabe von 200 ml Wasser wurde zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert und die vereinigten Extrakte zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Der Abdampfückstand wurde durch Säulenchromatographie (6 × 60 cm Säule) an Kieselgel mit einem linearen Gradienten von 0–3% Methanol in Ether über 3 Liter und anschließender Elution mit 3% Methanol in Ether gereinigt. Ausbeute 5.6 g (80% d.Th.), gelbes Öl, das an der Luft schnell braun wird.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.1–8.8 (m, 6 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 3.2–3.7 (m, 4 H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.9 (s, 6 H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 1.5–2.0 (m, 4 H,  $-\text{CH}_2-$ ). IR (Film) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 ( $-\text{OH}$ ), 1300, 1130 ( $-\text{SO}_2-$ ).  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$  (307.4); Ber.: C, 61.51; H, 6.89; N, 4.56. Gef.: C, 61.52; H, 7.17; N, 4.44.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift A zur Herstellung der Methylphosphonsäureester der Carbinole 2, 7e und 7g.* Zur Lösung von 10 mmol des entsprechenden Carbinols und 1.5 g (15 mmol) Triethylamin in 20 ml trockenem Chloroform ließ man unter Eiskühlung die Lösung von 2.8 g (20 mmol) Methylphosphonsäureethylesterchlorid in 10 ml Chloroform zutropfen. Man rührte noch drei Stunden bei Raumtemperatur, gab 50 ml Wasser zu und wusch die organische Phase noch zweimal mit je 50 ml 2%iger  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Lösung. Nach Trocknung mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Abdampfen des Lösungsmittels wurde wie jeweils angegeben gereinigt.

*Methylphosphonsäure-4-(5-dimethylaminonaphthyl-1-sulfonyl)-butylethylester 3.* Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigester/Methanol, 99/1 (v/v)) erhielt man 80% eines grüngelb fluoreszierenden Öls.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.8–7.1 (m, 6 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.3–3.7 (m, 4 H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.7–3.1 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.9 (s, 6 H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 2.0–1.2 (m, 7 H,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_3$ ), 1.4 (d,  $J_{\text{P}-\text{H}} = 16$  Hz,  $\text{P}-\text{CH}_3$ ). IR (Film) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1305, 1130 ( $-\text{SO}_2-$ ), 1240 ( $\text{P}=\text{O}$ ), 1040 ( $\text{P}-\text{O}-\text{C}$ ).  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{PS}$  (413.5); Ber.: C, 55.19; H, 6.83; N, 3.39. Gef.: C, 54.81; H, 7.01; N, 3.73.

*Allgemeine Vorschrift B zur Herstellung der Methylphosphonsäureesterfluoride der Carbinole 2, 7a, 7e, 7f und 7g.* Zu 10 mmol des entsprechenden Carbinols, suspendiert in 20 ml Benzol, wurden 2.33 g (20 mmol) Methylphosphonsäurechloridfluorid<sup>12</sup> gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgeschiedenen Hydrochloride wurden über eine Umkehrfritte abfiltriert, noch zweimal mit Benzol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

*Methylphosphonsäure-4-(5-dimethylaminonaphthyl-1-sulfonyl)-butylesterfluorid 5* wird aus dem Carbinol **1** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B in 90%iger Ausbeute erhalten. Schmp.: 145°C (Zers.). IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1310, 1130 ( $-\text{SO}_2-$ ), 1280 ( $\text{P}=\text{O}$ ), 1035 ( $\text{P}-\text{O}-\text{C}$ ). Freie Base: 500 mg Hydrochlorid wurden in 10 ml Benzol suspendiert, 0.2 ml Triethylamin zugegeben und abfiltriert. Der nach Abziehen des Benzols im Vakuum verbliebene Rückstand wurde im Kugelrohr (200°C) an der Quecksilberdiffusionspumpe destilliert. Ausbeute 275 mg (60% d.Th.).  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (Hydrochlorid): 7.4–9.7 (m, 6 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 3.8–4.2 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.0–3.6 (m,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.4 (s,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 1.7–2.0 (m,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.6 (dd,  $J_{\text{P}-\text{H}} = 18$  Hz,  $J_{\text{H}-\text{F}} = 6$  Hz, 5 H,  $\text{P}-\text{CH}_3$ ).  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FNO}_4\text{PS}$  (387.4); Ber.: C, 52.71; H, 5.98; N, 3.62. Gef.: C, 52.59; H, 6.05; N, 3.65.

TABELLE I

| Halogenid                                              | Ausbeute an Alkyl-<br>lithium-Verbindung [%] | Ausbeute<br>an <b>6</b> [%] |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|
| a EtO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br <sup>14</sup>  | 79                                           | 95                          |
| b THPO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br <sup>15</sup> | 70                                           | 68                          |
| c MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Br <sup>16</sup>  | 82                                           | 30                          |
| d EtO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Br <sup>17</sup>  | 81                                           | 95                          |
| e THPO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sup>18</sup> | 72                                           | 62                          |
| f THPO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> Br <sup>19</sup> | 76                                           | 39                          |

#### Alkylierung von Acridin mit $\omega$ -Alkoxyalkyllithiumverbindungen

**Allgemeine Arbeitsvorschrift C.** Aus einer Suspension von 2.4 g (0.34 mol) Lithiumpulver in 50 ml Ether und einer Lösung von 0.15 Mol des entsprechenden  $\omega$ -Alkoxyalkylhalogenids in 50 ml Ether wurde unter Argon die jeweilige lithiumorganische Verbindung hergestellt. Diese wurde in einen graduierten 250 ml Tropftrichter überführt und der Gehalt an lithiumorganischer Verbindung durch Titration bestimmt.<sup>13</sup> Eine dem Gehalt entsprechende äquimolare Menge an Acridin wurde in einem Kolben in 50 ml Ether suspendiert und die  $\omega$ -Alkoxyalkyllithiumverbindung unter Eiskühlung zugetropft. Nach 15-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde vorsichtig mit Wasser hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 50 ml Toluol ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden nacheinander dreimal mit je 50 ml 5%iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 50 ml Wasser, 50 ml ges. Bicarbonatlösung gewaschen. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand kristallisierte gewöhnlich nach einigen Stunden Stehen und konnte ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt werden. Auf eine Charakterisierung wurde wegen der Luftempfindlichkeit verzichtet. Die synthetisierten Verbindungen zeigt Tabelle I.

**Oxidation der 9,10-Dihydroacridine.** Die Lösung von 5 g des entsprechenden 9,10-Dihydroacridinderivats in 100 ml Ethanol, 5 g Schwefelsäure und einer Spatelspitze FeSO<sub>4</sub> oder FeCl<sub>3</sub> wurde unter Rückfluß erhitzt und über eine Fritte Preßluft oder Sauerstoff eingeleitet. Nach dem Verschwinden der Ausgangssubstanz wurden 100 ml Wasser zugesetzt, der größte Teil des Ethanols abdestilliert und die Restlösung mehrmals mit Toluol extrahiert. Die organische Phase wurde verworfen, die wäßrige Phase mit Ammoniakwasser alkalisch gestellt und dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wurde wie angegeben gereinigt.

**9-(3-Ethoxypropyl)acridin **7a**** wurde durch Molekulardestillation gereinigt (10<sup>-5</sup> Torr, 140°C). Ausbeute 74% d.Th., hochviskoses, orangefarbenes Öl. Zur Analyse wurden 1.5 g über "Trockensäulenchromatographie"<sup>20</sup> (Kieselgel Akt. III, Laufmittel: CHCl<sub>3</sub>/Aceton/Ethanol, 90/9/1 (v/v)) gereinigt. IR (Film) (cm<sup>-1</sup>): 1105 (C—O—C), 750 (C—H—Deform). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.4–8.5 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 3.3–3.9 (m, 6 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.8–2.4 (m, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.3 (t, *J* = 7 Hz, 3 H, —CH<sub>3</sub>). C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO (265.4) Ber.: C, 81.47; H, 7.22; N, 5.28. Gef.: C, 80.64; H, 7.16; N, 5.20.

**9-(3-Hydroxypropyl)acridin **7f**<sup>21</sup>**

**9-(4-Hydroxybutyl)acridin **7e**<sup>21</sup>**

**9-(4-Methoxybutyl)acridin **7b**** wurde direkt in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet. Analysenreines **7b** erhält man durch Chromatographie an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/Aceton/Ethanol, 90/9/1 (v/v)). Ausbeute 70% d.Th., orangefarbenes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (Benzol-d<sub>6</sub>): 7.0–8.5 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 2.9–3.5 (m, —CH<sub>2</sub>—), 3.1 (s, —O—CH<sub>3</sub>), 1.4–1.8 (m, 4 H, —CH<sub>2</sub>). IR (Film) (cm<sup>-1</sup>): 1105 (C—O—C), 750 (C—H—Deform). C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO (265.4): Ber.: C, 81.48; H, 7.22; N, 5.28. Gef.: C, 81.93; H, 6.97; N, 5.28.

**9-(4-Ethoxybutyl)acridin **7c**** kristallisierte direkt aus der Reaktionsmischung als Hydrogensulfat. Ausbeute 80% d.Th., Schmp.: 180°C (Zers.) (Ethanol). C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S (377.5): Ber.: C, 60.46; H, 6.14; N, 3.71. Gef.: C, 60.88; H, 6.24; N, 3.74.

Sdp. der freien Base: 210°C, 5 · 10<sup>-3</sup> Torr (Kugelrohr). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.1–8.3 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 3.0–3.6 (m, 6 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.4–1.9 (t, *J* = 6 Hz, 3 H, —CH<sub>3</sub>). IR (Film) (cm<sup>-1</sup>): 1105 (C—O—C), 750 (C—H—Deform). C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO (279.4): Ber.: C, 81.68; H, 7.58; N, 5.01. Gef.: C, 81.99; H, 7.53; N, 4.96.

9-(6-Hydroxyhexyl)acridin **7d**, Ausbeute 70% d.Th., Schmp.: 102°C (Ethanol/Wasser). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.4–8.6 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 4.2 (s, 1 H, —OH), 3.2–3.9 (m, 4 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.4 (s (breit), 8 H, —CH<sub>2</sub>—). IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 3205 (—OH), 1065 (C—O—C), 755 (C—H-Deform). C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO (279.4): Ber.: C, 81.68; H, 7.58; N, 5.01. Gef.: C, 81.77; H, 7.66; N, 4.95.

9-(2-Hydroxyethyl)acridin **7g**<sup>5</sup>

9-(3-Brompropyl)acridin **8b**<sup>22</sup>. 71.8 g (0.27 mol) 9-(3-Ethoxypropyl)acridin **7a** wurden in einer Mischung von 646 g 48%iger HBr und 240 g Eisessig auf 120°C erwärmt und die Reaktion dünn-schicht-chromatographisch an Kieselgel (Essigester) verfolgt. Nach vollständiger Umsetzung wurde zum noch heißen Reaktionsgemisch vorsichtig Wasser bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Beim Abkühlen kristallisierten hellgelbe Nadeln aus. Ausbeute 50.3% d.Th. Als Nebenprodukt wurden noch 11% 9-(3-Hydroxypropyl)acridinhydrobromid **7f** erhalten. Schmp.: 252°C (Zers.)

Die Trennung der freien Basen von **8b** und **7f** gelang durch Verteilung zwischen Methanol/Wasser (80/20 (v/v)) als unterer und Cyclohexan/Benzol (70/30 (v/v)) als oberer Phase.

9-(4-Brombutyl)acridin **8c** wurde analog **8b** erhalten. Ausbeute 90% d.Th., Schmp.: 216°C (Hydrobromid), Lit. Schmp.:<sup>21</sup> 213–5°C.

9-(6-Bromhexyl)acridin **8d**. Zu einer Lösung von 10 g (36 mmol) 9-(6-Hydroxyhexyl)acridin **7d** und 10.1 g (38 mmol) Triphenylphosphin in 150 ml trockenem DMF wurden 6.2 g (38 mmol) Brom unter Eiskühlung zugegeben und danach langsam auf 45°C erwärmt. Das Fortschreiten der Reaktion wurde dünn-schicht-chromatographisch verfolgt (Kieselgel, Laufmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Essigester, 2/1 (v/v)). Nach 2 Stdn. wurde eingedampft und der Rückstand mit Toluol versetzt. Ausbeute 10.65 g (70% d.Th.) **8d** als Hydrobromid. Schmp.: 219°C (Zers.) (Wasser). C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Br<sub>2</sub>N (423.2): Ber.: C, 54.80; H, 5.01; N, 3.23. Gef.: C, 53.92; H, 5.00; N, 3.31.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.4–8.6 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 3.3–3.8 (m, 4 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.2–2.1 (m, 8 H, —CH<sub>2</sub>—). IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 755 (C—H-Deform). C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrN (342.3): Ber.: C, 66.85; H, 5.92; N, 4.15. Gef.: C, 66.67; H, 5.88; N, 4.09.

Methylphosphonsäure-2-(9-acridinyl)ethyl-ethylester **9a** wurde nach der allgemeinen Vorschrift A hergestellt. Reinigung: Chromatographie an Kieselgel Akt. IV, Essigester/Methanol 90/10 (v/v)). Der Rückstand wurde in wenig Toluol aufgenommen und mit Petrolether (40–70°C) gefällt. Ausbeute 1.5 g (43% d.Th.), Schmp.: 58°C (Toluol/Petrolether (40–70°C)). Die erhaltenen Kristalle enthalten ein Mol H<sub>2</sub>O und zerließen beim Trocknen. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.0–8.2 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 3.4–4.5 (m, 6 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.2 (d, J<sub>P—H</sub> = 16 Hz, P—CH<sub>3</sub>), 1.1 (t, J = 7 Hz, —CH<sub>3</sub>). IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 3420 (—OH), 1240 (P=O), 1010–1050 (P—O—C). C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>P (347.4): Ber.: C, 62.24; H, 6.38; N, 4.03. Gef.: C, 62.23; H, 6.50; N, 4.51.

Methylphosphonsäure-4-(9-acridinyl)butyl-ethylester **9b** wurde analog **9a** hergestellt. Ausbeute 58% d.Th., gelbes Öl, Sdp.<sub>10–5</sub> 195°C (Kugelrohr). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.3–8.4 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 3.1–4.3 (m, 6 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.7–2.1 (m, 4 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.4 (d, J<sub>P—H</sub> = 18 Hz, 3 H, P—CH<sub>3</sub>), 1.2 (t, J = 7 Hz, 3 H, —CH<sub>3</sub>). IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 1235 (P=O), 1015 (P—O—C), 755 (C—H-Deform). C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>P (357.4): Ber.: C, 67.22; H, 6.77; N, 3.92. Gef.: C, 67.08; H, 6.92; N, 3.87.

Methylphosphonsäure-2-(9-acridinyl)ethylesterfluorid **10a** erhielt man nach der allgemeinen Vorschrift B aus 2-(9-Acridinyl)ethanol<sup>5</sup> als Hydrochlorid. Ausbeute 90% d.Th., Schmp.: 161°C (Zers.). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.2–8.2 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 4.1–4.7 (m, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.5 (dd, J<sub>P—H</sub> = 18 Hz, J<sub>H—F</sub> = 6 Hz, 3 H, P—CH<sub>3</sub>). IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 1280 (P=O), 1030 (P—O—C), 760 (C—H-Deform). C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClFNO<sub>2</sub>P (339.7): Ber.: C, 56.57; H, 4.75; N, 4.12. Gef.: C, 57.07; H, 5.11; N, 4.11.

Die freie Base wurde durch Einwirkung von Triethylamin auf das Hydrochlorid in Benzol gewonnen. Längere Einwirkung von Triethylamin oder Erhitzen führen unter β-Eliminierung zu 9-Vinylacridin. 0.8 g (2.6 mmol) **10a** 5 Min. auf 100°C erhitzt, ergibt 120 mg (22% d.Th.) 9-Vinylacridin. Schmp.: 86°C (Hexan), Lit. Schmp.:<sup>21</sup> 86°C.

Methylphosphonsäure-3-(9-acridinyl)propylesterfluorid **10b** war als Hydrochlorid nach der allgemeinen Vorschrift B in einer Ausbeute von 90% zugänglich. Schmp.: 161–3°C (Zers.). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): (freie Base) 7.1–8.3 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 3.9–4.4 (m, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 3.6 (t (breit), J = 7 Hz, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.7–2.4 (m, —CH<sub>2</sub>—), 1.7 (dd, J<sub>P—H</sub> = 18 Hz, J<sub>H—F</sub> = 6 Hz, P—CH<sub>3</sub>). IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 1270 (P=O), 1020 (P—O—C), 750 (C—H-Deform). C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClFNO<sub>2</sub>P (353.8): Ber.: 57.72; H, 5.13; N, 3.96. Gef.: 57.61; H, 4.94; N, 4.75.

**Methylphosphonsäure-4-(9-acridinyl)butylesterfluorid 10c** analog **10a**. Ausbeute von **10c** als Hydrochlorid 90% d.Th. Schmp.: 122°C (Zers.). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): (freie Base) 7.3–8.5 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 4.0–4.5 (m, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 3.4–4.0 (m, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.7–2.1 (m, 4 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.5 (dd, J<sub>P-H</sub> = 18 Hz, J<sub>H-F</sub> = 6 Hz, 3 H, P—CH<sub>3</sub>). IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 1270 (P=O), 1020 (P—O—C), 750 (C—H-Deform). C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClFNO<sub>3</sub>P (367.8): Ber.: C, 58.78; H, 5.48; N, 3.81. Gef.: C, 59.31; H, 5.60; N, 3.53. Die freie Base schmilzt bei 73°C.

**Methylphosphonsäure-6-(9-acridinyl)hexylesterfluorid 10d** wird analog **10a** als Hydrochlorid in einer Ausbeute von 60% erhalten. Schmp.: 132°C (Zers.). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.0–8.2 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 3.8–4.3 (m, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.6 (dd, J<sub>P-H</sub> = 17 Hz, J<sub>H-F</sub> = 7 Hz, P—CH<sub>3</sub>), 1.5 (s (breit), —CH<sub>2</sub>—). IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 1270 (P=O), 1010, 1040 (P—O—C), 750 (C—H-Deform). C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClFNO<sub>2</sub>P (395.8): Ber.: C, 60.69; H, 6.11; N, 3.54. Gef.: C, 60.13; H, 6.08; N, 3.73.

**Methylphosphonsäure-mono-4-(9-acridinyl)butylester 12**. 1 g (4 mmol) 9-(4-Hydroxybutyl)acridin **7e** und 2 g (15 mmol) Methylphosphonsäuredichlorid wurden in 20 ml trockenem Chloroform über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Behandeln mit Wasser stellte man auf pH 10 ein, schüttelte mit CHCl<sub>3</sub> aus und brachte die wäßrige Phase auf pH 1. Nach Zugabe von 6 g festem NaCl extrahierte man mit Butanol. Der Rückstand des Butanolauszugs wurde in Chloroform aufgenommen und fraktioniert mit Ether gefällt. Ausbeute 924 mg (50%) eines Öls, das durchkristallisierte. Schmp.: 119–121°C. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): 7.5–8.3 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 3.9–4.4 (m, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 3.0–3.5 (m, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.7 (dd, J<sub>P-H</sub> = 18 Hz, P—CH<sub>3</sub>), 1.0–2.1 (m, —CH<sub>2</sub>—).

Das <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum (30.72 und 30.28 ppm), der Chloridgehalt und die Analyse zeigten, daß es sich bei der Verbindung mit Schmp. 119–121°C um das Hydrochlorid von **12** mit einem Molekül Methylphosphonsäure im Kristall handelt. C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>6</sub>P<sub>2</sub> (461.8): Ber.: C, 49.41; H, 5.67; N, 3.03. Gef.: C, 49.34; H, 5.51; N, 3.93.

Das Hydrochlorid von **12** schmilzt bei 159°C (Methanol/Ether). C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClNO<sub>3</sub>P (329.3): Ber.: C, 59.10; H, 5.79; N, 3.83. Gef.: C, 59.12; H, 6.00; N, 4.00.

**Methylphosphonsäure-4-(9-acridinyl)butylesterchlorid 11**. 500 mg (2 mmol) 9-(4-Hydroxybutyl)acridin **7e** und 2 g (15 mmol) Methylphosphonsäuredichlorid wurden in 20 ml Benzol 24 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abgetrennt, in Methylenchlorid aufgenommen und mit Ether umgefällt. Ausbeute 930 mg (61% d.Th.) eines gelben, stark hygroskopischen Hydrochlorids. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 10.2 (s, 1 H, H<sup>+</sup>), 7.6–9.1 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 3.5–4.6 (m, 4 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.4–2.4 (m, —CH<sub>2</sub>—), 2.0 (d, J<sub>P-H</sub> = 18 Hz, P—CH<sub>3</sub>). C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>P (384.3): Ber.: Cl, 18.45. Gef.: Cl, 18.48.

**Methylphosphonsäure-O-4-(9-acridinyl)butyl-O'-(N-t-butyloxycarbonyl)serinester 13**. 500 mg (1.36 mmol) Methylphosphonsäure-4-(9-acridinyl)butylesterfluorid **10c**, 525 mg (1.36 mmol) Dicyclohexylammoniumsalz des N-Boc-Serins<sup>22</sup> und 200 mg (1.64 mmol) 4-Dimethylaminopyridin, gelöst in 5 ml trockenem Methylenchlorid, wurden in einer verschlossenen Ampulle 48 Stdn. auf 50°C erwärmt. Nach dem Behandeln mit 2 N NaOH, Extraktion mit Methylenchlorid wurde die wäßrige Phase mit Eisessig angesäuert und dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Abdampfückstand, ein gelbes Öl, wurde durch "Flash Chromatography"<sup>23</sup> an Kieselgel durch Essigester mit einem steigenden Gehalt an Methanol (0–50% (v/v)) gereinigt. Der aus dem Eluat erhaltene ölige Rückstand kristallisierte beim Digerieren mit Ether zu farblosen Kristallen. Ausbeute 130 mg (18.5% d.Th.), Schmp.: 143–4°C (Zers.). IR (Film) (cm<sup>-1</sup>): 1700 (C=O), 1240 (P=O), 1010–1040 (P—O—C), 750 (C—H-Deform). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.1–8.4 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 1.9 (d, J<sub>P-H</sub> = 19 Hz, P—CH<sub>3</sub>), 1.5 (s, *t*-Butyl). C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P (516.6): Ber.: C, 60.46; H, 6.44; N, 5.42. Gef.: C, 56.13; H, 6.13; N, 5.76.

**Methylphosphonsäure-O-4-(9-acridinyl)butyl-O'-serinester 14**. 100 mg (0.2 mmol) der Verbindung **13** wurden in 2 ml Methylenchlorid, 2 N an Trifluoressigsäure, 50 min stehen gelassen. Der Abdampfückstand, ein gelbes Öl, wurde mit trockenem Ether digeriert. Ausbeute 125 mg (88% d.Th. berechnet als Addukt mit 3 Mol Trifluoressigsäure.) IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 1670–1680 (C=O), 1200 (P=O), 1020 (P—O—C). <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 7.7–8.8 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 3.8–4.8 (m, 6 H, —CH<sub>2</sub>—), 5.8 (m, 1 H, —CH—), 1.0–2.2 (m, —CH<sub>2</sub>—), 1.6 (d, J<sub>P-H</sub> = 18 Hz, P—CH<sub>3</sub>).

Nach dem Ergebnis der Elementaranalyse liegt die Verbindung mit drei Molekülen Trifluoressigsäure vor. C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>P (734.5): Ber.: C, 40.88; H, 3.84; N, 3.81. Gef.: C, 41.31; H, 3.53; N, 3.52.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift C zur Synthese der ω-(9-Acridinyl)alkylphosphonsäuredialkylester

(a) 3 mmol des entsprechenden 9-(ω-Iodalkyl)acridins und 1.8 ml (10 mmol) Triethylphosphit erhitzte man unter Schutzgas zwei Stunden auf 140°C. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz zwischen 5%iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Toluol, je 25 ml, verteilt, die organische Phase verworfen, die wäßrige Phase mit Ammoniakwasser alkalisch gestellt und dreimal mit je 25 ml Toluol extrahiert. Der nach Abdampfen des

Lösungsmittels i.V. verbliebene Rückstand wurde im Kugelrohr an der Quecksilberdiffusionspumpe destilliert.

(b) Zu einer Suspension von 7 mmol Natriumphosphorigsäurediethylester in 10 ml Benzol<sup>24</sup> wurden unter Schutzgas 3 mmol des entsprechenden 9-( $\omega$ -Bromalkyl)acridins gegeben und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung: das Reaktionsgemisch wurde mit 20 ml Wasser versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde noch dreimal mit Toluol extrahiert, anschließend zwischen Toluol und 40%igem Methanol, 5%ig an H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, verteilt und der Ester nach Zugabe von Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde im Kugelrohr an der Quecksilberdiffusionspumpe destilliert.

**9-(2-Iodethyl)acridin 18a.** Die Lösung aus 7.5 g (26 mmol) 9-(2-Bromethyl)acridin<sup>5</sup> und 10 g (66 mmol) NaI in 75 ml Aceton wurde 60 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung: Behandlung mit Wasser, Extraktion mit CHCl<sub>3</sub>. Ausbeute: 6.5 g (75% d.Th.) Schmp.: 120–130°C (Zers.) (Methanol). IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 750 (C—H-Deform). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.1–8.3 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 4.1 (t, *J* = 8 Hz, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 3.3 (t, *J* = 8 Hz, 2 H, —CH<sub>2</sub>—). C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>IN (333.2); Ber.: C, 54.08; H, 3.63; N, 4.20. Gef.: C, 54.09; H, 3.56; N, 4.27.

**9-(4-Iodbutyl)acridin 18b** wurde analog aus 9-(4-Brombutyl)acridin **8e** erhalten. Ausbeute 87% d.Th., Schmp.: 99–101°C (Aceton/Ether). IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 750 (C—H-Deform). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.1–8.2 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 2.8–3.5 (m, 4 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.4–2.1 (m, 4 H, —CH<sub>2</sub>—). C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>IN (361.2); Ber.: C, 56.53; H, 4.46; N, 3.88. Gef.: C, 56.55; H, 4.47; N, 4.02.

**2-(9-Acridinyl)ethylphosphonsäurediethylester 15a.** Aus 9-(2-Iodethyl)acridin nach Vorschrift Ca. Ausbeute: 80% d.Th., Sdp.<sub>10</sub>-s: 175°C (Kugelrohr). IR (Film) (cm<sup>-1</sup>): 1240 (P=O), 1030 (P—O—C), 750 (C—H-Deform). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.1–8.5 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 3.6–4.5 (m, 6 H, —O—CH<sub>2</sub>—, —CH<sub>2</sub>—), 1.8–2.5 (m, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.3 (t, *J* = 7 Hz, 3H, —CH<sub>3</sub>). C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>P (343.4); Ber.: C, 66.46; H, 6.46; N, 4.08. Gef.: C, 66.65; H, 6.55; N, 3.95.

**3-(9-Acridinyl)propylphosphonsäurediethylester 15b.** Aus 9-(3-Brompropyl)acridin **8b** nach Vorschrift Cb. Ausbeute 90% d.Th., Sdp.<sub>10</sub>-s: 182°C (Kugelrohr). IR (Film) (cm<sup>-1</sup>): 1245 (P=O), 1060–1030 (P—O—C), 750 (C—H-Deform). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.2–8.4 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 4.1 (Quintett, *J* = 7 Hz, 4 H, —O—CH<sub>2</sub>—), 3.3–3.9 (m, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.6–2.4 (m, 4 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.2 (t, *J* = 7 Hz, 6 H, —CH<sub>3</sub>). C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>P (357.40); Ber.: C, 67.22; H, 6.77; N, 3.92. Gef.: C, 66.59; H, 6.64; N, 3.83.

**4-(9-Acridinyl)butylphosphonsäurediethylester 15c.** Aus 9-(4-Iodbutyl)acridin **18b** nach Vorschrift Ca. Ausbeute 90% d.Th., Sdp.<sub>10</sub>-s: 190°C (Kugelrohr) IR (Film) (cm<sup>-1</sup>): 1240 (P=O), 1020, 1070 (P—O—C), 750 (C—H-Deform). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.2–8.2 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 4.0 (Quintett, *J* = 7 Hz, 4 H, —O—CH<sub>2</sub>—), 3.2–3.7 (m, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.5–2.1 (m, 6 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.3 (t, *J* = 7 Hz, 6 H, —CH<sub>3</sub>). C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>P (371.4); Ber.: C, 67.91; H, 7.06; N, 3.77. Gef.: C, 67.70; H, 6.92; N, 3.80.

**4-(9-Acridinyl)butylphosphonsäuredibutylester 15d.** Aus 9-(4-Brombutyl)acridin **8c** und Natriumphosphorigsäuredibutylester nach Vorschrift Cb. Ausbeute 85% d.Th., Sdp.<sub>10</sub>-s: 240°C (Kugelrohr). IR (Film) (cm<sup>-1</sup>): 1240 (P=O), 1020, 1060 (P—O—C), 750 (C—H-Deform). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.2–8.3 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 4.0 (q, *J* = 7 Hz, 4 H, —O—CH<sub>2</sub>—), 3.0–3.6 (m, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 0.6–2.0 (m, 16 H, —CH<sub>2</sub>—, —CH<sub>3</sub>). C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>P (427.5); Ber.: C, 70.24; H, 8.02; N, 3.28. Gef.: C, 70.02; H, 8.19; N, 2.95.

**6-(9-Acridinyl)hexylphosphonsäurediethylester 15e.** Aus 9-(6-Bromhexyl)acridin **8d** nach Vorschrift Cb. Ausbeute 75% d.Th., Sdp.<sub>10</sub>-s: 192°C (Kugelrohr). IR (Film) (cm<sup>-1</sup>): 1230 (P=O), 1020, 1050 (P—O—C), 750 (C—H-Deform). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.5–8.6 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 4.2 (Quintett, *J* = 7 Hz, 4 H, —O—CH<sub>2</sub>—), 3.3–3.8 (m, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 1.1–2.1 (m, —CH<sub>2</sub>—), 1.4 (t, *J* = 7 Hz, —CH<sub>3</sub>). C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>P (399.5); Ber.: C, 69.16; H, 7.57; N, 3.51. Gef.: C, 69.07; H, 7.54; N, 3.50.

**9-(4-Diethoxyphosphonobutyl)-9-diethoxyphosphonyl-9,10-dihydroacridin 16.** 330 mg (0.84 mmol) 9-(4-Brombutyl)acridinhydrobromid **8c** · HBr wurden in 3 ml Triethylphosphit drei Stunden unter Rückfluß gekocht. Der Abdampfdruckstand kristallisierte mit Ether durch. Ausbeute 360 mg (84% d.Th.), Schmp.: 130°C (Aceton/Ether). IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 3250 (N—H), 1230 (P=O), 1050 (P—O—C). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.2–7.4 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>), 3.4–4.2 (7-Linien-System, 8 H, —O—CH<sub>2</sub>—), 2.2–2.8 (m, 2 H, —CH<sub>2</sub>—), 0.9–1.9 (m, 18 H, —CH<sub>2</sub>—, —CH<sub>3</sub>). C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>P (509.5); Ber.: C, 58.93; H, 7.32. Gef.: C, 59.25; H, 7.37.

9-(2-Bromethyl)-9-diethoxyphosphonyl-9,10-dihydroacridin **17**. 500 mg (1.75 mmol) 9-(2-Bromethyl)-acridin **8a** und 600 mg Triethylphosphit wurden in 10 ml Toluol 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung: Der Abdampfrückstand wurde an Kieselgel über "Trockensäulenchromatographie"<sup>20</sup> mit  $\text{CHCl}_3/\text{Aceton}/\text{Ethanol}$  (90/9/1 (v/v)) gereinigt. Ausbeute 370 mg (50% d.Th.), Schmp.: 186°C (Zers.) (Ethanol). IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3260 (N—H), 1230 (P=O), 1020–1060 (P—O—C), 750 (C—H-Deform).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.4–7.4 (m, 8 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 3.8 (Quintett,  $J = 7$  Hz, 4 H, P—O— $\text{CH}_2$ —), 3.2 (m, 4 H, — $\text{CH}_2$ — $\text{CH}_2$ —Br), 1.15 (t,  $J = 7$  Hz, 6 H, — $\text{CH}_3$ ).  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrNO}_3\text{P}$  (424.3): Ber.: C, 53.79; H, 5.40; N, 3.32. Gef.: C, 53.81; H, 5.40; N, 3.32.

4-(9-Acridinyl)butylphosphonsäuremonobutylester **19**. 5 g (11.7 mmol) **15d** wurden in 100 ml 75%igem wäßrigem Methanol, 10%ig an NaOH, über Nacht unter Rückfluß gekocht. Der Abdampfrückstand wurde in 250 ml Wasser aufgenommen, mit Salzsäure neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Der  $\text{CHCl}_3$ -Auszug wurde verworfen. Die wäßrige Phase wurde bei pH 2 dreimal mit je 100 ml Chloroform ausgeschüttelt. Als Abdampfrückstand blieben 3 g eines schmutziggelben Öls zurück, das ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde. IR (Film) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (—OH), 1150 (P=O), 1000–1050 (P—O—C).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 9.8 (s, 2 H, —OH), 7.2–8.8 (m, 8 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 3.2–4.4 (m, 6 H, — $\text{CH}_2$ —, —O— $\text{CH}_2$ —), 0.7–2.4 (m, 11 H, — $\text{CH}_2$ —, — $\text{CH}_3$ )

4-(9-Acridinyl)butylphosphonsäurebutylesterchlorid **20**. Die Lösung aus 1 g (2.7 mmol) der Verbindung **19** und 5 ml Thionylchlorid in 5 ml Chloroform wurde 10 Minuten gerührt und anschließend Thionylchlorid und Chloroform im Vakuum abgezogen. Zu dem Rückstand gab man 10 ml trockenes Chloroform und 560 mg (2.7 mmol)  $\text{PCl}_5$  und rührte über Nacht. Als Abdampfrückstand wurde 1 g (87% d.Th.) eines gelben, stark hygroskopischen Pulvers erhalten.

4-(9-Acridinyl)butyl-phosphonsäure-butylester-*n*-butylamid **21**. 500 mg (1.17 mmol) des rohen Esterchlorids **20** wurden mit 2 ml *n*-Butylamin vereinigt. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde mit Wasser behandelt, mit Toluol extrahiert und der Rückstand umkristallisiert. Ausbeute 250 mg **21** (50% d.Th.), Schmp.: 96–97°C (Ether/Petrolether). IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3200 (N—H), 1200 (P=O), 1020 (P—O—C), 750 (C—H-Deform).  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$  (426.5): Ber.: C, 70.40; H, 8.27; N, 6.57. Gef.: C, 70.24; H, 8.25; N, 6.50.

4-(9-Acridinyl)butyl-phosphonsäure-butylesterfluorid **22**. Zu dem aus 1 g **19** bereiteten rohen Chlorid **20** wurden 2 g, KF, 50 mg 18-Krone-6 sowie 20 ml *feuchtes* Acetonitril (Wassergehalt 0.1–0.2%) gegeben. Nach zwei Stunden wurde schnell mit Essigester über eine kurze Säule mit Kieselgel filtriert. Der Abdampfrückstand wurde in 20 ml Toluol und 0.3 ml Triethylamin aufgenommen, von Ungelöstem abfiltriert und der Abdampfrückstand im Kugelrohr an der Quecksilberdiffusionspumpe destilliert. Ausbeute 20% d.Th. (bezogen auf **19**), Sdp.<sub>10</sub>-s: 195°C (Kugelrohr, leichte Zersetzung). IR (Film) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1275 (P=O), 1030 (P—O—C), 750 (C—H-Deform).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.2–8.4 (m, 8 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.2 (q,  $J = 7$  Hz, 4 H, —O— $\text{CH}_2$ —), 3.1–3.6 (m, 2 H, — $\text{CH}_2$ —), 1.6–2.2 (m, 11 H, — $\text{CH}_2$ —, — $\text{CH}_3$ ).  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FNO}_2\text{P}$  (373.4): Ber.: C, 67.55; H, 6.75; N, 3.75. Gef.: C, 66.90; H, 6.85; N, 3.80.

## DANK

Der Fraunhofer Gesellschaft danken wir für die Förderung unserer Untersuchungen.

## LITERATUR

108. Mitteil, L. Horner und H.-W. Flemming, *Phosphorus and Sulfur*, z.Z. im Druck.
- Auszug aus der Dissertation W. Hallenbach, Univ. Mainz, 1983.
- H. Zeiser und K. Ziegler, *Liebigs Ann. Chem.*, **485**, 174 (1931).
- E. Bergmann, O. Blum-Bergmann und A. v. Christiani, *Liebigs Ann. Chem.*, **483**, 80 (1930).
- O. Eisleb, *Medizin und Chemie Bd. III*, Bayer Leverkusen 1936, S. 41 ff.
- D. Redmore, *J. Org. Chem.*, **34**, 1420 (1969).
- A. Campbell, C. S. Franklin, E. N. Morgan und D. J. Tivey, *J. Chem. Soc.*, 1145 (1958).
- K. Akiba, K. Ishikawa und N. Inamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 2684 (1978).
- E. Hayashi, S. Ohsumi und T. Maeda, *Yakugaku Zasshi*, **79**, 697 (1959); c.f. *Chem. Abstr.*, **53**, 21947b (1959).
- L. Horner und O. H. Basedow, *Liebigs Ann. Chem.*, **612**, 108 (1958).

11. I. J. Borowitz, L. Gross, R. Rapp und G. J. Williams, *J. Org. Chem.*, **33**, 2013 (1968).
12. (a) F. W. Hoffmann und A. M. Reeves, *J. Org. Chem.*, **26**, 3040 (1961); (b) C. Demay, J. C. Elkaim und J. G. Riess, *Phosphorus*, **4**, 183 (1974).
13. L. Duhamel und J. C. Plaquevent, *J. Org. Chem.*, **44**, 3404 (1979).
14. L. I. Smith und J. A. Sprung, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1276 (1943).
15. F. Bohlmann, H. Bornowski und P. Herbst, *Chem. Ber.*, **93**, 1931 (1960).
16. R. Pummerer und M. Schönamsgruber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **72**, 1834 (1939).
17. K. Božičević und V. Prelog, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **72**, 1104 (1939).
18. K. Doebel und H. Spiegelberg, *Helv. Chim. Acta*, **39**, 283 (1956).
19. L. G. Boatright und E. F. Degering, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 5138 (1950).
20. M. M. Goodman und B. Loev, *Chem. Ind. (London)*, 2026 (1967).
21. N. Fisher, C. S. Franklin, E. N. Morgan und D. J. Tivey, *J. Chem. Soc.*, 1411 (1958).
22. E. Schnabel, *Liebigs Ann. Chem.*, **702**, 188 (1967).
23. M. Kahn, A. J. Mitra und W. C. Still, *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978).
24. G. Schrader in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), Bd. XII.2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964, S. 38.