

Neue 8-substituierte Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine als potentielle Adenosin-Rezeptor-Antagonisten



Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

vorgelegt von
Kerstin Brunhilde Bischoff

Kiel 2006

Referent:

Prof. Dr. D. Heber

Korreferent:

Prof. Dr. W. Hänsel

Tag der mündlichen Prüfung:

6., 13. und 18. Juli 2006

Zum Druck genehmigt:

19. Juli 2006

Prof. Dr. J. Grotemeyer
(Dekan)

Für meine Familie

1	EINLEITUNG	1
----------	-------------------	----------

1.1	ADENOSIN-REZEPTOREN	1
1.1.1	Adenosin	1
1.1.2	Purin-Rezeptoren	3
1.1.3	Adenosin-Rezeptoren: Signaltransduktion und Verteilung im Körper	4
1.1.3.1	Signaltransduktion	4
1.1.3.2	A ₁ -Adenosin-Rezeptor (A ₁ -AdoR)	5
1.1.3.3	A _{2A} -Adenosin-Rezeptor (A _{2A} -AdoR)	6
1.1.3.4	A _{2B} -Adenosin-Rezeptor (A _{2B} -AdoR)	7
1.1.3.5	A ₃ -Adenosin-Rezeptor (A ₃ -AdoR)	7
1.1.4	Struktur von Agonisten und Antagonisten	8
1.1.4.1	Allgemeines	8
1.1.4.2	A ₁ -AdoR-Agonisten	9
1.1.4.3	A ₁ -AdoR-Antagonisten	10
1.1.4.4	A _{2A} -AdoR-Agonisten	11
1.1.4.5	A _{2A} -AdoR-Antagonisten	13
1.1.4.6	A _{2B} -AdoR-Agonisten	14
1.1.4.7	A _{2B} -AdoR-Antagonisten	14
1.1.4.8	A ₃ -AdoR-Agonisten	15
1.1.4.9	A ₃ -AdoR-Antagonisten	16
1.1.5	Therapeutisches Potential	17
1.1.5.1	Zentrales Nervensystem – Morbus Parkinson	17
1.1.5.2	Herz-Kreislauf-System	19
1.1.5.3	Niere	19
1.1.5.4	Lunge	20
1.1.5.5	Weitere Indikationen	20

2	ZIELSETZUNG	21
----------	--------------------	-----------

2.1	ZIELSETZUNG	21
------------	--------------------	-----------

3	SYNTHESEN	23
----------	------------------	-----------

3.1	NOMENKLATUR DER PYRIDO[2,3-D]PYRIMIDINE	23
------------	--	-----------

3.2	SYNTHESEPLANUNG	23
3.2.1	Synthese von 5- und 6-substituierten 7-Aryl-1,3-dimethylpyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion-Derivaten	24
3.2.2	Synthese von 5-, 6-, 7- und 8-substituierten 1,3-Dimethylpyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion-Derivaten	24

3.3	SYNTHESE 6-SUBSTITUIERTER PYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-DERIVATE	25
3.3.1	6-Substituierte 7-Aryl-1,3-dimethylpyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dione	25
3.3.1.1	Synthese von 7-Aryl-1,3-dimethylpyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion-Derivaten	25
3.3.1.2	Synthese 6-substituierter 7-Arylpyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	26
3.3.1.3	Klassifizierung der Nebenprodukte	26
3.3.1.4	Isolierung der Zwischenstufe	28
3.4	UMSETZUNG MIT 6-SUBSTITUIERTEN URACILEN	29
3.4.1	6-Chlor-1,3-dimethyluracil	29
3.4.2	Synthese 6-substituierter 1,3-Dimethyluracile	30
3.5	SYNTHESE 7- UND 8-SUBSTITUIERTER PYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-6-CARBALDEHYDE	31
3.5.1	6-Substituierte 5-(3-Aryl-3-oxopropyl)-1,3-dimethyluracile	31
3.5.2	Reduktion zu 6-substituierten 5-(3-Hydroxy-3-phenyl-propyl)-1,3-dimethyluracil-Derivaten	33
3.5.3	Pyrano[2,3- <i>d</i>]pyrimidin	33
3.5.4	Umsetzung zu 7- und 8-substituierten Pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-6-carbaldehyden	35
3.6	3-OXO-3-(PYRIMIDIN-5-YL)PROPIONITRILE	37
3.6.1	6-Substituierte 3-Oxo-3-(pyrimidin-5-yl)propionitrile	37
3.6.2	8-Substituierte 7-Aminopyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	38
3.6.3	Bildung von 1,4-Dihydro-4-pyridon-Derivaten	39
3.7	SYNTHESE 8-SUBSTITUIERTER 6-CARBETHOXY-1,3-DIMETHYL-1,2,3,4,7,8-HEXAHYDROPYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-2,4,7-TRION-DERIVATE	42
3.8	SYNTHESE VON 5-HYDROXY-1,3-DIMETHYL-1,2,3,4,7,8-HEXAHYDRO-PYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-2,4,7-TRION-DERIVATEN	43
3.8.1	Synthese 6- und 8-substituierter 5-Hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydro-pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-trion-Derivate	43
3.8.2	Nebenprodukt	44
3.8.3	5-Chlor-6-formyl-1,3,8-trimethyl-1,2,3,4,7,8-hexa-hydro-pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-trion	46
3.8.4	Umsetzung mit Phosphorylchlorid	46
3.9	6-SUBSTITUIERTE BIS(1,3-DIMETHYL-2,4-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDRO-PYRIMIDIN-5-YL)METHAN-DERIVATE	48

3.9.1	Synthese 6-substituierter Bis(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)methan-Derivate	48
3.9.2	Unerwartetes Produkt: 6-Benzylidenamino-1,3,5-trimethyluracil	51
3.10	UMSETZUNGEN MIT 3-CHLORPROP-2-ENIMINIUMSALZEN	52
4	SPEKTROSKOPIE	55
4.1	SPEKTROSKOPISCHE METHODEN	55
4.1.1	Eindimensionale Methode: ^1H -NMR-Spektroskopie	55
4.1.2	Zweidimensionale Methode: ^1H , ^1H -korrelierte NMR-Spektroskopie (^1H , ^1H -COSY)	55
4.1.3	Zweidimensionale Methode: ^1H , ^1H -korrelierte NMR-Spektroskopie (^1H , ^1H -Long-Range-COSY)	55
4.1.4	Eindimensionale Methode: ^{13}C -NMR-Spektroskopie	55
4.1.5	Eindimensionale Methode: DEPT-135-Spektroskopie	56
4.1.6	Zweidimensionale Methode: ^{13}C , ^1H -korrelierte NMR-Spektroskopie (^{13}C , ^1H -COSY)	56
4.1.7	Zweidimensionale Methode: ^{13}C , ^1H -korrelierte NMR-Spektroskopie (^{13}C , ^1H -COLOC)	56
4.1.8	Zweidimensionale Methode: NOESY	57
4.1.9	Infrarot-Spektroskopie	57
4.2	STRUKTURAUFKLÄRUNG VON 1,3-DIMETHYL-6-(<i>N</i>-MORPHOLINOMETHYL)-7-(4-TOLYL)-1,2,3,4,5,6-HEXAHYDROPYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-2,4-DION (11)	57
4.2.1	^1H -NMR-Spektroskopie	58
4.2.2	^1H , ^1H -COSY	59
4.2.3	^{13}C -NMR- und DEPT-135-Spektroskopie	62
4.2.4	Zweidimensionale Methode: ^{13}C , ^1H -COSY	65
4.3	STRUKTURAUFKLÄRUNG VON 5-(3-HYDROXY-3-PHENYLPROPYL)-1,3-DIMETHYL-6-PROPYLAMINOURACIL (30A)	67
4.3.1	Eindimensionale ^1H -NMR-Spektroskopie	68
4.3.2	Zweidimensionale NMR-Spektroskopie: ^1H , ^1H -COSY	72
4.3.3	Eindimensionale ^{13}C -NMR-Spektroskopie	73
4.3.4	Zweidimensionale NMR-Spektroskopie: ^{13}C , ^1H -COSY	76
4.3.5	Zweidimensionale NMR-Spektroskopie: ^{13}C , ^1H -COLOC	77

4.4	STRUKTURAUFKLÄRUNG VON 1,3-DIMETHYL-7-PHENYL-2,3,4,5,6,7-HEXAHYDRO-1<i>H</i>-PYRANO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-2,4-DION (33)	81
4.4.1	¹ H- und ¹ H, ¹ H-COSY-NMR-Spektroskopie	81
4.4.2	¹³ C-NMR-Spektroskopie und DEPT-135-Experiment	89
4.5	ENONAMIN-ENOLIMIN-TAUTOMERIE	91
4.6	STRUKTURAUFKLÄRUNG VON 6-AMINO-2-BENZYLAMINO-1-METHYL-3-(<i>N</i>-METHYLCARBAMOYL)-1,4-DIHYDRO-4-PYRIDONEN 46B	93
4.6.1	Eindimensionale ¹ H-NMR-Spektroskopie	94
4.6.2	Zweidimensionale NMR-Spektroskopie: ¹ H, ¹ H-Long-Range-COSY	97
4.6.3	Eindimensionale ¹³ C-NMR-Spektroskopie	98
4.6.4	Zweidimensionale NMR-Spektroskopie: ¹³ C, ¹ H-COSY	101
4.6.5	Zweidimensionale NMR-Spektroskopie: ¹³ C, ¹ H-COLOC	102
4.6.6	Zweidimensionale NMR-Spektroskopie: ¹ H, ¹ H-NOESY	104
4.7	1,3-DIMETHYL-2,4-DIOXO-5-PHENYL-8-PROPYL-1,2,3,4-TETRAHYDRO-PYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDINIUMPERCHLORAT (72)	106
4.7.1	¹ H-NMR-Spektroskopie	106
4.7.2	NOESY	110
5	TESTUNGEN	112
5.1	PHYSIKOCHEMISCHE CHARAKTERISIERUNG: LIPOPHILIEBESTIMMUNG	112
5.1.1	Oktanolfilm-Methode	113
5.1.1.1	Ergebnisse der Oktanolfilm-Methode	113
5.1.1.2	Diskussion Oktanolfilm-Methode	114
5.1.2	Gradienten-Methode	115
5.1.2.1	Ergebnisse der Gradienten-Methode	115
5.1.2.2	Diskussion Gradienten-Methode	116
5.1.3	Diskussion	116
5.1.3.1	Oktanolfilm-Methode	117
5.1.3.2	Gradienten-Methode	118
5.1.3.3	Vergleich der Substanzklassen	119
5.1.4	Zusammenfassung	120
5.2	RADIOLIGANDBINDUNGSSTUDIEN	121
5.2.1	Testsysteme	121
5.2.2	Ergebnisse	123

6	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	124
<hr/>		
6.1	ZUSAMMENFASSUNG	124
6.2	AUSBLICK	130
7	EXPERIMENTELLER TEIL	134
<hr/>		
7.1	ALLGEMEINE HINWEISE	134
7.2	SYNTHESE 7-SUBSTITUIERTER 1,3-DIMETHYL-1,2,3,4,5,6-HEXAHYDRO-PYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-2,4-DIONE	136
7.2.1	1,3-Dimethyl-7-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (3a)	136
7.2.2	1,3-Dimethyl-7-(4-tolyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (3b)	137
7.2.3	7-(4-Bromphenyl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (3c)	137
7.3	SYNTHESE 7-SUBSTITUIERTER 1,3-DIMETHYL-1,2,3,4-TETRAHYDRO-PYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-2,4-DIONE	138
7.3.1	1,3-Dimethyl-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (4a)	138
7.3.2	1,3-Dimethyl-7-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (4b)	139
7.3.3	7-(4-Bromphenyl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (4c)	139
7.4	SYNTHESE 7-SUBSTITUIERTER 1,3-DIMETHYL-6-(<i>N,N</i>-DIMETHYLAMINOMETHYL)-1,2,3,4-TETRAHYDROPYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-2,4-DIONE	140
7.4.1	1,3-Dimethyl-6-(<i>N,N</i> -dimethylaminomethyl)-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (6a)	140
7.4.2	1,3-Dimethyl-6-(<i>N,N</i> -dimethylaminomethyl)-7-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (6b)	141
7.4.3	7-(4-Bromphenyl)-1,3-dimethyl-6-(<i>N,N</i> -dimethylaminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (6c)	142

7.5	SYNTHESE 7-SUBSTITUIERTER 1,3-DIMETHYL-6-(<i>N</i>-MORPHOLINO-METHYL)-1,2,3,4-TETRAHYDROPYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-2,4-DIONE	143
7.5.1	1,3-Dimethyl-6-(<i>N</i> -morpholinomethyl)-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]-pyrimidin-2,4-dion (7a)	144
7.5.2	1,3-Dimethyl-6-(<i>N</i> -morpholinomethyl)-7-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (7b)	145
7.5.3	7-(4-Bromphenyl)-1,3-dimethyl-6-(<i>N</i> -morpholino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (7c)	146
7.6	SYNTHESE 7-SUBSTITUIERTER 1,2-BIS(1,3-DIMETHYL-2,4-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROPYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-6-YL)ETHANE	147
7.6.1	1,2-Bis(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]-pyrimidin-6-yl)ethan (8a)	147
7.6.2	1,2-Bis(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-7-[4-tolyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]-pyrimidin-6-yl)ethan (8b)	148
7.6.3	1,2-Bis(7-[4-bromphenyl]-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-6-yl)ethan (8c)	149
7.7	1,3-DIMETHYL-6-(<i>N</i>-MORPHOLINOMETHYL)-7-(4-TOLYL)-1,2,3,4,5,6-HEXAHYDROPYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-2,4-DION (11)	150
7.8	6-CHLOR-1,3-DIMETHYLURACIL (13)	152
7.9	SYNTHESE 6-SUBSTITUIERTER 1,3-DIMETHYLURACILE	153
7.9.1	1,3-Dimethyl-6-methylaminouracil (1b)	153
7.9.2	6-Ethylamino-1,3-dimethyluracil (1c)	154
7.9.3	1,3-Dimethyl-6-propylaminouracil (1d)	155
7.9.4	6-Butylamino-1,3-dimethyluracil (1e)	156
7.9.5	6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil (1f)	157
7.9.6	1,3-Dimethyl-6-(1-phenylethylamino)uracil (1g)	158
7.9.7	6-Allylamino-1,3-dimethyluracil (1h)	159
7.9.8	1,3-Dimethyl-6-prop-2-ynylaminouracil (1i)	160
7.9.9	6-Anilino-1,3-dimethyluracil (1j)	161
7.9.10	1,3-Dimethyl-6-morpholin-4-yluracil (1k)	162
7.9.11	6-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-1,3-dimethyluracil (1l)	163
7.10	SYNTHESE 6-SUBSTITUIERTER 5-(3-ARYL-3-OXOPROPYL)-1,3-DIMETHYLURACILE	164
7.10.1	1,3-Dimethyl-6-methylamino-5-(3-oxo-3-phenylpropyl)uracil (17a)	164

7.10.2	5-[3-(4-Methoxyphenyl)-3-oxopropyl]-1,3-dimethyl-6-methylaminouracil (17b)	165
7.10.3	5-[3-(4-Bromphenyl)-3-oxopropyl]-1,3-dimethyl-6-methylaminouracil (17c)	166
7.10.4	1,3-Dimethyl-5-(3-oxo-3-phenylpropyl)-6-propylaminouracil (18a)	167
7.10.5	5-[3-(4-Methoxyphenyl)-3-oxopropyl]-1,3-dimethyl-6-propylaminouracil (18b)	169
7.10.6	5-[3-(4-Bromphenyl)-3-oxopropyl]-1,3-dimethyl-6-propylaminouracil (18c)	170
7.10.7	6-Benzyl-1,3-dimethyl-5-(3-oxo-3-phenylpropyl)uracil (19a)	171
7.10.8	6-Benzylamino-5-[3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropyl]-1,3-dimethyluracil (19b)	172
7.10.9	6-Benzylamino-5-[3-(4-bromphenyl)-3-oxopropyl]-1,3-dimethyluracil (19c)	174
7.10.10	6-Anilino-1,3-dimethyl-5-(3-oxo-3-phenylpropyl)uracil (20a)	175
7.10.11	6-Anilino-5-[3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropyl]-1,3-dimethyluracil (20b)	176
7.10.12	6-Anilino-5-[3-(4-bromphenyl)-3-oxo-propyl]-1,3-dimethyluracil (20c)	177
7.11 SYNTHESE 6-SUBSTITUIERTER 5-(3-ARYL-3-HYDROXYPROPYL)-1,3-DIMETHYLURACIL-DERIVATE		178
7.11.1	5-(3-Hydroxy-3-phenylpropyl)-1,3-dimethyl-6-methylaminouracil (29a)	179
7.11.2	5-(3-Hydroxy-3-phenylpropyl)-1,3-dimethyl-6-propylaminouracil (30a)	180
7.11.3	5-[3-(4-Bromphenyl)-3-hydroxypropyl]-1,3-dimethyl-6-propylaminouracil (30b)	182
7.12 1,3-DIMETHYL-7-PHENYL-2,3,4,5,6,7-HEXAHYDRO-1H-PYRANO-[2,3-D]PYRIMIDIN-2,4-DION (33)		183
7.13 SYNTHESE 8-SUBSTITUIERTER 7-ARYL-1,2,3,4,5,8-HEXAHYDRO-PYRIDO[2,3-D]PYRIMIDIN-6-CARBALDEHYDE		184
7.13.1	1,3,8-Trimethyl-2,4-dioxo-7-phenyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]-pyrimidin-6-carbaldehyd (36a)	184
7.13.2	7-(4-Bromphenyl)-1,3,8-trimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]-pyrimidin-6-carbaldehyd (36b)	185
7.13.3	1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-7-phenyl-8-propyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]-pyrimidin-6-carbaldehyd (37a)	186
7.13.4	7-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-8-propyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-6-carbaldehyd (37b)	187
7.13.5	7-(4-Bromphenyl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-8-propyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-6-carbaldehyd (37c)	189
7.13.6	8-Benzyl-7-(4-bromphenyl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-6-carbaldehyd (38c)	190

7.13.7	1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-7,8-diphenyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]-pyrimidin-6-carbaldehyd (39a)	191
7.14	7-(4-METHOXYPHENYL)-1,3-DIMETHYL-2,4-DIOXO-7-PHENYL-1,2,3,4,5,8-HEXAHYDROPYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN (43)	192
7.15	SYNTHESE 6-SUBSTITUIERTER 3-(1,3-DIMETHYL-2,4-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROPYRIMIDIN-5-YL)-3-OXOPROPIONITRILE	194
7.15.1	3-(1,3-Dimethyl-6-methylamino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-3-oxopropionitril (44a)	194
7.15.2	3-(6-Ethylamino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-3-oxopropionitril (44b)	195
7.15.3	3-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-6-propylamino-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-3-oxopropionitril (44c)	196
7.15.4	3-(6-Benzylamino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-3-oxopropionitril (44d)	197
7.15.5	3-[1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-6-(1-phenylethylamino)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl]-3-oxopropionitril (44e)	198
7.16	SYNTHESE 8-SUBSTITUIERTER 7-AMINO-1,3-DIMETHYL-1,2,3,4,5,8-HEXAHYDROPYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-2,4,5-TRIONE	199
7.16.1	7-Amino-1,3,8-trimethyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4,5-trion (45a)	199
7.16.2	7-Amino-1,3-dimethyl-8-propyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4,5-trion (45b)	200
7.17	SYNTHESE 2-SUBSTITUIERTER 6-AMINO-1-METHYL-3-(<i>N</i>-METHYL-CARBAMOYL)-1,4-DIHYDRO-4-PYRIDONE	202
7.17.1	6-Amino-1-methyl-2-methylamino-3-(<i>N</i> -methylcarbamoyl)-1,4-dihydro-4-pyridon (46a)	202
7.17.2	6-Amino-2-benzylamino-1-methyl-3-(<i>N</i> -methylcarbamoyl)-1,4-dihydro-4-pyridon (46b)	203
7.18	SYNTHESE 8-SUBSTITUIERTER 6-CARBETHOXY-1,3-DIMETHYL-1,2,3,4,7,8-HEXAHYDROPYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-2,4,7-TRIONE	205
7.18.1	6-Carbethoxy-1,3,8-trimethyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-trion (51a)	206
7.18.2	6-Carbethoxy-1,3-dimethyl-8-propyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-trion (51b)	207

7.19	SYNTHESE 6-, 8-DISUBSTITUIERTER 5-HYDROXY-1,3-DIMETHYL-1,2,3,4,7,8-HEXAHYDROPYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-2,4,7-TRIONE	208
7.19.1	8-Substituierte 5-Hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]-pyrimidin-2,4,7-trione	208
7.19.1.1	5-Hydroxy-1,3,8-trimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-trion (52a)	208
7.19.1.2	5-Hydroxy-1,3-dimethyl-8-propyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-trion (52b)	209
7.19.1.3	8-Benzyl-5-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-trion (52c)	210
7.19.2	5-Hydroxy-1,3,6,8-tetramethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-trion (53a)	211
7.19.3	5-Hydroxy-1,3,8-trimethyl-6-phenyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]-pyrimidin-2,4,7-trion (54a)	212
7.19.4	5-Hydroxy-1,3-dimethyl-6-phenyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-trion (56)	213
7.20	5-CHLOR-6-FORMYL-1,3,8-TRIMETHYL-1,2,3,4,7,8-HEXAHYDRO-PYRIDO[2,3-<i>D</i>]PYRIMIDIN-2,4,7-TRION (57)	215
7.21	5,7-DICHLOR-1,3,6-TRIMETHYL-1,2,3,4-TETRAHYDROPYRIDO-[2,3-<i>D</i>]-PYRIMIDIN-2,4-DION (59)	216
7.22	SYNTHESE 6-SUBSTITUIERTER BIS(1,3-DIMETHYL-2,4-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROPYRIMIDIN-5-YL)METHANE	217
7.22.1	Bis(1,3-dimethyl-6-methylamino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-methan (61a)	217
7.22.2	Bis(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-propylamino-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-methan (61b)	218
7.22.3	Bis(6-benzylamino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-methan (61c)	220
7.23	6-BENZYLIDENAMINO-1,3,5-TRIMETHYLURACIL (67)	221
7.24	UMSETZUNGEN 6-SUBSTITUIERTER 1,3-DIMETHYLURACILE MIT SUBSTITUIERTEN 3-CHLOR-3-PHENYL-PROP-2-EN-1-YLIDEN-DIMETHYLIMINIUMPERCHLORATEN	222
7.24.1	5-(3-Ethoxy-3-phenylprop-2-enyliden)-1,3-dimethyl-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrimidin-2,4,6-trion (71a)	222

7.24.2	5-[3-(4-Bromphenyl)-3-ethoxyprop-2-enyliden]-1,3-dimethyl-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> - pyrimidin-2,4,6-trion (71b)	223
7.24.3	1,3-Dimethyl-2,3-dioxo-5-phenyl-8-propyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]- pyrimidiniumperchlorat (72)	224

8 LITERATURVERZEICHNIS **226**

Abkürzungsverzeichnis

Danksagung

Lebenslauf

1 EINLEITUNG

1.1 Adenosin-Rezeptoren

1.1.1 Adenosin

Adenosin gehört zu der Gruppe der Nucleoside. Es besteht aus der Purinbase Adenin (6-Aminopurin), die mit dem C-1'-Atom des Zuckers β -D-Ribose *N*-glykosidisch verknüpft ist (Abb. 1.1).

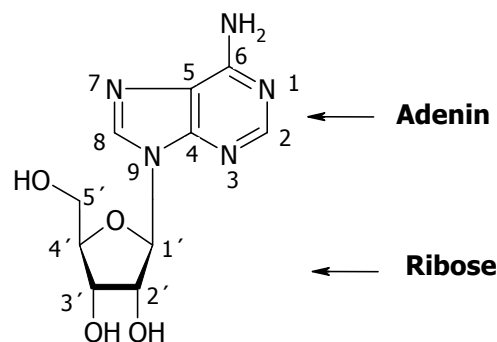


Abb. 1.1: Strukturformel von Adenosin.

Die Base Adenin wird durch die Nahrung von außen zugeführt, vom Körper selbst unter hohem Energieaufwand *de novo* synthetisiert oder über den *Salvage Pathway* wiederverwertet [KARLSON *ET AL.*, 1994]. Der Abbau im Körper erfolgt enzymatisch über das Hypoxanthin zur Harnsäure, die dann renal ausgeschieden wird.

Adenosin ist ubiquitär im Körper vorhanden. Mit geringen strukturellen Veränderungen übt es die unterschiedlichsten Funktionen in biologischen Systemen aus. So erhält man z.B. durch die Veresterung des Adenosins an der 5'-Position der Ribose mit Phosphorsäure in Abhängigkeit von der Anzahl der Phosphatreste Adenosinmonophosphat (AMP), Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosintriphosphat (ATP). ATP ist ein universeller Energiespeicher und -überträger in den Zellen und somit Energielieferant z.B. für Biosynthesen oder Transportvorgänge [KARLSON *ET AL.*, 1994]. Das Nucleotid 2'-Desoxyadenosin-5'-monophosphat (dAMP) ist die in 2'-Position desoxygenierte Form des AMP und eines der vier Nucleotide, mit denen in der Desoxyribonucleinsäure (DNA) die Erbinformationen kodiert werden. Cyclisches AMP (cAMP), das durch das Enzym Adenylatcyclase (AC) aus ATP gebildet wird, ist als *second messenger* Molekül ein wichtiger Bestandteil der Signaltransduktionsketten in Zellen. Adenin ist unter anderem ein Bestandteil von verschiedenen Coenzymen wie z.B. NAD⁺ und Coenzym A [KARLSON *ET AL.*, 1994].

Adenosin kommt sowohl intra- als auch extrazellulär vor. Die intrazelluläre Bildung von Adenosin erfolgt unter physiologischen Bedingungen vor allem durch Hydrolyse von *S*-Adenosylhomocystein (SAH) durch SAH-Hydrolasen [LATINI, PEDATA, 2001]. Die Bildung aus AMP durch Dephosphorylierung mittels cytosolischer 5'-Nucleotidasen spielt eine untergeordnete Rolle, da AMP unter normalen Bedingungen über Inosinmonophosphat (IMP) zu Inosin metabolisiert wird [DEUSSEN, 2000; FREDHOLM *ET AL.*, 2001; LATINI, PEDATA, 2001]. Bei hypoxischen Zuständen erfolgt der Abbau überwiegend durch 5'-Nucleotidasen [MÜLLER, SCIOR, 1993].

Die extrazelluläre Bildung von Adenosin unter physiologischen Bedingungen ist zu einem Teil abhängig von der Menge des vesikulär ausgeschütteten ATP. Über eine Kette von membranständigen Ektoenzymen (Ekto-Nucleotidasen, Ekto-Phosphodiesterasen, Apyrasen) werden fast alle extrazellulär vorliegenden Nucleotide (ATP, ADP, AMP, cAMP, Di-Adenosin-Polyphosphate) sehr effizient zu Adenosin metabolisiert [ZIMMERMANN, 2000].

Adenosin kann bei Bedarf in die Zellen hinein oder aus ihnen hinaus transportiert werden. Spezifische Nucleosidtransporter transportieren durch erleichterte Diffusion dem Konzentrationsgefälle folgend Adenosin über die Zellmembranen in beide Richtungen. In einigen Geweben (z.B. Gehirn, Niere) kommen besondere Nucleosidtransporter vor, die zur Aufrechterhaltung von hohen Adenosinkonzentrationen unter Ausnutzung des transmembranären Natriumgradienten Adenosin gegen den Konzentrationsgradienten in die Zelle pumpen [FREDHOLM *ET AL.*, 2001; LATINI, PEDATA, 2001].

Innerhalb des Zytoplasmas und an der Zelloberfläche wird Adenosin schnell durch Adenosindesaminasen zu Inosin desaminiert (wichtig bei hohen Konzentrationen von Adenosin wie bei hypoxischen Bedingungen, Ischämie) oder durch Phosphorylierung mittels Adenosinkinasen zu AMP entfernt [FREDHOLM *ET AL.*, 2001; LATINI, PEDATA, 2001; MÜLLER, SCIOR 1993].

Zusammenfassend kann man sagen, dass Adenosin im Gegensatz zu anderen endogenen Neurotransmittern (Adrenalin, Dopamin) sehr schnell entfernt und somit nicht als Agonist gegeben werden kann. Die Halbwertszeit im Blut beträgt etwa eine Sekunde [FREDHOLM *ET AL.*, 1994]. Das einzige Indikationsgebiet liegt in der intravenösen Gabe als Notfallmedikament bei paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien [MUTSCHLER *ET AL.*, 2001].

1.1.2 Purin-Rezeptoren

Adenosin kann als extrazellulärer, endogener Neurotransmitter an spezifische membranständige Rezeptoren binden und eine Vielzahl von biologischen Funktionen ausüben [ILLES *ET AL.*, 2000; RALEVIC, BURNSTOCK, 1998]. Diese Rezeptoren gehören zu der Familie der Purin-Rezeptoren, welche noch weiter in die P1- oder Adenosin-Rezeptoren und P2-Rezeptoren unterteilt werden (Tab. 1.1) [FREDHOLM *ET AL.*, 1994].

Die P2-Rezeptoren untergliedern sich weiter in Liganden-gesteuerte Ionenkanäle (P2X-Rezeptoren) und G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (P2Y-Rezeptoren). Die natürlichen Liganden sind unter anderem ATP, ADP und Adenindinucleotide; in der Literatur wird auch die Bezeichnung der Nucleotid-Rezeptoren verwendet [RALEVIC, BURNSTOCK, 1998; FREDHOLM *ET AL.*, 1994].

Tab. 1.1: Übersicht über Purin-Rezeptoren.

Rezeptorfamilie	Purin-Rezeptoren		
Rezeptorklasse	P1- oder Adenosin-Rezeptoren (Nucleosid-Rezeptor)	P2-Rezeptoren (Nucleotid-Rezeptoren)	
natürliche Liganden	Adenosin	ATP, ADP, UTP, UDP, Adenindinucleotide	
Untergruppe	-	P2X	P2Y
Typ	G-Protein-gekoppelt	Ligand-gesteuerter Ionenkanal, nichtselektive Pore	G-Protein-gekoppelt
Subtypen	A ₁ , A _{2A} , A _{2B} , A ₃	P2X ₁₋₇	P2Y _{1,2,4,6,11-14}

Bei den P1-Rezeptoren oder Adenosin-Rezeptoren spielt als natürlicher Ligand nur Adenosin eine Rolle. Es sind bis dato vier verschiedene Adenosin-Rezeptoren (A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃) bekannt und von verschiedenen Spezies geklont worden [RALEVIC, BURNSTOCK, 1998; JACOBSON, GAO, 2006].

Die A₁- und A_{2A}-Adenosin-Rezeptoren besitzen eine hohe Affinität für Adenosin, während die A_{2B}- und die A₃-Adenosin-Rezeptoren eine relativ gesehen geringe Affinität aufweisen [MÜLLER, SCIOR, 1993].

1.1.3 Adenosin-Rezeptoren: Signaltransduktion und Verteilung im Körper

1.1.3.1 Signaltransduktion

Die Signalfortleitung erfolgt bei den Adenosin-Rezeptoren (AdoR) ausschließlich über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die sich in sieben transmembranären α -Helices durch die Zellmembran winden und dabei drei intrazelluläre und drei extrazelluläre Schleifen bilden. Das namensgebende G-Protein (Guanin-Nucleotid-bindendes Protein) interagiert mit der dritten intrazellulären Schleife des Rezeptors [MUTSCHLER *ET AL.*, 2001] und stellt im inaktiven Zustand ein Heterotrimer aus einer α - und einer fest miteinander verbundenen $\beta\gamma$ -Untereinheit dar.

Die α -Untereinheit, die im inaktiven Zustand ein Molekül GDP (Guanosindiphosphat) bindet, ist zunächst fest mit der $\beta\gamma$ -Untereinheit verbunden, die das G-Protein in der Zellmembran verankert. Bindet der endogene Ligand an den Rezeptor, kommt es zu einer Konformationsänderung des Rezeptors und das GDP der α -Untereinheit wird durch GTP (Guanosintriphosphat) ersetzt. Durch die Bindung von GTP verändert sich die Konformation der α -Untereinheit und die α - und die $\beta\gamma$ -Untereinheiten dissoziieren [HAMM, 1998]. Insbesondere die α -Untereinheit nimmt Kontakt mit einem Effektorsystem auf, aber auch das fest miteinander verknüpfte $\beta\gamma$ -Dimer kann eine Signalkaskade auslösen [FREDHOLM *ET AL.*, 1994; MORRIS, MALBON, 1999]. Die α -Untereinheit hat die Funktion eines GTP-spaltenden Enzyms und nach einer gewissen Zeit wird GTP zu GDP hydrolysiert. Die α -Untereinheit ändert seine Konformation und assoziiert wieder mit dem $\beta\gamma$ -Dimer [HAMM, 1998; MUTSCHLER *ET AL.*, 2001].

Entsprechend den assoziierten Effektorsystemen werden die G-Proteine allgemein in vier Gruppen (G_s , G_i , G_q und $G_{12/13}$) eingeteilt, wobei die α -Untereinheit ausschlaggebend für diese Einteilung ist (Tab. 1.2) [MORRIS, MALBON, 1999].

Tab. 1.2: Allgemeine Einteilung der G-Proteine.

Gruppe	G_s	G_i	G_q	$G_{12/13}$
Effektorsystem	Stimulierung der Adenylatcyclase (AC)	Inhibition der Adenylatcyclase (AC)	Aktivierung der Phospholipase C (PLC)	Einfluss auf Ionenkanäle, z.B. Cl^-
α-Untereinheit	$G\alpha_s, G\alpha_{olf}$	$G\alpha_i, G\alpha_o, G\alpha_t, G\alpha_z$	$G\alpha_{11}, G\alpha_{14}, G\alpha_{15}, G\alpha_{16}, G\alpha_q$	$G\alpha_{12}, G\alpha_{13}$

Die A₁- und A₃-Adenosin-Rezeptoren sind mit inhibierenden G-Proteinen (G_i) gekoppelt, die A_{2A}- und A_{2B}-Adenosin-Rezeptoren mit stimulierenden G-Proteinen (G_s) (Tab. 1.3) [RALEVIC, BURNSTOCK, 1998].

Tab. 1.3: Übersicht über die mit den einzelnen Adenosin-Rezeptoren gekoppelten G-Proteine.

Adenosin-Rezeptor-Subtyp	A ₁	A _{2A}	A _{2B}	A ₃
G-Protein (α-Untereinheiten)	G _i (G _{α1-3}), G _o (G _{αo1})	G _s (G _{αs} , G _{αolf})	G _s , G _q	G _i , G _q
Effekt	↓cAMP, ↑IP ₃ , ↑K ⁺ , ↓Ca ²⁺	↑cAMP	↑cAMP, ↑IP ₃	↓cAMP, ↑IP ₃

Die Verteilung der A₁- und A_{2A}-Adenosin-Rezeptoren im Körper kann über den Proteinlevel bestimmt werden, während in vielen Geweben die Anwesenheit von A_{2B}- und A₃-Adenosin-Rezeptoren auf die nachgewiesene messenger Ribonucleinsäure (mRNA) zurückgeführt wird [KLOTZ, 2000].

1.1.3.2 A₁-Adenosin-Rezeptor (A₁-AdoR)

Der A₁-Ado-Rezeptor kommt überwiegend im Gehirn vor und dort insbesondere in der Hirnrinde, im Hippocampus, Stammhirn und Cerebellum [RALEVIC, BURNSTOCK, 1998]. In der Peripherie befindet er sich in einer geringeren Dichte, dort unter anderem an den Vorhöfen, der Niere, dem Fettgewebe und der Blase [FREDHOLM *ET AL.*, 2001].

Der A₁-Ado-Rezeptor ist mit G_i- oder G_o-Proteinen gekoppelt [WISE *ET AL.*, 1999]. Er vermittelt eine Hemmung der Adenylatcyclase, wodurch es zu einer Hemmung der Bildung des *second messenger*-Moleküls cAMP kommt. Über diesen Weg wird Einfluss auf die Aktivität der cAMP-abhängigen Proteinkinase A genommen, welche wiederum für die Phosphorylierung verschiedener Proteine verantwortlich ist. Dieser Weg ist für eine Vielzahl von Geweben, wie z.B. Gehirn, Fettgewebe und Hoden zutreffend [RALEVIC, BURNSTOCK, 1998].

Über die βγ-Untereinheit des G_i-Proteins kann eine Zunahme der Aktivität der Phospholipase C bewirkt werden [JACOBSON, GAO, 2006]. Durch das gebildete Inositol-1,4,5-triphosphat wird aus den intrazellulären Speichern Calcium freigesetzt, wodurch unter anderem die Vasokonstriktion in den zuführenden Nierenarteriolen zu erklären ist [HANSEN *ET AL.*, 2003].

In Herzmuskelzellen und Neuronen werden Kaliumkanäle aktiviert. Vor allem in den Neuronen kann so das Membranpotential stabilisiert und durch die Hyperpolarisation die neuronale Erregbarkeit vermindert und die Frequenz der Aktionspotentiale durch Erhöhung der Leitfähigkeit für Kalium reduziert werden [RALEVIC, BURNSTOCK, 1998]. Die im supraventrikulären Herzgewebe liegenden A_1 -AdoR sind verantwortlich für den bradykarden Effekt von Adenosin [FREDHOLM *ET AL.*, 2001].

Calciumkanäle vom Q-, P- und N-Typ werden gehemmt [RALEVIC, BURNSTOCK, 1998; FREDHOLM *ET AL.*, 2001]. Durch die Aktivierung präsynaptischer A_1 -Ado-Rezeptoren kann über die Verminderung der Calciumströme die Ausschüttung von Neurotransmittern reduziert werden [RALEVIC, BURNSTOCK, 1998; CIRUELA *ET AL.*, 2006].

Im Bereich der striatopallidalen GABAergen Neurone (GABA = γ -Aminobuttersäure) treten die Rezeptoren sowohl als Homomere als auch als heteromere Rezeptorkomplexe mit D_1 -Dopamin-Rezeptoren auf [AGNATI *ET AL.*, 2003].

1.1.3.3 A_{2A} -Adenosin-Rezeptor (A_{2A} -AdoR)

Die Verteilung des A_{2A} -Ado-Rezeptors im Körper umfasst insbesondere das Gehirn, das Immungewebe (Milz, Thymus, Lymphozyten, Granulozyten, Monozyten), die Blutplättchen und die Gefäßmuskulatur [OKUSA, 2002]. In hoher Dichte befindet er sich im zentralen Nervensystem (ZNS) in der dopaminreichen Region der striatopallidalen GABAergen Neurone und dort im Putamen, Nucleus caudatus, Nucleus accumbens und Tuberculum olfaktorium [RALEVIC, BURNSTOCK, 1998; FREDHOLM *ET AL.*, 2001].

Die Signalkaskade des A_{2A} -Ado-Rezeptors erfolgt über eine G_s -Protein-vermittelte Aktivierung der AC und Zunahme des intrazellulären cAMP [RALEVIC, BURNSTOCK, 1998]. Die α -Untereinheiten G_{α_s} sind in der Peripherie weit verbreitet, während in den dopaminreichen Regionen fast ausschließlich ein G-Protein mit der $G_{\alpha_{olf}}$ -Untereinheit nachgewiesen wurde [KULL *ET AL.*, 2000].

Durch die Aktivierung präsynaptischer A_{2A} -Ado-Rezeptoren kann die Ausschüttung von Neurotransmittern gesteigert werden [CIRUELA *ET AL.*, 2006].

Durch eine Coexpression der hemmenden A_1 - und der stimulierenden A_{2A} -Ado-Rezeptoren als Heteromere an den Nervenendigungen der gleichen striatalen glutamergen Neurone ist eine Feinmodulation der Neurotransmitter-Freisetzung möglich [CIRUELA *ET AL.*, 2006].

Im ZNS im Bereich der striatopallidalen GABAergen Neurone wurden intramembranäre antagonistische Rezeptor-Rezeptor-Wechselwirkungen gefunden, an denen A_{2A} -

Ado-Rezeptoren und der D₂-Dopamin-Rezeptoren beteiligt sind [AGNATI *ET AL.*, 2003]. Die beiden Rezeptoren können einzeln als Homomere oder zusammen als Heterodimere vorkommen. Die Bindung eines A_{2A}-Agonisten bewirkt eine Konformationsänderung der Bindungstasche des D₂-Dopaminrezeptors und wirkt der durch den D₂-Rezeptor G_i-Protein-gekoppelten Abnahme der AC-Aktivität entgegen [FUXE *ET AL.*, 2003]. Diese antagonistische Wirkung des A_{2A}-Ado-Rezeptors auf den D₂-Dopamin-Rezeptor spielt im Bereich der Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung des Morbus Parkinson eine wichtige Rolle (vergleiche Kapitel 1.1.5.1) [AGNATI *ET AL.*, 2003].

1.1.3.4 A_{2B}-Adenosin-Rezeptor (A_{2B}-AdoR)

Der A_{2B}-Ado-Rezeptor kommt ubiquitär im Körper vor, überwiegend im Gastrointestinal-Trakt [FREDHOLM *ET AL.*, 1994] und dort am Blinddarm, Dickdarm und der Blase vor [RALEVIC, BURNSTOCK, 1997]. Weiterhin wurde er in Mastzellen gefunden. Dort ist er für die Adenosin-vermittelte Degranulation verantwortlich [AUCHAMPACH *ET AL.*, 1997].

Der A_{2B}-Ado-Rezeptor ist via G_s-Protein mit der AC und über das G_q-Protein mit der Phospholipase C gekoppelt [FEOKTISTOV, BIAGGIONI, 1997]. Durch den Anstieg des Inositol-1,4,5-triphosphats kommt es insbesondere in menschlichen Mastzellen zu einer Mobilisierung von Calcium aus intrazellulären Speichern. Der Rezeptor kann auch direkt Calciumkanäle modulieren [RALEVIC, BURNSTOCK, 1998].

1.1.3.5 A₃-Adenosin-Rezeptor (A₃-AdoR)

Beim Menschen befindet sich die höchste Dichte an A₃-Ado-Rezeptoren in der Lunge, der Leber, der Niere und am Herzen sowie in den Zellen des Immunsystems [BARALDI *ET AL.*, 2002; FREDHOLM *ET AL.*, 2001; RALEVIC, BURNSTOCK, 1998].

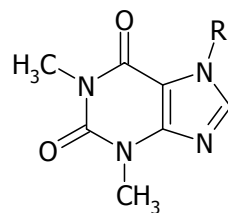
Der A₃-Ado-Rezeptor wirkt über das G_i-Protein hemmend auf die Adenylatcyclase. Durch die Kopplung mit G_q-Proteinen wird die Aktivität der Phospholipase C gesteigert [RALEVIC, BURNSTOCK, 1998]. Die Calciummobilisierung wird gesteigert.

1.1.4 Struktur von Agonisten und Antagonisten

1.1.4.1 Allgemeines

Durch die Veränderung der Struktur des Nucleosids Adenosin selbst konnten neue Adenosin-Agonisten erhalten und die Struktur-Wirkungsbeziehung von Adenosin an seinen Rezeptoren untersucht werden. Viele der entwickelten Verbindungen zeigen Modifikationen an der N^6 - oder der 2-Position des Adenin-Restes sowie der 3'-, 4'- und 5'-Position der Ribose [MÜLLER, SCIOR, 1993; KLOTZ, 2000].

Die Methylxanthine Coffein und Theophyllin sind bekannte unselektive Adenosin-Rezeptor-Antagonisten [FREDHOLM *ET AL.*, 1999] (Abb. 1.2). Durch Strukturveränderungen ausgehend von dieser Purinstruktur konnte eine Reihe von Derivaten, die sogenannten "Xanthine", erhalten werden, die an den verschiedenen Adenosin-Rezeptoren mit einer unterschiedlichen Selektivität antagonistisch wirken. Aber auch Verbindungen, die eine zur Xanthin-Struktur grundlegend andere Konstitution zeigen, erwiesen sich als potente und selektive Antagonisten. Sie bilden die Gruppe der sogenannten "Nicht-Xanthine".



Theophyllin: R = H

Coffein: R = CH₃

Abb. 1.2: Struktur der Xanthin-Derivate Coffein und Theophyllin.

Ein Voll-Agonist besitzt eine ebenso hohe Affinität und intrinsische Aktivität wie der endogene Agonist. Besitzt eine Verbindung eine geringere Effektivität nach der Bindung an den Rezeptor im Verhältnis zu dem physiologischen Agonisten, wird diese Substanz auch partieller Agonist genannt.

Ein kompetitiver Antagonist besitzt ebenso wie ein Agonist eine Affinität zu dem Rezeptor, kann aber durch diese Anlagerung keinen Effekt auslösen. Durch Erhöhung der Konzentration des Agonisten kann der kompetitive Antagonist aus der Bindung verdrängt und die Blockade des Rezeptors rückgängig gemacht werden. Ein partieller Antagonist besitzt im Verhältnis zu einem kompetitiven Antagonisten nur eine verminderte Blockadewirkung.

Lagert sich eine Verbindung nicht an dieselbe Stelle wie ein Agonist kann eine allosterische Modulation hervorgerufen werden, die sowohl eine Aktivierung als auch eine Hemmung des Rezeptors zur Folge haben kann.

1.1.4.2 A₁-AdoR-Agonisten

Durch Einführung von Cycloalkyl- oder Phenylalkylresten in die N⁶-Position des Adenosins kann eine hohe Selektivität für den A₁-Adenosin-Rezeptor gegenüber den übrigen Subtypen erreicht werden. Abb. 1.3 zeigt die nach MÜLLER [2000] allgemein gültige Formel für A₁-AdoR-Agonisten mit den Strukturabwandlungen am Molekül des Adenosins.

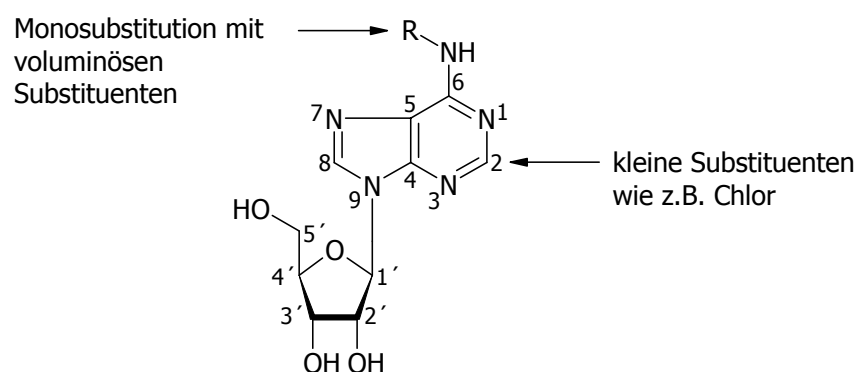


Abb. 1.3: Allgemein gültige Formel von A₁-selektiven AdoR-Agonisten (modifiziert nach MÜLLER, 2000).

Als Beispiele sind in Abb. 1.4 die Agonisten CPA (N⁶-Cyclopentyladenosin), PIA (N⁶-2-Phenylisopropyladenosin) und S(-)-ENBA aufgeführt [MÜLLER, 2000; JACOBSON, GAO, 2006]. Die Einführung eines Chloratoms in die 2-Position führte zu dem selektiven Chorderivat CCPA (2-Chlor-N⁶-cyclopentyladenosin) (Abb. 1.4) [MÜLLER, 2000; Klotz, 2000]. Durch eine Modifikation des Riboserestes geht die A₁-Selektivität verloren. NECA (5'-N-Ethylcarboxyamidoadenosin) besitzt eine N-Ethylcarboxamido-Gruppierung an der 5'-Position und stellt den Prototyp eines unselektiven Agonisten dar (Abb. 1.4) [MÜLLER, 2000].

HEITMAN *ET AL.* beschreiben 2006, dass das Pyridin-3,5-dicarbonitril-Derivat LUF5831 (Abb. 1.4) als Partial-Agonist an den A₁-Ado-Rezeptor bindet. Dieser Befund ist überraschend, da allgemein gültig angenommen wurde, dass ein Riboserest die Voraussetzung für die Bindung an diesen Rezeptoren bildet [MÜLLER, 2000]. LUF5831 besitzt jedoch weder eine Riboseeinheit, noch eine von Adenosin abgeleitete Struktur und zeigt dennoch eine intrinsische Aktivität am A₁-Ado-Rezeptor.

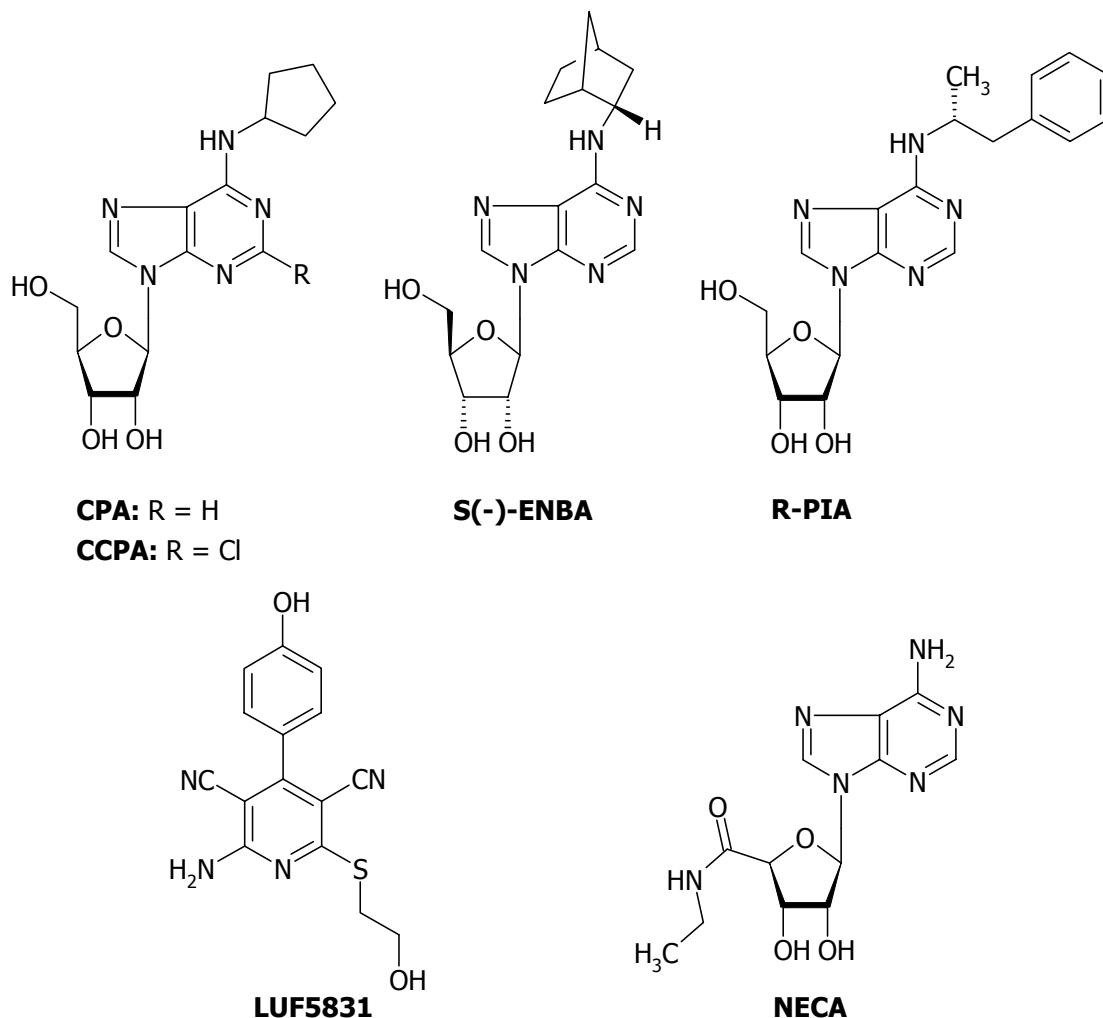


Abb. 1.4: Strukturformeln der selektiven A₁-AdoR-Agonisten CPA, CCPA, S(-)-ENBA, R-PIA, des Partial-Agonisten LUF5831 und des nicht selektiven Agonisten NECA.

1.1.4.3 A₁-AdoR-Antagonisten

Ausgehend von der Grundstruktur des Theophyllins wurde viele Xanthin-Derivate als selektive und potente A₁-AdoR-Antagonisten entwickelt. In die 8-Position wurden Aryl- und Cycloalkyl-Substituenten eingeführt. Durch das Ersetzen der Methylreste in Position 1 und 3 durch Propylreste wird eine höhere Selektivität und Hemmwirkung erzielt. Die freie NH-Funktion in 7-Position ist wichtig als Wasserstoffbrücken-Donator für die Bindung zum A₁-Ado-Rezeptor [MÜLLER, STEIN, 1996; MÜLLER, 1997]. Die beschriebenen Merkmale treffen auf die Struktur von DPCPX (8-Cyclopentyl-1,3-dipropylxanthin) zu (Abb. 1.5). Ein weiteres Beispiel für ein Xanthin als A₁-AdoR-Antagonist bildet die in Abb. 1.5 dargestellte Verbindung BG 9719 (CVT-124) [WILCOX ET AL., 1999].

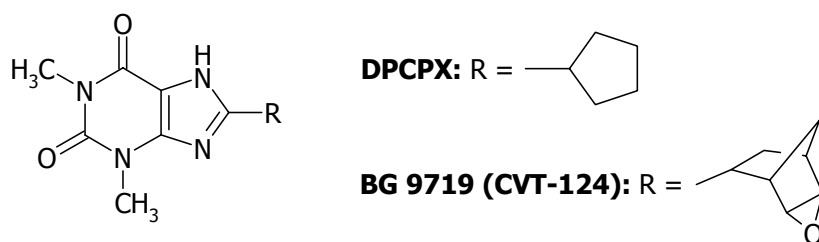


Abb. 1.5: Strukturformeln der Xanthin-Derivate DPCPX und BG 9719 (CVT-124).

Aus der Gruppe der Nicht-Xanthin-Derivate zeigen N-0861 und WRC-0571 als Adenin-Analoga sowie FK 453 und FR194921 aus der Gruppe der Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (chemisch richtig Pyrazolo[2,3-*a*]pyridine) eine hohe Selektivität zum A₁-Adenosin-Rezeptor (Abb. 1.6) [JACOBSON, GAO, 2006].

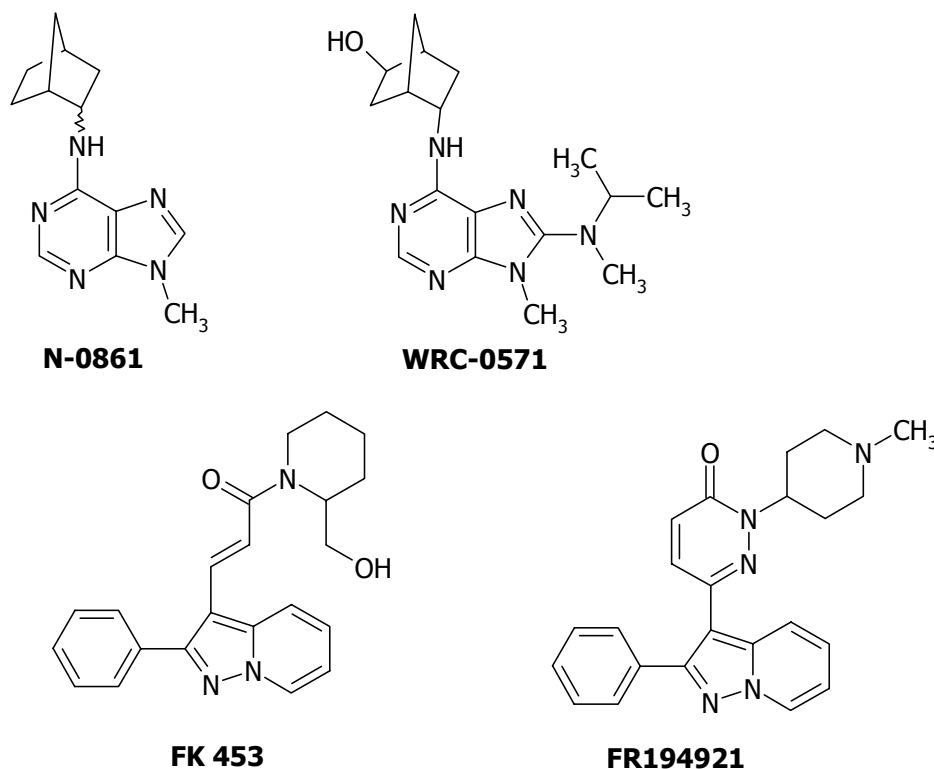


Abb. 1.6: Strukturformeln der Nicht-Xanthin-Derivate.

1.1.4.4 A_{2A}-AdoR-Agonisten

Ausgehend von Adenosin führt die Substitution der 2-Position des Adenins mit voluminösen Resten und die Einführung kleiner *N*-Alkylcarboxamidofunktionen an der 5'-Position des Riboseteils zu selektiven A_{2A}-Agonisten. Die Aminogruppe in 6-Position sollte unsubstituiert bleiben [MÜLLER, 2000] (Abb. 1.7).

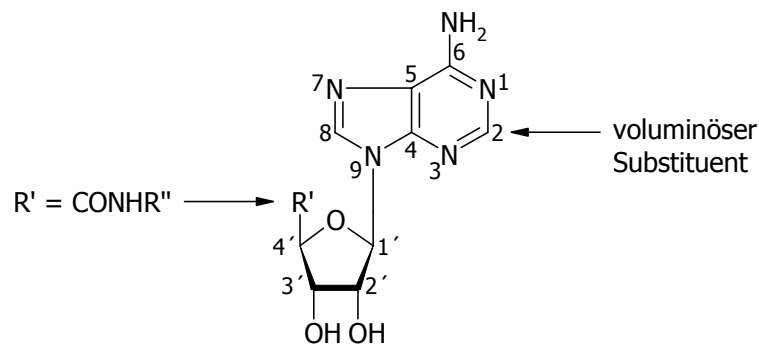


Abb. 1.7: Allgemein gültige Formel von A_{2A} -selektiven AdoR-Agonisten (modifiziert nach MÜLLER, 2000).

Die Standardverbindung CGS21680 (4-[(*N*-Ethyl-5'-carbamoyladenos-2-yl)aminoethyl]phenylpropionsäure) (Abb. 1.8) ist aus der unselektiven Verbindung NECA entwickelt worden (vergleiche Kapitel 1.1.4.2). Weitere Beispiele sind die Verbindungen Binodenoson und Regadenoson (Abb. 1.8) [JACOBSON, GAO, 2006].

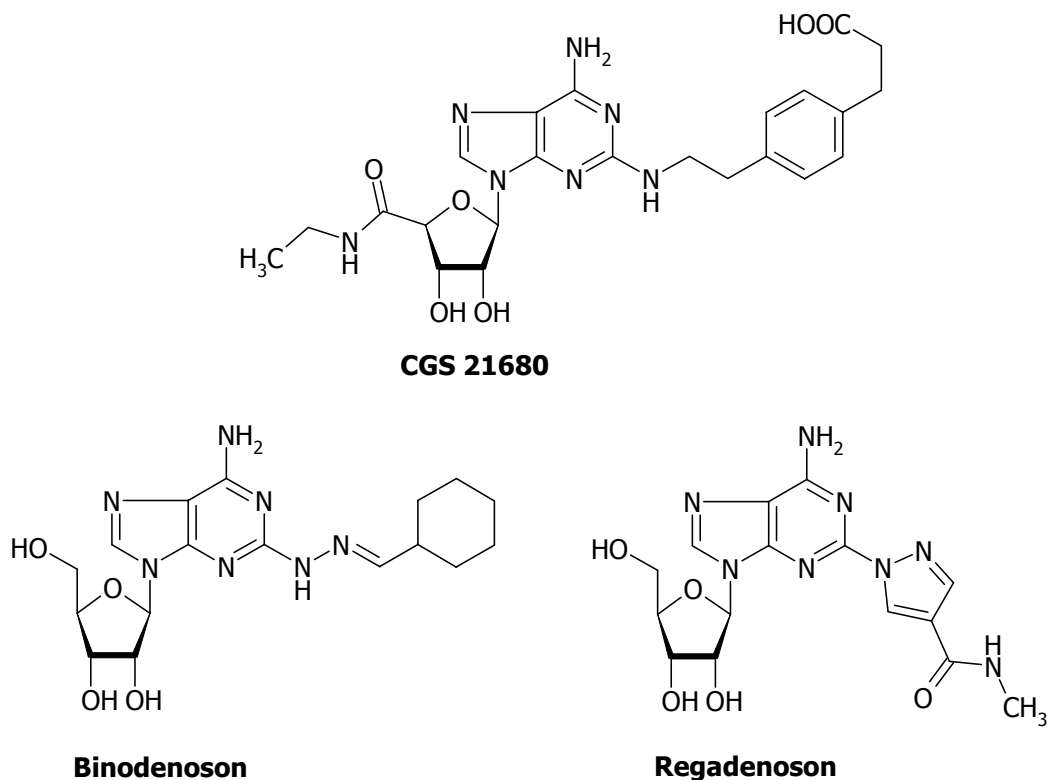


Abb. 1.8: Strukturformeln der selektiven A_{2A} -AdoR-Agonisten CGS 21680, Binodenoson und Regadenoson.

1.1.4.5 A_{2A}-AdoR-Antagonisten

Es sind viele potente und A_{2A}-selektive Adenosin-Rezeptor-Antagonisten in der Literatur beschrieben worden. Ausgehend von Theophyllin wurde die Gruppe der 8-Styryl-Xanthine entwickelt, die eine gute Selektivität gegenüber dem A₁- und A₃-Adenosin-Rezeptor aufweisen [MÜLLER, STEIN, 1996]. Bei der hoch potenten und selektiven Verbindung KW6002 wurden die Methylgruppe in 1- und 3-Position durch Ethylreste ersetzt (Abb. 1.9). Ebenso erwies sich ein Propargylrest in 1-Position als Vorteil. MSX-2 zeigt eine hohe Affinität und Potenz an den A_{2A}-AdoR (Abb. 1.9) [SAUER *ET AL.*, 2000].

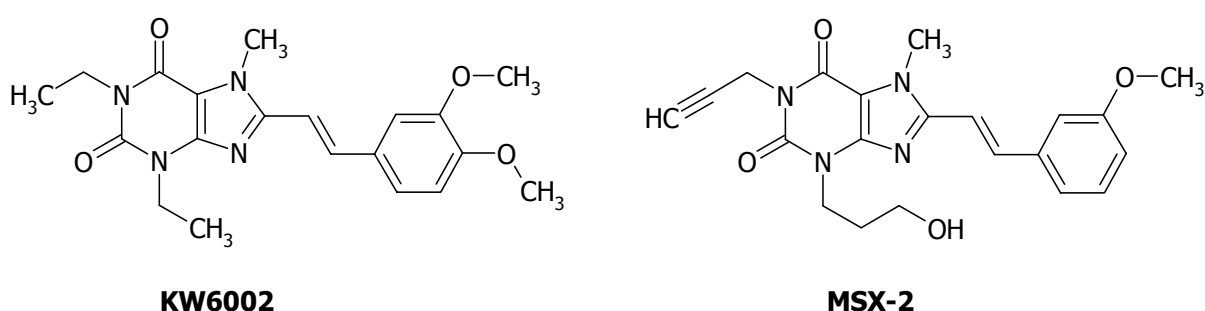


Abb. 1.9: Strukturformeln der 8-Styryl-Xanthin-Derivate.

Aus der Gruppe der Nicht-Xanthine besitzen die bicyclische Verbindung ZM241,385 und besonders die tricyclische Substanz SCH58261 eine hohe Potenz und Selektivität (Abb. 1.10) [PALMER *ET AL.*, 1996, BARALDI *ET AL.*, 1998; ONGINI *ET AL.*, 1999]. Das Antimalariamittel Mefloquin besitzt eine antagonistische Wirkung am A_{2A}-AdoR. Die Verbindung VER6947 ist ein Derivat von Mefloquin und besitzt eine mit dem Xanthin-Derivat KW6002 vergleichbare Wirkung (Abb. 1.11) [WEISS *ET AL.*, 2003].

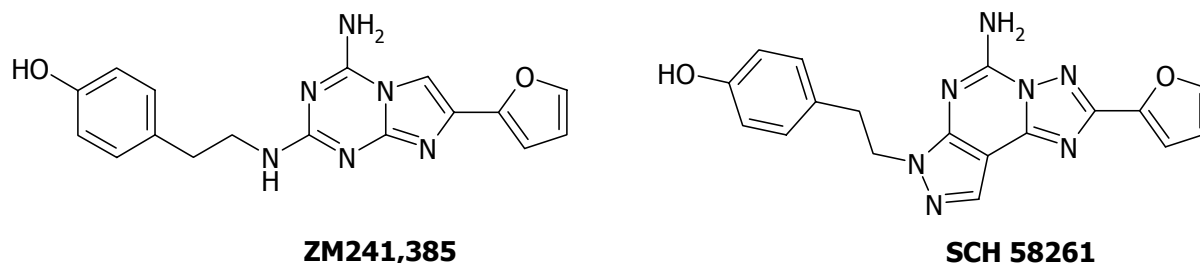
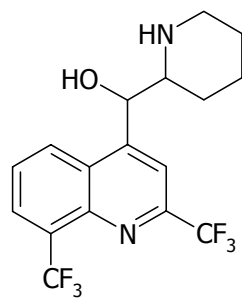
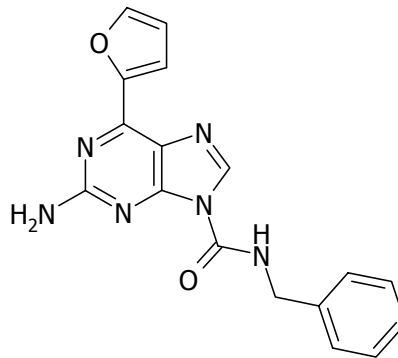


Abb. 1.10: Cyclische Verbindungen als A_{2A}-AdoR-Antagonisten.



Mefloquin

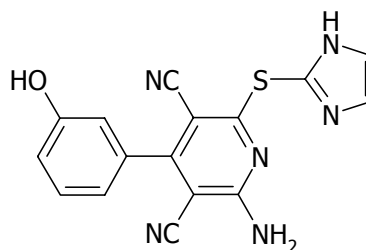


VER6947

Abb. 1.11: A_{2A} -AdoR-Antagonisten.

1.1.4.6 A_{2B} -AdoR-Agonisten

Lange Zeit war für den A_{2B} -Adenosin-Rezeptor kein selektiver Agonist bekannt, während die Entwicklung von Antagonisten erfolgreich war. NECA als unselektiver Agonist besitzt die höchste Selektivität in Relation zu den übrigen drei Adenosin-Rezeptoren (vergleiche Kapitel 1.1.4.2) [MÜLLER, 2000]. BEUKERS *ET AL.* [2004] entwickelten verschiedene Verbindungen aus der Reihe der Pyridin-3,5-dicarbonitril-Derivate, von denen LUF5835 als Agonist die höchste Potenz am A_{2B} -AdoR zeigt (Abb. 1.12).



LUF5835

Abb. 1.12: Strukturformel des A_{2B} -selektiven AdoR-Agonisten LUF5835.

1.1.4.7 A_{2B} -AdoR-Antagonisten

Über einen langen Zeitraum war Enprofyllin (3-*n*-Propylxanthin) der einzige A_{2B} -AdoR-selektive Antagonist (Abb. 1.13) [FEOKTISTOV, BIAGGIONI, 1997]. Weitere Xanthine wurden entwickelt, bei denen sich in Position 1 und 3 Propylreste und in 8 große Substituenten befinden: MRS1754 und MRE 2029-F20 (Abb. 1.12) [CAROTTI *ET AL.*, 2005; JACOBSON, GAO, 2006].

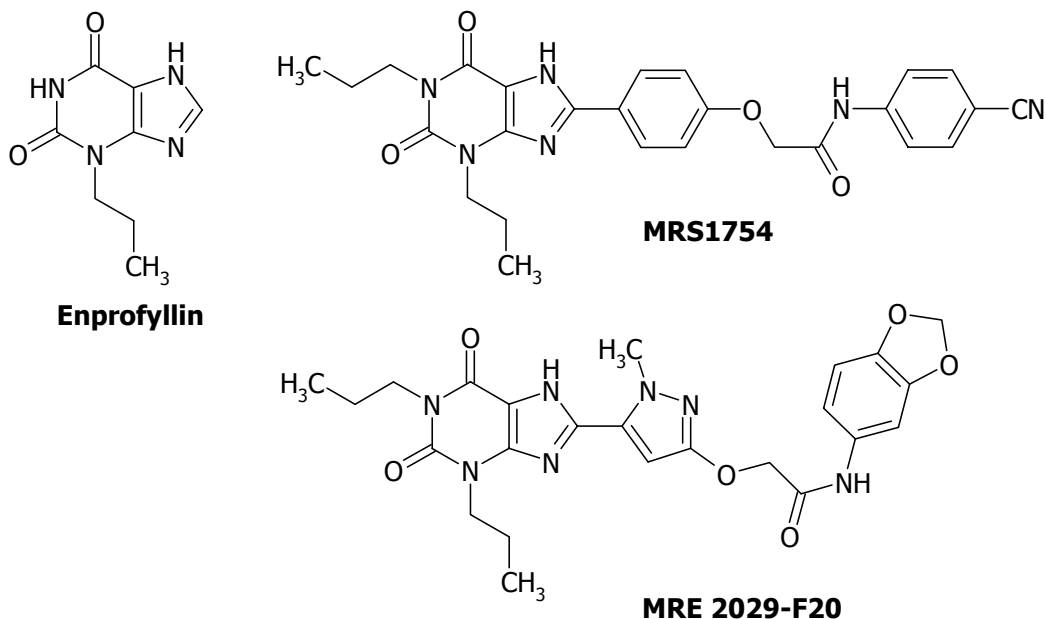


Abb. 1.13: A_{2B} -AdoR-Antagonisten.

1.1.4.8 A_3 -AdoR-Agonisten

Substitutionen mit großen voluminösen Resten am N^6 -Stickstoff oder in der 2-Position kombiniert mit einer Abwandlung der Ribose führen zu einer erhöhten Selektivität am A_3 -Adenosin-Rezeptor (Abb. 1.14). Die Verbindungen IB-MECA (N^6 -3-Iodbenzyladenosin-5'- N -methyluronamid), Cl-IB-MECA (2-Chlor-MECA) sowie LJ568 zeigen eine hohe Selektivität (Abb. 1.15) [MÜLLER, 2000; JACOBSON, GAO, 2006].

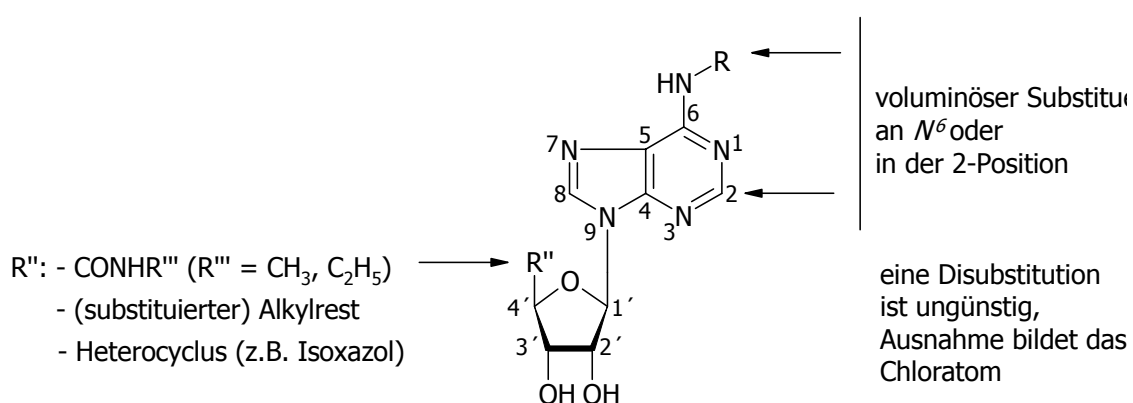


Abb. 1.14: Allgemein gültige Formel von A_3 -selektiven AdoR-Agonisten (modifiziert nach MÜLLER, 2000).

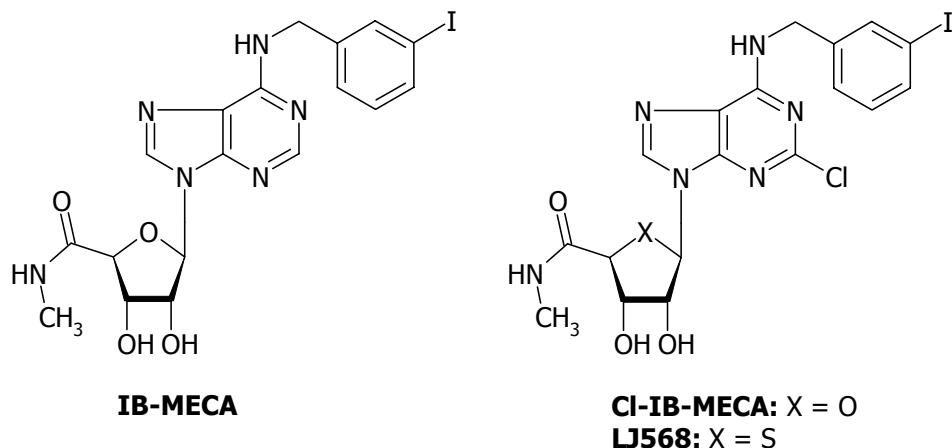


Abb. 1.15: Strukturformeln der A_3 -selektiven AdoR-Agonisten.

1.1.4.9 A_3 -AdoR-Antagonisten

Im Gegensatz zu den anderen drei Rezeptoren besitzen die Xanthine nur eine geringe Bindungsaffinität für den A_3 -Adenosin-Rezeptor [ZHOU *ET AL.*, 1992]. Selektive und potente A_3 -AdoR-Antagonisten stammen aus vielen Substanzklassen. Gemeinsam ist allen Verbindungen, dass es sich um sehr lipophile Verbindungen handelt. Diese sehr schlechte Wasserlöslichkeit erschwert den Zugang zu *in vivo*-Studien [MÜLLER, 2001].

In Abb. 1.16 sind Beispiele für selektive A_3 -AdoR-Antagonisten aus den verschiedenen Verbindungsklassen dargestellt: OT-7999, MRS3777 [JACOBSON, GAO, 2006], MRE 3008F20 [BARALDI *ET AL.*, 2002; OKAMURA *ET AL.*, 2002], MRS1334, VUF5574 [BARALDI, BOREA, 2000].

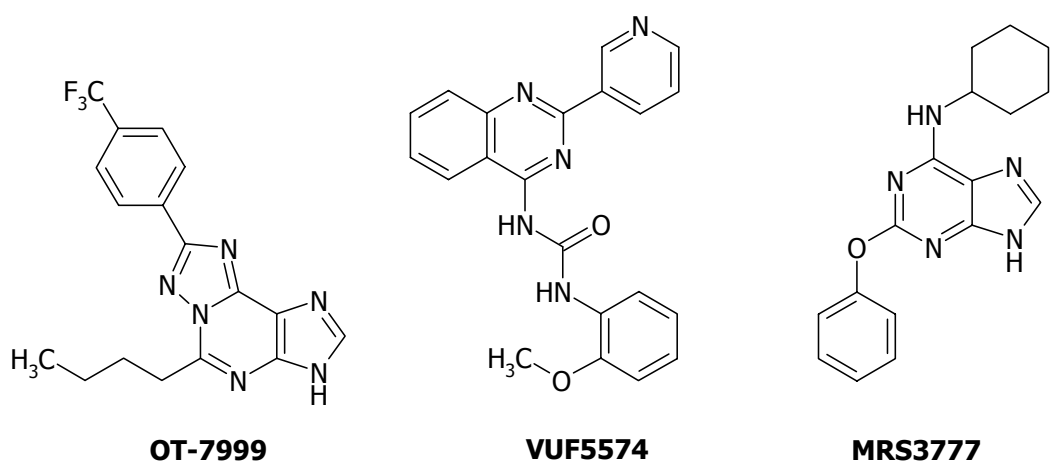
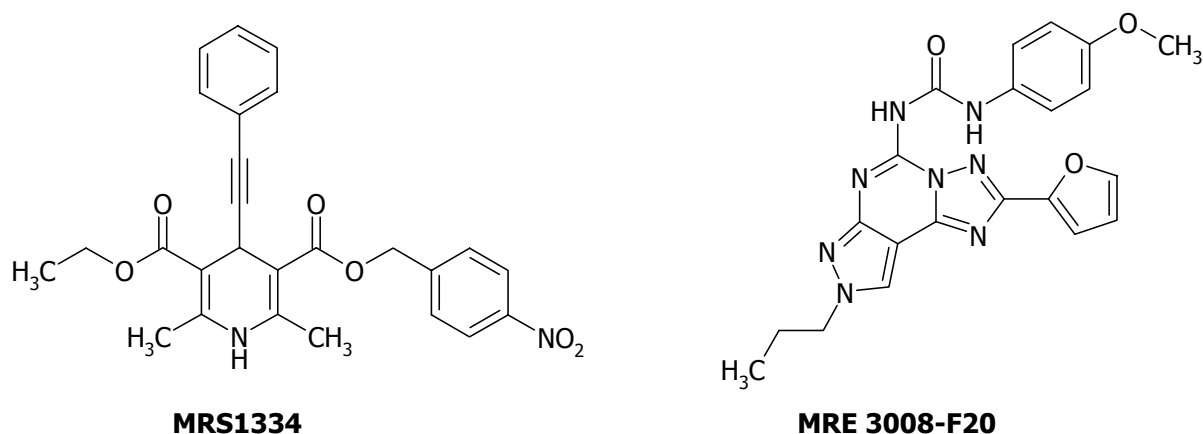


Abb. 1.16: Selektive A_3 -AdoR-Antagonisten.



Fortsetzung Abb. 1.16: Selektive A₃-AdoR-Antagonisten.

1.1.5 Therapeutisches Potential

Adenosin ist ubiquitär im Körper vorhanden. Ebenso kommen die vier verschiedenen Adenosin-Rezeptor-Subtypen in zahlreichen Organen und Geweben des Körpers vor. Somit sind bei unselektiven Substanzen viele unerwünschte Nebenwirkungen gegeben. Durch die Entwicklung von selektiven Agonisten und Antagonisten kann die Wirksamkeit besser gesteuert werden. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Entwicklung von hydrophilen Substanzen, die die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können, wodurch die Gefahr zentraler Wirkungen herabgesetzt wird. Die folgenden Kapitel geben einen kleinen Einblick in die therapeutischen Möglichkeiten von Adenosin-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten.

1.1.5.1 Zentrales Nervensystem – Morbus Parkinson

Die Ursache des Morbus Parkinson liegt in der Degeneration von dopaminergen Nerven und somit verminderten Dopamin-Ausschüttung im Bereich der Basalganglien. Dieser Neuronenuntergang in dem Bereich des ZNS, in dem insbesondere die Motorik gesteuert wird, führt zu einem Ungleichgewicht der Neurotransmitter. Die exzitatorisch wirkenden Substanzen Acetylcholin und Glutamat dominieren gegenüber der hemmenden Wirkung des Dopamins. Erst nach Untergang von mehr als 60 % der dopaminergen Neurone werden die wesentlichen Symptome von Morbus Parkinson bemerkbar wie Akinesie, Rigor, Tremor, Mikrographie.

Die klassische Behandlung besteht in der oralen Gabe von L-Dopa, der Vorstufe von Dopamin, zusammen mit einem L-Dopa-Decarboxylasehemmer wie Benserazid oder Carbidopa, um das fehlende Dopamin gezielt im ZNS zu substituieren [MUTSCHLER *ET AL.*, 2001]. Eine Langzeit-Therapie ist mit Problemen behaftet. In den ersten Jahren verringert sich bereits die Wirksamkeit von L-Dopa, so dass die Dosis entsprechend angepasst werden muss. Im Laufe der Zeit kommt es zu Fluktuationen und Dyskinesien [MÜLLER *ET AL.*, 2002]. Eine Wirkung von L-Dopa ist nur möglich, solange noch dopaminerge Neurone vorhanden sind. Der weitere Untergang dieser Nerven schreitet jedoch fort. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass L-Dopa selbst eine neurotoxische Wirkung besitzt und somit auch zu der Degeneration beiträgt [MELAMED *ET AL.*, 2000]. Der Beginn der Therapie mit L-Dopa und einem L-Dopa-Decarboxylasehemmer sollte insbesondere bei jüngeren Patienten so lange wie möglich herausgezögert werden [BÖCKLER, 2006]. Weitere etablierte Therapiemöglichkeiten bestehen in der Gabe von Dopamin-Agonisten, Monoaminoxidase-B-Hemmern, Catechol-O-Methyltransferase-Hemmern, Anticholinergika und Antiglutaminergika [HUBERT *ET AL.*, 2002; MUTSCHLER *ET AL.*, 2001].

Durch die Entdeckung der wechselseitigen antagonistischen Beeinflussung des A_{2A}-AdoR und des D₂-Dopamin-Rezeptors an den striatopallidalen GABAergen Neuronen besteht eine neue Möglichkeit der Behandlung des Morbus Parkinson (vergleiche Kapitel 1.1.3.3). Viele Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit der Entwicklung von potenten und selektiven A_{2A}-AdoR-Antagonisten für diese Indikation. Die A_{2A}-AdoR-Antagonisten KW-6002 (Istradefyllin) und V2006 (VER6947) befinden sich in der Phase III bzw. II von klinischen Studien (vergleiche Kapitel 1.1.4.5) [BARA-JIMENEZ *ET AL.*, 2003; CHASE *ET AL.*, 2003; HAUSER *ET AL.*, 2003; WEISS *ET AL.*, 2003].

Durch die Gabe eines A_{2A}-AdoR-Antagonistens allein oder in Kombination mit L-Dopa kann die Beweglichkeit verbessert und Dykinesien vorgebeugt werden [FREDDUZZI *ET AL.*, 2002]. Neben dieser symptomatischen Behandlung konnte zusätzlich eine protektive Wirkung für dopaminerge Neuronen festgestellt werden [IKEDA *ET AL.*, 2002; LEWITT, 2004]. Coffein, Bestandteil des Kaffees und schwarzen Tees, wird als unselektivem Adenosin-Rezeptor-Antagonisten schon länger ein neuroprotektiver Effekt zugesprochen [CHEN *ET AL.*, 2001]. Es kann ebenso wie Theophyllin die Symptome des Morbus Parkinson verbessern [SCHWARZSCHILD *ET AL.*, 2002]

Die alleinige Gabe eines A_{2A}-AdoR-Antagonisten oder zusätzlich zu der eines D₂-Dopamin-Agonisten bewirkt keine bzw. keine zusätzlichen psychotomimetischen Effekte [WEISS *ET AL.*, 2003].

Außerdem bestehen weitere Anwendungsmöglichkeiten im ZNS: als Antidepressiva [EL YACOUBI *ET AL.*, 2003], Antipsychotika [MÜLLER, SCIOR, 1993; WEISS *ET AL.*, 2003], Anxiolytika, Sedativa, Antiepileptika [MÜLLER, SCIOR, 1993], Schlafstörungen [MÜLLER, 2000; URADE *ET AL.*, 2003], Schmerz [JOHANSSON *ET AL.*, 2001; ABO-SALEM *ET AL.*, 2004], zur Schlaganfallprophylaxe [FREDHOLM *ET AL.*, 2001], bei Morbus Alzheimer [MÜLLER, SCIOR, 1993] und bei Morbus Huntington [BLUM *ET AL.*, 2003].

1.1.5.2 Herz-Kreislauf-System

Adenosin moduliert eine Vielzahl von kardiovaskulären Funktionen. Über den A₁-Adenosin-Rezeptor verlangsamt sich die Herzfrequenz (negativ chronotrop) und die Reizweiterleitung über den atrioventrikulären Knoten (negativ dromotrop), die Vorhofkontraktion wird vermindert (negativ chronotrop) und der stimulierende Effekt der Catecholamine wird abgeschirmt (anti- β -adrenerg) [BELARDINELLI *ET AL.*, 1998].

Eine Indikation für A₁-AdoR-Agonisten sind die paroxysmalen supraventrikulären tachykardischen Arrhythmien. Adenosin selbst ist auf dem Arzneimittelmarkt für diese Indikation zugelassen [MUTSCHLER *ET AL.*, 2001].

Bei ischämischen oder hypoxischen Zuständen wirkt Adenosin schützend via A₁- und A₃-Adenosin-Rezeptor [BARALDI, BOREA, 2000; LINDEN, 2005]. Eine Gabe von synthetischen Agonisten, die einen von beiden oder beide Rezeptoren aktivieren können, wäre förderlich für das Überleben eines ischämischen Herzens [JACOBSON, GAO, 2006]. Durch A_{2A}-AdoR-Agonisten kann über die Belegung der peripheren Rezeptoren an der glatten Muskulatur der Koronargefäße und der Aorta eine Absenkung des Blutdrucks und eine bessere Sauerstoffversorgung des Herzens herbeigeführt werden, ohne zentrale Nebenwirkungen zu erhalten. Ein Einsatz als Antihypertonika wäre möglich [BELARDINELLI *ET AL.*, 1998; JACOBSON, GAO, 2006].

1.1.5.3 Niere

In der Niere befinden sich alle Rezeptor-Subtypen.

Über den A₁-Adenosin-Rezeptor bewirkt Adenosin eine Protektion der Niere während der Wiederdurchblutungsphase nach ischämischen Zuständen [LEE, EMALA, 2000]. Die prophylaktische Gabe eines A₁-AdoR-Agonistens kann die Niere schützen und Nekrosen und Entzündungen mindern [LEE *ET AL.*, 2004]. Adenosin wirkt über den A_{2A}-AdoR einer Entzündung der ischämischen Niere ebenfalls entgegen [OKUSA, 2002].

Im Gegensatz dazu wirken A₁-AdoR-Antagonisten diuretisch. Die Verbindung BG9719 (CVT-124) (vergleiche Kapitel 1.1.4.3) besitzt gute diuretische und natriuretische, aber dennoch kaliumsparende Eigenschaften [GELLAI *ET AL.*, 1998; WILCOX *ET AL.*, 1999]. Sie wird zurzeit in einer Studie zur Behandlung von akuten renalen Funktionsstörungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz getestet [JACOBSON, GAO, 2006].

1.1.5.4 Lunge

Theophyllin wird in der Praxis als Asthmatherapeutikum eingesetzt. Es ist oral verfügbar, besitzt jedoch nur eine geringe therapeutische Breite. Als Wirkmechanismus wird zum einen die Hemmung der Phosphodiesterase angenommen, zum anderen eine unselektive Adenosinhemmung insbesondere des A_{2B}-AdoR [MUTSCHLER *ET AL.*, 2001].

Im Gegensatz zu gesunden Lungen vermag die Inhalation von Adenosin in asthmatischen Lungen eine Bronchokonstriktion und eine Histaminfreisetzung aus Mastzellen auszulösen [FORSYTHE, ENNIS, 1999]. Diese Reaktion wird überwiegend über den A_{2B}-AdoR vermittelt und wird durch einen A_{2B}-AdoR-Antagonisten, z.B. Enprofyllin geblockt (vergleiche 1.1.4.7) [AUCHAMPACH *ET AL.*, 1997; HOLGATE, 2005].

Adenosin bewirkt weiterhin über die in den glatten Zellen der Bronchialmuskulatur liegenden A_{2B}-AdoR über den cAMP-Weg eine vermehrte Freisetzung der proinflammatorisch wirksamen Cytokine Interleukin-6 (IL-6) und *Monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1). Es spielt damit eine weitere Rolle für die Entstehung der entzündlichen Seite des Asthmas und der chronisch obstruktiven pulmonaren Erkrankung (COPD) [ZHONG *ET AL.*, 2004].

1.1.5.5 Weitere Indikationen

A_{2A}-AdoR-Agonisten fördern die Wundheilung, durch eine verstärkte Angiogenese wirken sie entzündungshemmend z.B. bei entzündlichen Darmerkrankungen und Arthritis; A_{2A}-AdoR-Antagonisten dagegen könnten zur Behandlung von angiogeneseabhängigen Tumoren eingesetzt werden [DESAI *ET AL.*, 2005]. A_{2B}-AdoR-Antagonisten wirken antidiarrhoisch [JACOBSON, GAO, 2006]. Weitere Möglichkeiten sind denkbar.

2 ZIELSETZUNG

2.1 Zielsetzung

HEBER *ET AL.* [1993] haben gezeigt, dass 5-Amino-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione eine positiv inotrope Wirkung besitzen. Der Effekt bei Verbindungen mit elektronenziehenden Gruppen in Position 6 erwies sich im Gegensatz zu den unsubstituierten als stärker. Als Wirkungsmechanismus wurde zu diesem Zeitpunkt ausschließlich die Hemmung der Phosphodiesterase-III angenommen.

Bei weiteren Untersuchungen konnte eine Affinität dieser Substanzklasse zu A₁- und A_{2A}-AdoR gezeigt werden, wobei eine höhere Selektivität gegenüber dem A₁-AdoR dominiert [MÜLLER *ET AL.*, 1994]. Bis zu diesem Zeitpunkt stellte *N*⁵-*n*-Butylamino-6-cyan-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion die potenteste Verbindung mit antagonistischer Wirkung am A₁-AdoR dar (Abb. 2.1).

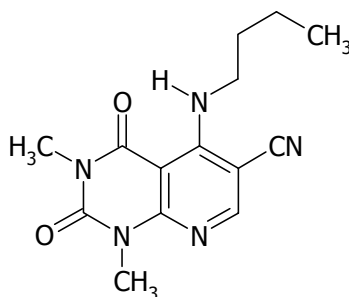


Abb. 2.1: *N*⁵-*n*-Butyl-6-cyan-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion.

Die Grundstruktur der 1,2,3,4-Tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione konnte von BULICZ *ET AL.* [2006] optimiert werden. Durch Strukturabwandlungen und Variationen des Substitutionsmusters konnten hoch potente und selektive Adenosin-Rezeptor-Antagonisten erhalten werden.

Die Einführung eines voluminösen Substituenten in Position 5 sowie einer elektronenziehenden Gruppe in Position 6 erhöht die A₁-AdoR-Selektivität der Verbindungen. Die in Abb. 2.2 dargestellte Verbindung zeigte aus der Klasse der Pyridopyrimidine die höchste Potenz und Selektivität am A₁-AdoR. Die Abwandlung zu einem 1,3-Dipropylgrundgerüst erwies sich im Vergleich zu den 1,3-Dimethyl-Derivaten als wirkungsschwächer bis wirkungslos am A₁-AdoR [BULICZ, 2005].

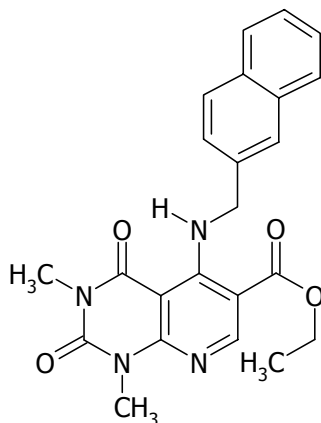
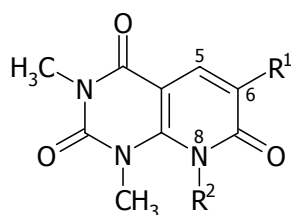


Abb. 2.2: Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin mit hoher Potenz und Selektivität am A_1 -AdoR.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten verschiedene 1,3-Dimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione hergestellt werden.

Zum einen sollten neue 6-substituierte 7-Aryl-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion-Derivate über eine Mannich-Reaktion dargestellt werden.

Ein zweiter Aspekt dieser Arbeit lag in der Synthese von Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinen, die sich im Substitutionsmuster besonders am Pyridinring von bereits beschriebenen Verbindungen unterscheiden (Abb. 2.3). Eine Einführung von Alkyl- oder Arylreste in Position 8 sollte erfolgen. Da sich ein elektronenziehender Substituent am C-6 als förderlich für die Selektivität zum A_1 - und A_{2A} -AdoR erwiesen hat, sollte dieses Strukturmerkmal beibehalten werden.



R^1 : elektronenziehender Substituent
(z.B. -CHO, -CN, -COOH)

R^2 : Alkyl- oder Arylrest

Abb. 2.3: Geplante Strukturmodifikationen am Pyridinring.

Eine Auswahl der synthetisierten Verbindungen sollte nicht nur auf die Wirksamkeit gegenüber den verschiedenen AdoR-Subtypen, sondern auch auf ihre Lipophilie getestet werden.

3 SYNTHESEN

3.1 Nomenklatur der Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine

Der Grundkörper der Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine ist das Kondensationsprodukt aus den beiden Heterocyclen Pyridin (Abb. 3.1a) und Pyrimidin (Abb. 3.1b).

Die kondensierte Seite des ranghöheren Heterocyclus Pyrimidin liegt zwischen den Kohlenstoffen in Position 4 und 5. Das [*-d*] kennzeichnet diese 4,5-Verknüpfung, wodurch ferner die Ableserichtung im Präfix Pyridin festgelegt wird. Pyridin ist zwischen den Kohlenstoffen in Position 2 und 3 an den Stamm kondensiert. Die systematische Bezifferung nach IUPAC ist ebenfalls in Abb. 3.1 dargestellt.

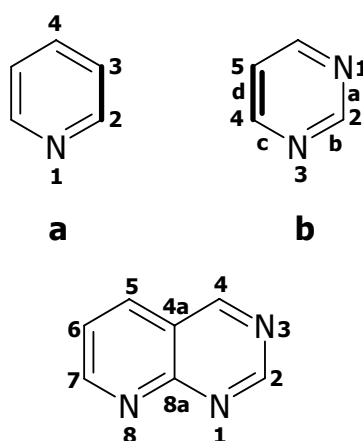


Abb. 3.1: Herleitung und systematische Bezifferung der Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine.

3.2 Syntheseplanung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinen.

Zunächst sollte die Synthese von 7-Aryl-1,3-dimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion-Derivaten untersucht werden, die in der Position 6 unterschiedlich substituiert sind. Des Weiteren bestand das Ziel darin, weitere Variationen des Substitutionsmusters am Pyrimidinring besonders an der Position 8 am Stickstoff vorzunehmen.

3.2.1 Synthese von 5- und 6-substituierten 7-Aryl-1,3-dimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion-Derivaten

Die Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyluracil mit unterschiedlich substituierten Arylketon-Mannichbasen sollte durchgeführt werden [ROTH, TROSCHÜTZ, 1978; GIRRESER *ET AL.*, 2004]. Die nach der Methode von GIRRESER *ET AL.* [2004] selektiv zu erhaltenen 7-Aryl-1,3-dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion-Derivate würden auf ihre Zugänglichkeit einer Mannich-Reaktion untersucht und eventuelle Zwischenprodukte isoliert werden.

3.2.2 Synthese von 5-, 6-, 7- und 8-substituierten 1,3-Dimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion-Derivaten

Zunächst sollten unterschiedliche 6-Alkylamino- und 6-Arylamino-1,3-dimethyluracil-Derivate hergestellt werden. Durch die erhöhte Nucleophilie in 5-Position ist ein elektrophiler Angriff leicht möglich.

Als mögliche Reaktanden kämen Cyanessigsäure, Aryl-Keton-Mannichbasen und *N,N*-Dimethylmethyleniminiumchlorid (Eschenmoser-Salz) in Frage, wobei die erhaltenen Uracil-Derivate in einer anschließenden Reaktion zu den gewünschten Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinen umgesetzt werden würden.

Mit Diethylethoxymethylenmalonat (EMME), verschieden substituierten Malonsäure-Derivaten und 3-arylsubstituierten 3-Chlorprop-2-en-1-yliden-*N,N*-dimethyliminium-perchloraten sollte die Umsetzung zu Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinen erfolgen.

3.3 Synthese 6-substituierter Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-Derivate

3.3.1 6-Substituierte 7-Aryl-1,3-dimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione

3.3.1.1 Synthese von 7-Aryl-1,3-dimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion-Derivaten

Bei der Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyluracil **1a** mit Aryl-Keton-Mannichbasen **2** erhielten TROSCHÜTZ und ROTH [1978] ein Gemisch aus Verbindung **3** und **4**, das säulenchromatographisch getrennt werden konnte (Abb. 3.2). GIRRESER *ET AL.* [2004] modifizierten die Reaktionsbedingungen so, dass selektiv die Verbindungen **3** und **4** darstellbar sind. Im Rahmen dieser Arbeit sollte weiter untersucht werden, ob eine Mannich-Reaktion von Verbindung **3** möglich ist und welches Produkt entsteht.

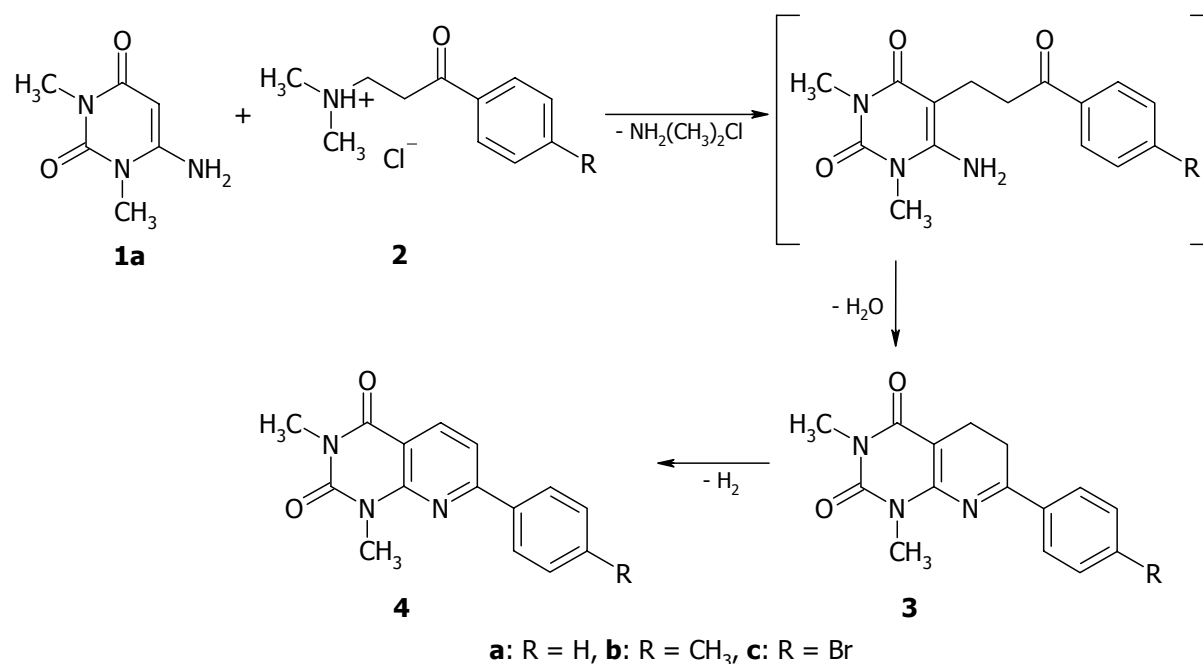


Abb. 3.2: Allgemeine Darstellung der Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyluracil **1a** mit Aryl-Keton-Mannichbasen **2** nach TROSCHÜTZ, ROTH [1978] und GIRRESER *ET AL.* [2004].

3.3.1.2 Synthese 6-substituierter 7-Arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine

Verbindung **3** wird einer Mannich-Reaktion unterzogen. Die Reagenzien bilden zum einen das als Eschenmoser-Salz bekannte *N,N*-Dimethylmethyleniminiumchlorid zur Darstellung von Verbindung **6** und zum anderen das sekundäre Amin Morpholin als Hydrochlorid und Paraformaldehyd für Verbindung **7**. Es erfolgt die in Abb. 3.3 dargestellte Aminomethylierung der Position 6 des Dihydropyridinringes zum Zwischenprodukt **5**, das unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht isoliert werden kann. Es schließt sich sofort eine Oxidation mit Luftsauerstoff zu den Verbindungen **6** und **7** an, wodurch der Pyridinring in einen energetisch günstigen aromatischen Zustand überführt wird.

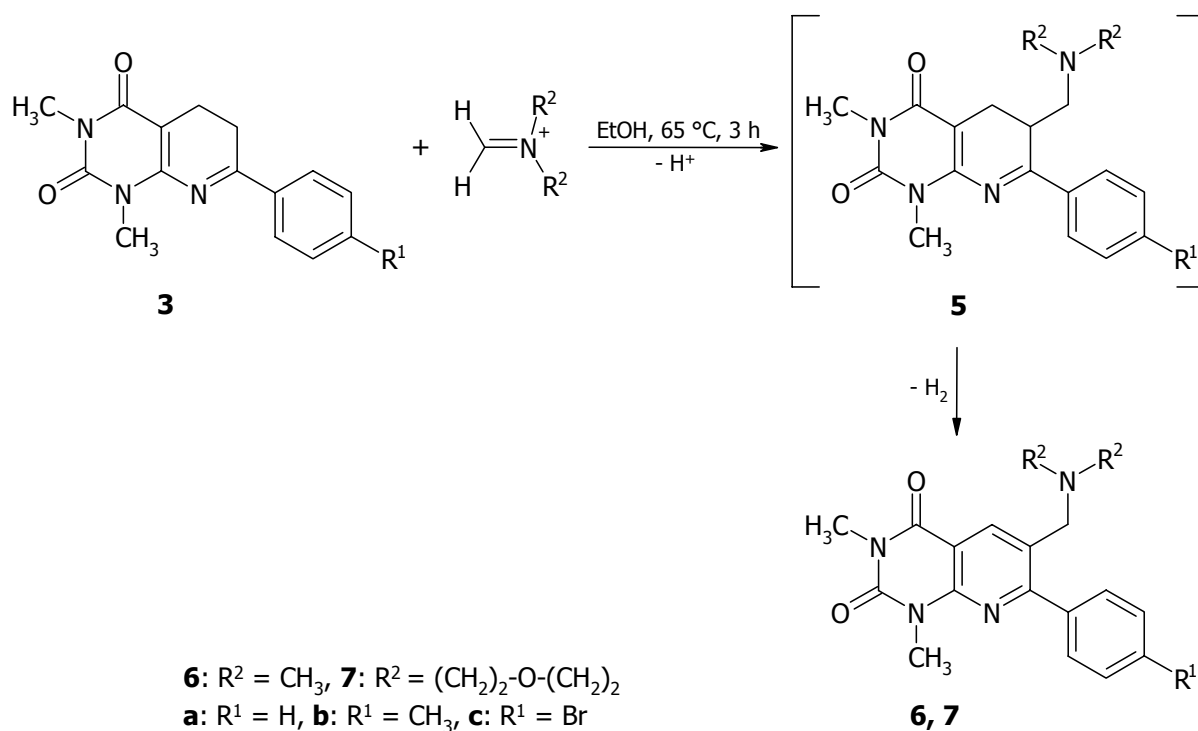


Abb. 3.3: Synthese von substituierten 7-Arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidinen nach **BISCHOFF ET AL. [2006]**.

3.3.1.3 Klassifizierung der Nebenprodukte

Bei der in Kapitel 3.3.1.2 beschriebenen Umsetzung kann ein Nebenprodukt bei der Inprozess-Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet werden, das unabhängig von dem verwendeten Amin entsteht. Durch einen Wechsel des Lösungsmittels von Ethanol zu *N,N*-Dimethylformamid und eine Erhöhung der Reak-

tionstemperatur von 65 auf 125 °C kann das in Abb. 3.4 dargestellte Nebenprodukt **8** isoliert werden. Die Ethylenbrücke erscheint im ¹H-NMR-Spektrum als Singulett mit vier magnetisch äquivalenten Protonen. Durch die massenspektrometrischen Daten kann das Produkt eindeutig bewiesen werden.

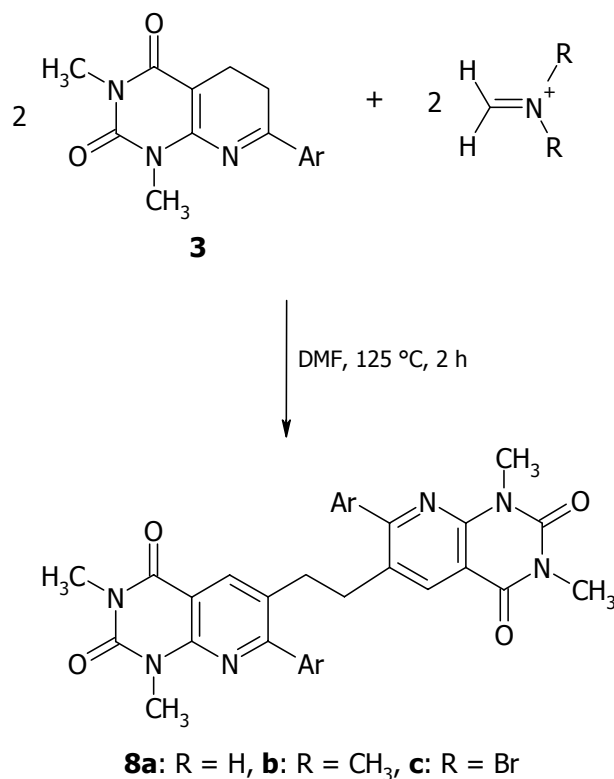


Abb. 3.4: Synthese von 1,2-Bis(pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl)ethanen **8 nach BISCHOFF ET AL. [2006].**

Als Reaktionsmechanismus wird eine intermolekulare Alder-En-Reaktion angenommen, bei der eine Doppelbindung an ein Olefin mit allylischem Wasserstoffatom addiert wird [LAUE, PLAGENS, 1995].

Die Mannichbasen **6** und **7** reagieren unter Aminabspaltung zum Methylenderivat **9** (Abb. 3.5), das sowohl das En als auch das Enophil darstellt. Somit ist es nicht entscheidend, welches Amin bei der Mannich-Reaktion eingesetzt wird; Voraussetzung ist nur, dass es sich um eine gute Abgangsgruppe handeln muss.

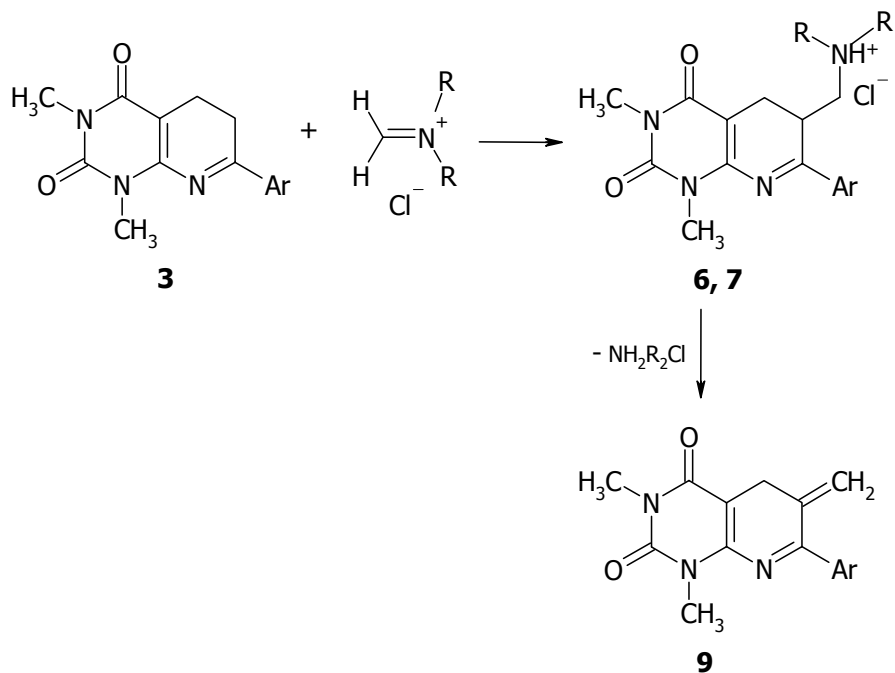


Abb. 3.5: Bildung des Methylderivates 9 als Zwischenprodukt.

Der hervorgehobene Wasserstoff in Abb. 3.6 wird von dem En auf das Enophil übertragen. Es kommt zur Ausbildung einer neuen σ -Bindung unter Verlust der Doppelbindung des Enophils. Das dabei entstehende Produkt **10** wird im Anschluss in Gegenwart von Luftsauerstoff zu **8** oxidiert.

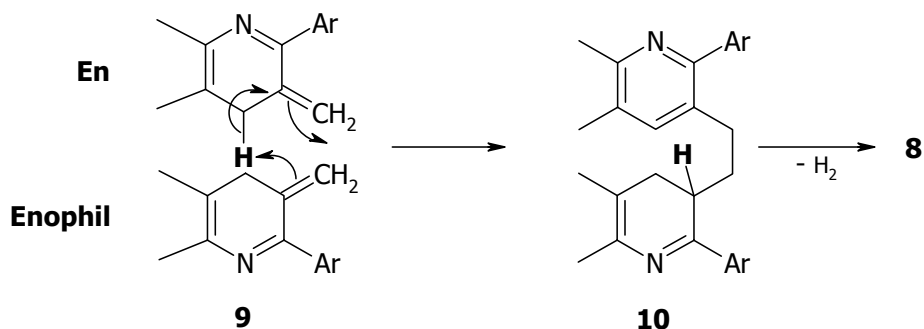


Abb. 3.6: Konzertierter Reaktionsverlauf der En-Reaktion mit anschließender Oxidation.

3.3.1.4 Isolierung der Zwischenstufe

Bei der Umsetzung von **3b** mit Morphinhydrochlorid und Paraformaldehyd unter Ausschluss von Luftsauerstoff kann die aminomethylierte Verbindung **11** isoliert werden (Abb. 3.7). Eine Oxidation des Dihydropyridinringes zum voll aromatischen System, wie in Kapitel 3.3.1.2 beschrieben, erfolgt nicht. Die Strukturaufklärung ist in Kapitel 4.2 aufgezeigt.

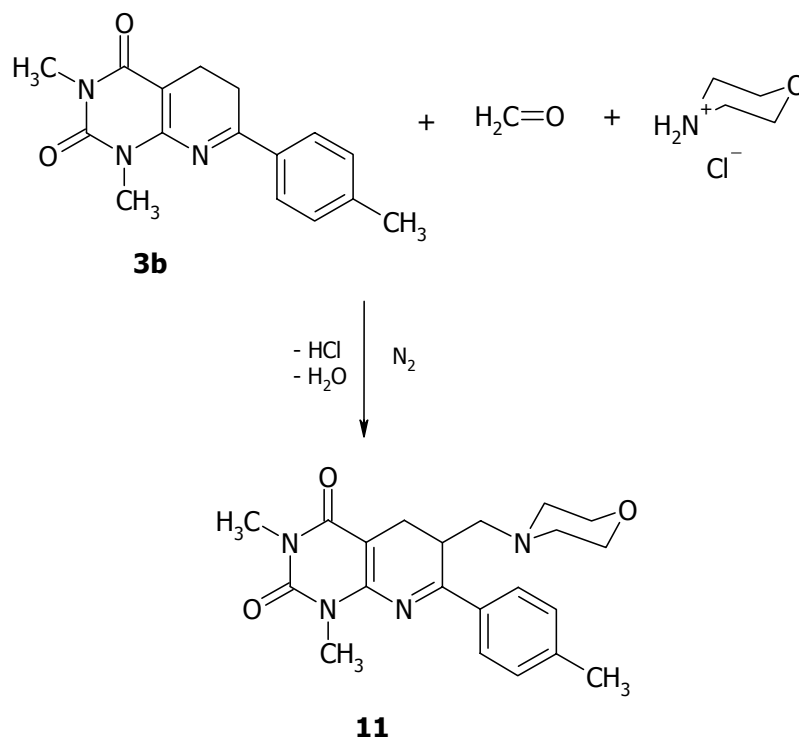


Abb. 3.7: Produkt bei der Mannich-Reaktion von **3b** unter Ausschluss von Sauerstoff.

3.4 Umsetzung mit 6-substituierten Uracilen

3.4.1 6-Chlor-1,3-dimethyluracil

PFLEIDERER und SCHÜNDEHÜTTE [1958] haben eine Methode zur Darstellung von 6-Chlor-1,3-dimethyluracil **13** aus 1,3-Dimethylbarbitursäure **12** entwickelt. In Gegenwart von 4 % Wasser wird die Säure durch einen Überschuss an Phosphorylchlorid in das vinyloge Säurechlorid überführt (Abb. 3.8). Im Gegensatz zu anderen Säurechloriden ist Verbindung **13** nicht hydrolyseempfindlich und die Umkristallisation kann aus Wasser erfolgen.

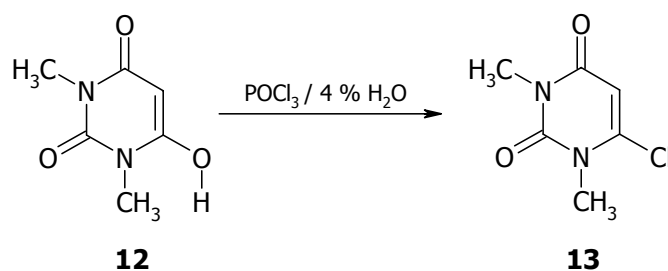


Abb. 3.8: Darstellung des 6-Chlor-1,3-dimethyluracils **13** nach PFLEIDERER und SCHÜNDEHÜTTE [1958].

3.4.2 Synthese 6-substituierter 1,3-Dimethyluracile

6-Chlor-1,3-dimethyluracil **13** kann mit verschiedenen Aminen (aliphatisch, aromatisch; primär, sekundär) zu 6-substituierten 1,3-Dimethyluracilen **1b-l** umgesetzt werden. Diese Reaktionen sind in der Literatur von vielen Autoren beschrieben worden. In Abb. 3.9 ist diese Umsetzung allgemein formuliert. Tab. 3.1 gibt eine Übersicht über die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten 6-substituierten 1,3-Dimethyluracilderivate **1** mit Literaturangaben wieder.

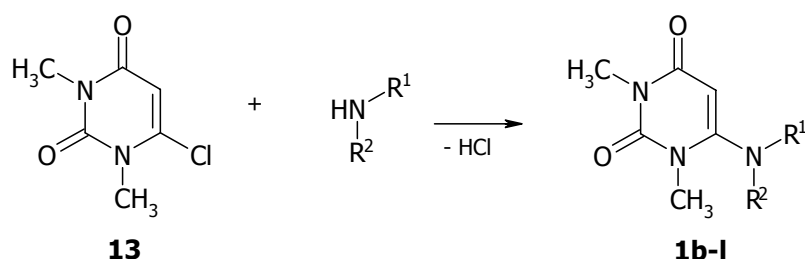

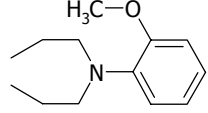


Abb. 3.9: Allgemeine Darstellung der Synthese 6-substituierter 1,3-Dimethyluracile **1b-l**.

Tab. 3.1: Übersicht über die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten 6-substituierten 1,3-Dimethyluracil-Derivate **1b-l**.

Verbindung	R ¹	R ²	Literatur
1b	H	CH ₃	PFLEIDERER, SCHÜNDEHÜTTE, 1958.
1c	H	C ₂ H ₅	PFLEIDERER, SCHÜNDEHÜTTE, 1958.
1d	H	C ₃ H ₇	GOLDNER <i>ET AL.</i> , 1966 (BAND 691).
1e	H	C ₄ H ₉	PFLEIDERER, SCHÜNDEHÜTTE, 1958.
1f	H	CH ₂ -Ar	GOLDNER <i>ET AL.</i> , 1966 (BAND 691).
1g	H	CH(CH ₃)-Ar	GOLDNER <i>ET AL.</i> , 1966 (BAND 692).
1h	H	CH ₂ -CH=CH ₂	NEMCEKOVÁ <i>ET AL.</i> , 1995.
1i	H	CH ₂ -C≡CH ₂	RYBAR <i>ET AL.</i> , 1987.
1j	H	Ar	GOLDNER <i>ET AL.</i> , 1966 (BAND 694).
1k			SCHMIDT <i>ET AL.</i> , 1996.
1l			HARTLEBEN <i>ET AL.</i> , 1975.

Die 6-substituierten 1,3-Dimethyluracil-Derivate **1b-l** besitzen in Position 5 ein erhöhtes nucleophiles Potential, wodurch entsprechend ein Angriff elektrophiler Reagenzien erleichtert wird [PFLIEDERER *ET AL.*, 1966]. Die Erhöhung der Elektronendichte ist auf die in Abb. 3.10 hervorgehobene Enaminteilstruktur zurückzuführen. Es können mesomere Grenzstrukturen formuliert werden, wodurch dem Stickstoff zeitweise eine positive und dem Kohlenstoffatom in Position 5 eine negative Ladung gegeben werden kann.

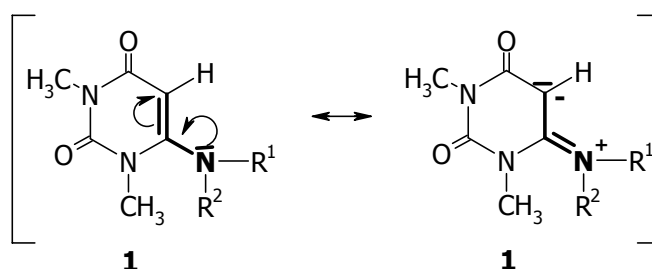


Abb. 3.10: Mesomere Grenzstrukturen mit hervorgehobener Enaminteilstruktur der 6-substituierten 1,3-Dimethyluracil-Derivate **1**.

3.5 Synthese 7- und 8-substituierter Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyde

3.5.1 6-Substituierte 5-(3-Aryl-3-oxopropyl)-1,3-dimethyluracile

Bei der Umsetzung 6-substituierter 1,3-Dimethyluracile **1** mit Hydrochloriden der Aryl-Keton-Mannichbasen **2** entstehen über die Zwischenprodukte **14-16** 6-substituierte 1,3-Dimethyl-5-(3-oxo-3-phenylpropyl)uracile **17-20** (Abb. 3.11).

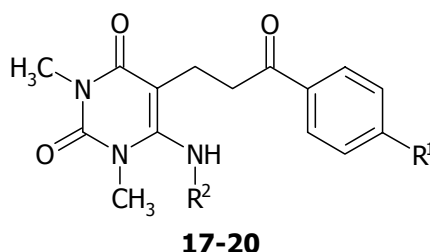


Abb. 3.11: Struktur der 6-substituierten 5-(3-Aryl-3-oxopropyl)-1,3-dimethyluracile **17-20**.

Aus der Mannichbase **2** entsteht unter Amineliminierung bei erhöhter Temperatur das Acrylphenon-Derivat **14-16**, das in einer Michael-Reaktion an das nucleophile Kohlenstoffatom in Position 5 des Pyrimidinrings addiert wird (Abb. 3.12). Es kommt jedoch nicht wie in Kapitel 3.2.2 beschrieben zu einem Ringschluss unter Abspaltung von Wasser und anschließender Oxidation, sondern die Reaktion bleibt auf der Stufe der 6-substituierten 1,3-Dimethyl-5-(3-oxo-3-phenylpropyl)uracile **17-20** stehen.

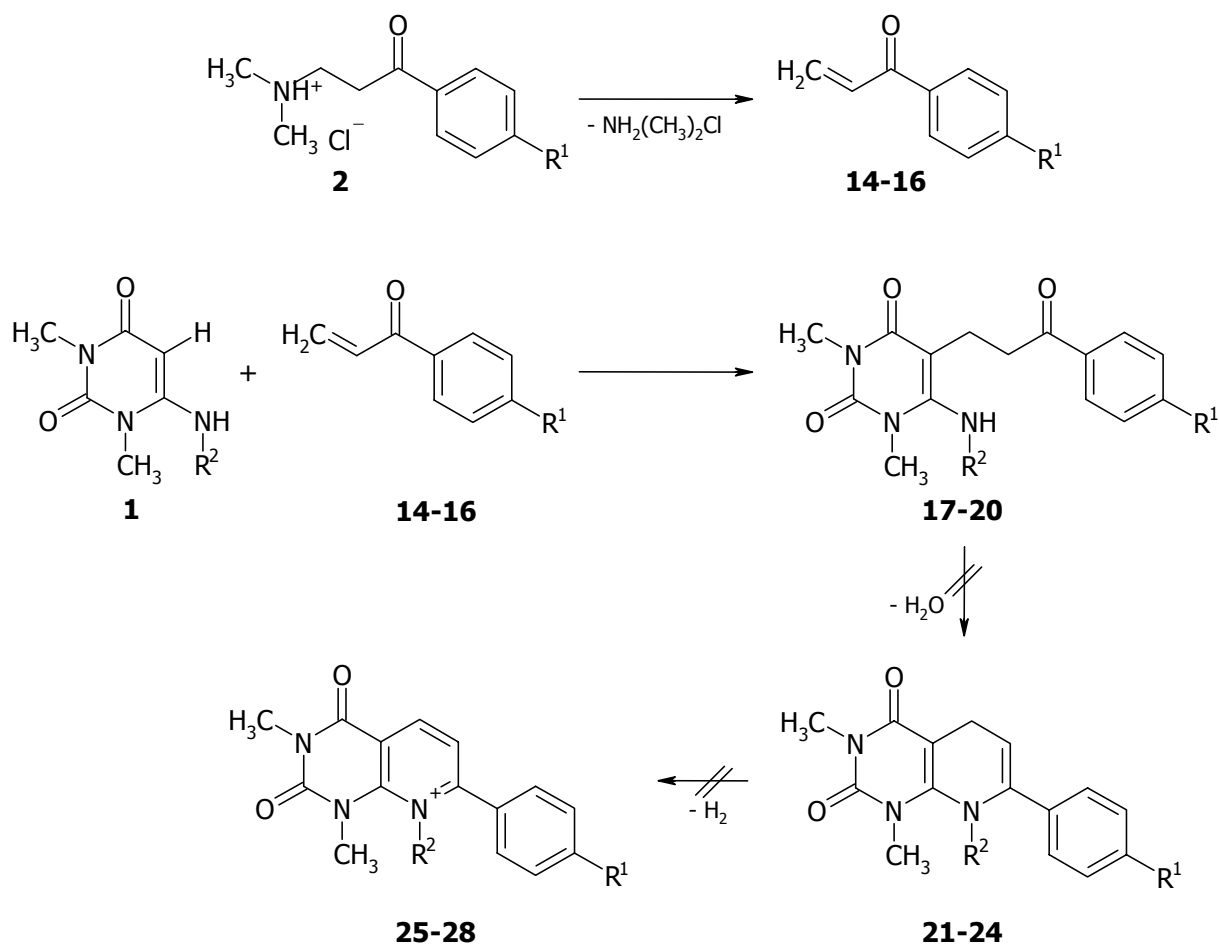
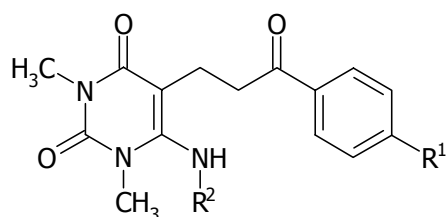


Abb. 3.12: Postulierter und beobachteter Verlauf zu den Verbindungen **17-20**.

In Tab. 3.2 sind die synthetisierten Derivate der neuen Verbindungsklasse der 6-substituierten 1,3-Dimethyl-5-(3-oxo-3-phenylpropyl)uracile zusammengefasst.

Tab. 3.2: Übersicht über die dargestellten Derivate **17-20**.



Fortsetzung Tab. 3.2: Übersicht über die dargestellten Derivate 17-20.

Verbindung	R ¹	R ²	Verbindung	R ¹	R ²
17a	H	CH ₃	19a	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
17b	Br	CH ₃	19b	Br	CH ₂ -C ₆ H ₅
17c	OCH ₃	CH ₃	19c	OCH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
18a	H	C ₃ H ₇	20a	H	C ₆ H ₅
18b	Br	C ₃ H ₇	20b	Br	C ₆ H ₅
18c	OCH ₃	C ₃ H ₇	20c	OCH ₃	C ₆ H ₅

3.5.2 Reduktion zu 6-substituierten 5-(3-Hydroxy-3-phenylpropyl)-1,3-dimethyluracil-Derivaten

Ketone lassen sich selektiv mit Natriumborhydrid in Ethanol zu den entsprechenden sekundären Alkoholen reduzieren [ORGANIKUM, 2001]. Abb. 3.13 zeigt die Auswahl an dargestellten Verbindungen, mit denen diese Reaktion durchgeführt wurde.

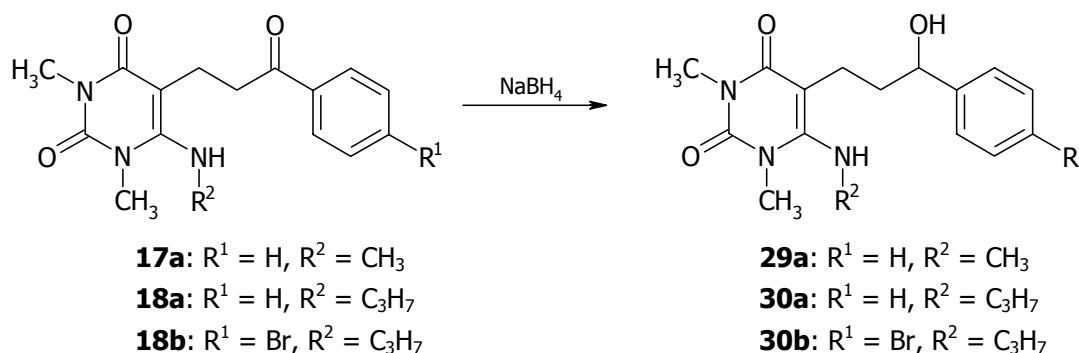


Abb. 3.13: Darstellung der Produkte 29a, 30a und 30b.

Zur Sicherstellung der Struktur wurden für Verbindung **30a** ein- und zweidimensionale ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie-Methoden durchgeführt, auf die im Kapitel 4.3 näher eingegangen wird.

3.5.3 Pyrano[2,3-*d*]pyrimidin

Durch Umsetzung der 6-substituierten 5-(3-Hydroxy-3-phenylpropyl)-1,3-dimethyluracile **29a** und **30a** mit konzentrierter Schwefelsäure als wasserentziehendes Rea-

genz sollten die entsprechend 8-substituierten 1,3-Dimethyl-7-phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion-Derivate **31a** und **32a** gebildet werden (Abb. 3.14). Ausgehend von den unterschiedlichen Edukten wurde jedoch ein identisches Produkt isoliert, dessen Strukturaufklärung in Kapitel 4.4 aufgezeigt ist. Es stellte sich heraus, dass durch die Enaminteilstruktur eine Alkylaminoabspaltung begünstigt wird und es sich bei dem Produkt um 1,3-Dimethyl-7-phenyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion **33** handelt (Abb. 3.14).

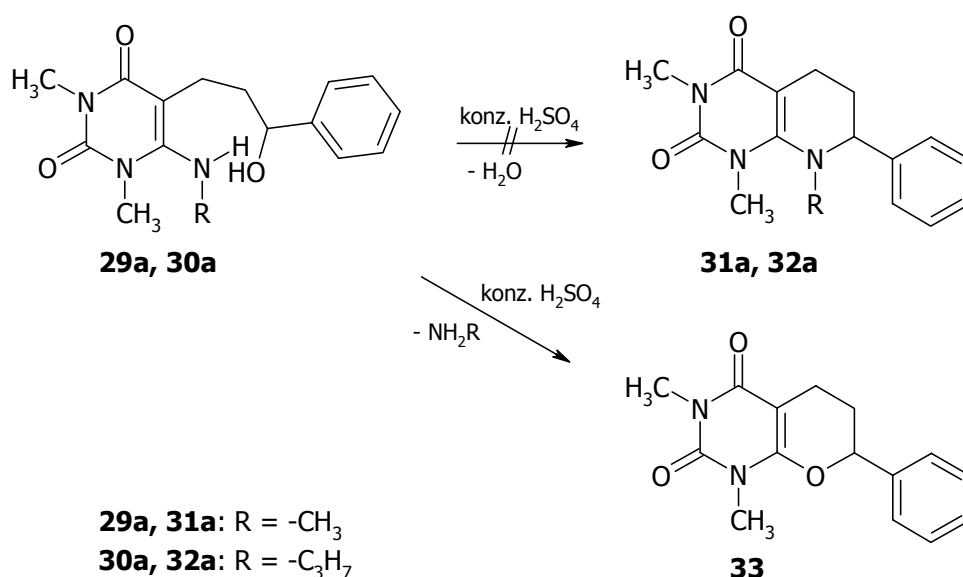


Abb. 3.14: Postulierte Produkte **31a**, **32a** und entstandenes Produkt **33** aus der Umsetzung von 1,3-Dimethyluracilen **29a** und **30a** mit konzentrierter Schwefelsäure.

SCHULTE *ET AL.* [1970] beschreibt die Darstellung dieses Pyrano[2,3-*d*]pyrimidins **33** aus 1,3-Dimethylbarbitursäure **12**, Formaldehyd und Styrol **35**. Intermediär wird hierbei eine Alkylidenbarbitursäure **34** gebildet, welche als Dien in einer 1,4-Addition mit dem Styrol reagiert. In Abb. 3.15 ist der Reaktionsmechanismus dieser Reaktion dargestellt.

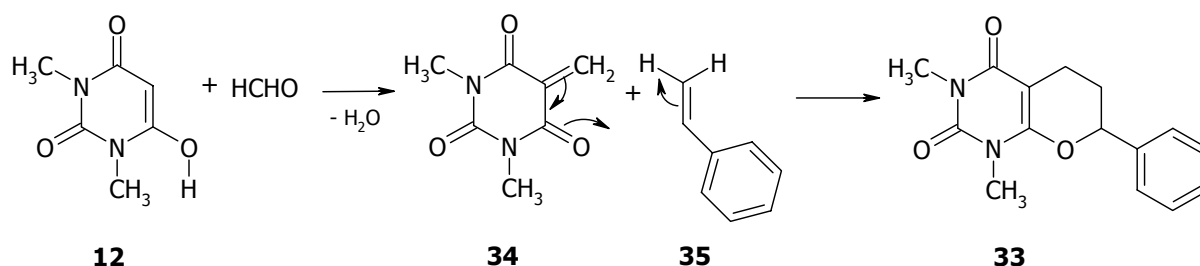


Abb. 3.15: Reaktionsmechanismus der Bildung des Pyrano[2,3-*d*]pyrimidins **33**.

3.5.4 Umsetzung zu 7- und 8-substituierten Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyden

Die 6-substituierten 1,3-Dimethyl-5-(3-oxo-3-phenylpropyl)uracil-Derivate **17-20** reagieren unter Vilsmeier-Bedingungen mit anschließender Hydrolyse und Alkalisierung zu Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyden **36-39**. Die allgemeine Reaktionsgleichung ist am Beispiel des 1,3-Dimethyl-6-methylamino-5-(3-oxo-3-phenylpropyl)uracil-Derivates **17a** in Abb. 3.16 dargestellt.

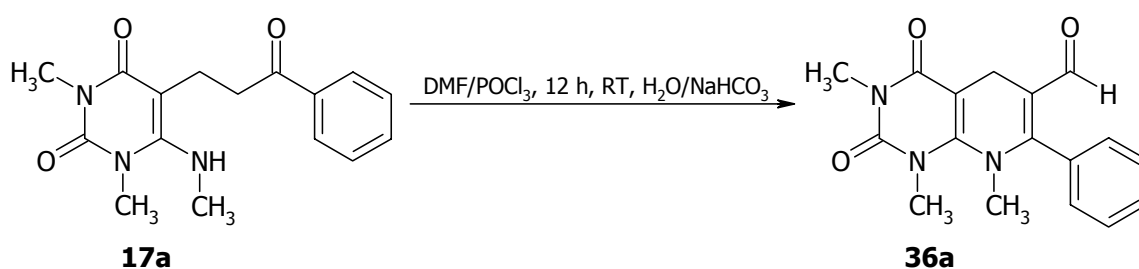


Abb. 3.16: Umsetzung von 1,3-Dimethyl-6-methylamino-5-(3-oxo-3-phenylpropyl)uracil **17a** unter Vilsmeier-Bedingungen zum 1,3,8-Trimethyl-2,4-dioxo-7-phenyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyd **36a**.

Im Folgenden wird der postulierte Reaktionsmechanismus am Beispiel der Synthese von Verbindung **36a** vorgestellt. Verbindung **17a** enthält eine Methylen-Keton-Teilstruktur (Abb. 3.17), die unter Vilsmeier-Bedingungen mit *N,N*-Dimethylformamid und Phosphorylchlorid zum 3-Chlorprop-2-eniminium-Ion **40** umgesetzt werden kann. Das sehr reaktive 3-Chlorprop-2-eniminium-Salz **40** besitzt zwei elektrophile Zentren (Abb. 3.17, I, III), die leicht von nucleophilen Reagenzien angegriffen werden können. Das nucleophile Zentrum II ist Angriffspunkt von elektrophilen Partnern [LIEBSCHER, HARTMANN, 1979].

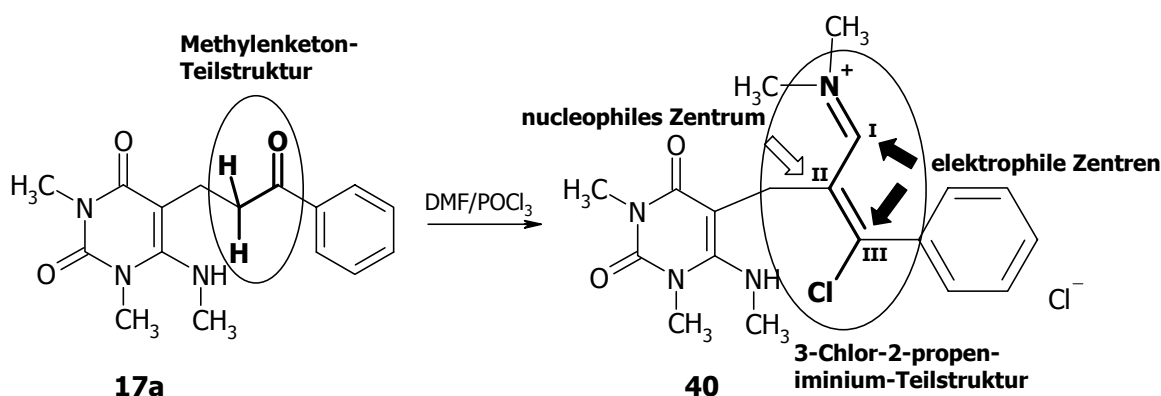


Abb. 3.17: Bildung des Zwischenproduktes **40**; Darstellung der 3-Chlor-2-propeniminium-Teilstruktur.

Im weiteren Reaktionsverlauf findet bei Zwischenprodukt **40** eine intramolekulare nucleophile Substitution (S_N2) durch das sekundäre Amin in Position 6 unter Abspaltung von Chlorwasserstoff statt (Abb. 3.18). Aus dem gebildeten Iminium-Salz **41** wird durch Hydrolyse und Zusatz von Natriumhydrogencarbonat der Aldehyd **36a** freigesetzt. Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Verbindungen sind in Tab. 3.3 zusammengefasst.

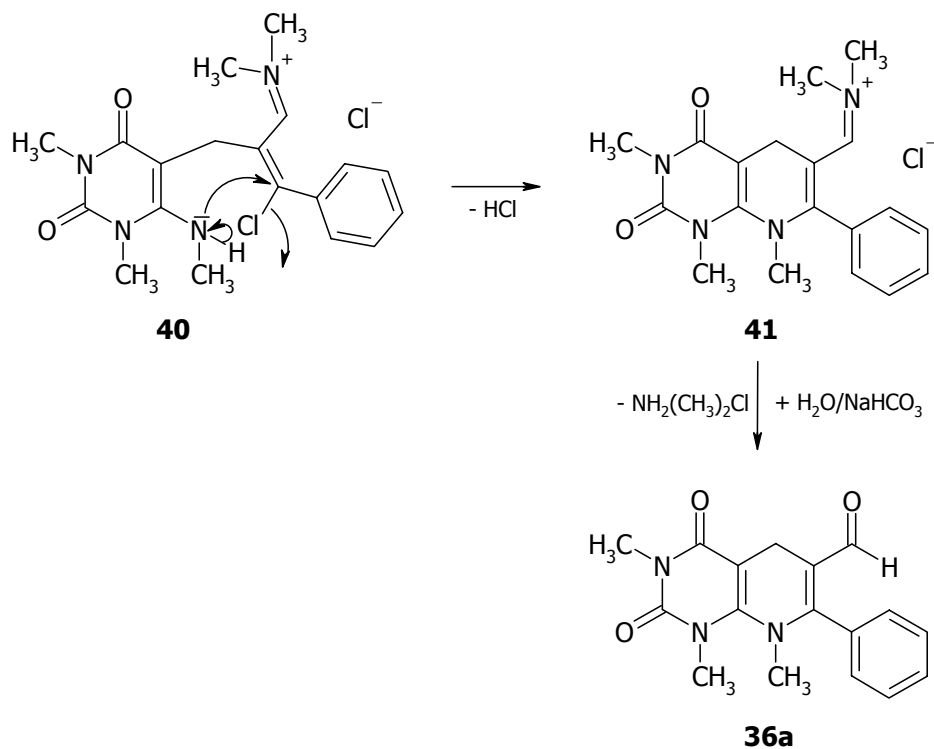
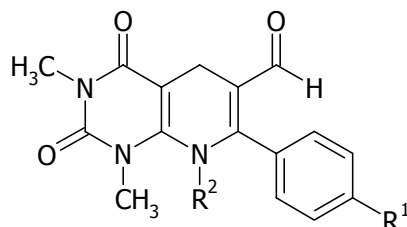


Abb. 3.18: Umsetzung des Zwischenproduktes **40** zum Pyrido[2,3-d]pyrimidin **36a**.

Tab. 3.3: Übersicht über die dargestellten Carbaldehyde **36-39**.



Verbindung	R ¹	R ²	Verbindung	R ¹	R ²
36a	H	CH ₃	37c	OCH ₃	C ₃ H ₇
36b	Br	CH ₃	38c	OCH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
37a	H	C ₃ H ₇	39a	H	C ₆ H ₅
37b	Br	C ₃ H ₇			

Bei der Umsetzung von **20c** unter Vilsmeier-Bedingungen mit anschließender Hydrolyse und Alkalisierung entstand nicht der erwartete Carbaldehyd **42**, sondern ein in Position 6 unsubstituiertes Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin **43** (Abb. 3.19). In der Literatur sind derartige Reaktionen unter Abspaltung einer Aldehydgruppe (Deformylierung) bekannt [MARIANO *ET AL.*, 1971].

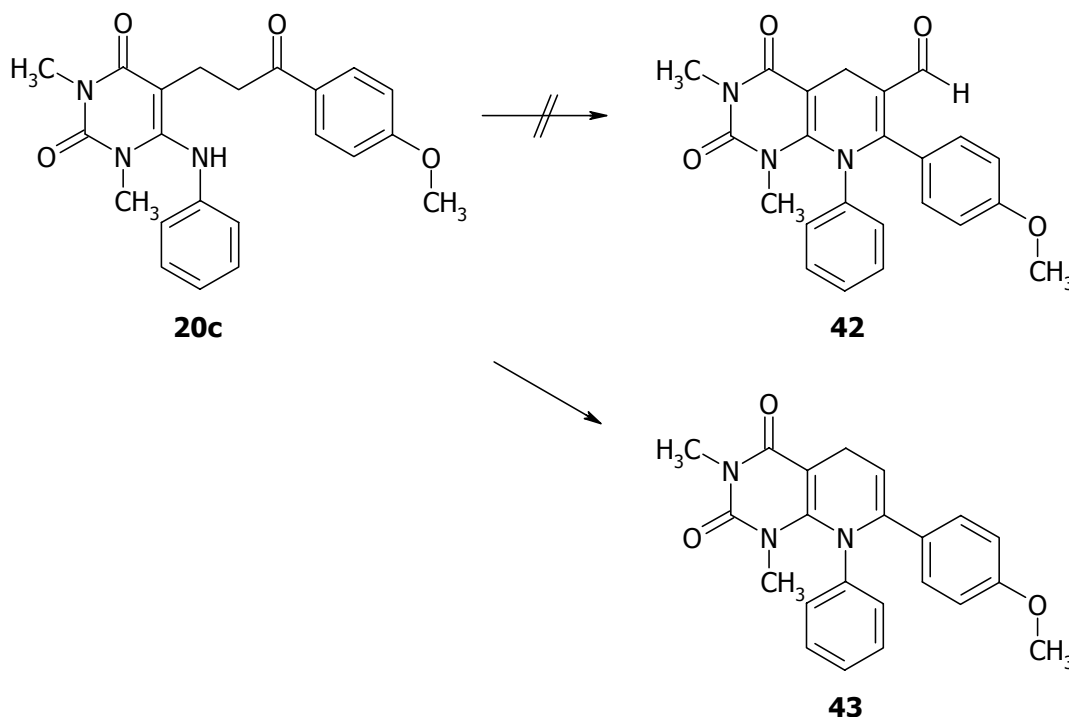


Abb. 3.19: Postuliertes und entstandenes Produkt bei der Umsetzung von **20c** unter Vilsmeier-Bedingungen.

3.6 3-Oxo-3-(pyrimidin-5-yl)propionitrile

3.6.1 6-Substituierte 3-Oxo-3-(pyrimidin-5-yl)propionitrile

Die Reaktion von 6-substituierten 1,3-Dimethyluracil-Derivaten **1** mit Cyanessigsäure in Essigsäureanhydrid führt zur selektiven Einführung einer 2-Cyanacetylgruppe in Position 5 (Abb. 3.20) [KAPPE *ET AL.*, 1983].

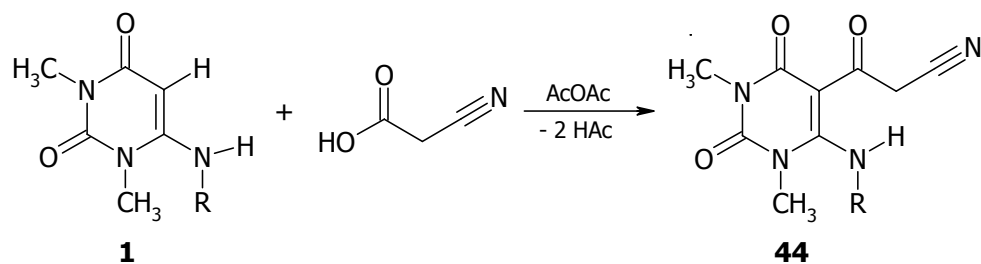


Abb. 3.20: Reaktion 6-substituierter 1,3-Dimethyluracil-Derivate **1 mit Cyanessigsäure.**

Die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs der Cyanessigsäure reicht nicht für eine direkte Substitution aus. Durch die Bildung eines gemischten Cyanessigsäure-Essigsäureanhydrides und anschließender Abspaltung von Essigsäure wird intermediär ein Cyanketen gebildet, welches das eigentliche elektrophile Reagenz darstellt [KAPPE *ET AL.*, 1983] (Abb. 3.21). Eine selektive Acylierung am β -Kohlenstoffatom von Enaminen, in diesem Fall am Kohlenstoff in Position 5 des Uracils, kann nun erreicht werden (Abb. 3.20). SHELKOV *ET AL.* [2002] und SLÄTT *ET AL.* [2004] unterstützen diese These, indem sie zeigen, dass verschiedene Essigsäurederivate mit elektronenziehenden Substituenten in α -Position während einer Reaktion Ketene ausbilden.

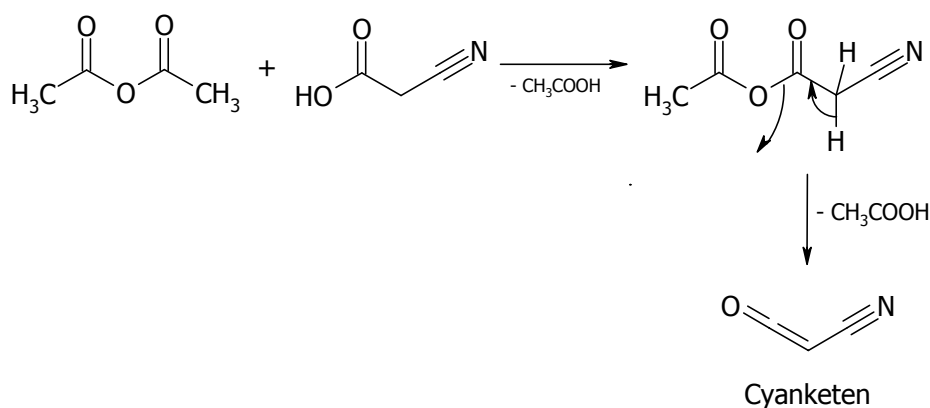


Abb. 3.21: Bildung des Cyanketens über das Cyanessigsäure-Essigsäureanhydrid.

3.6.2 8-Substituierte 7-Aminopyrido[2,3-d]pyrimidine

Die Propionitril-Derivate **44** werden nach einer Methode von SMIRNOVA *ET AL.* [1990] in einer Natriumethanolat-Lösung unter Rückfluss gekocht und nach Abkühlen mit Essigsäure versetzt, um 8-substituierte 7-Aminopyrido[2,3-d]pyrimidin-Derivate **45** zu erhalten (Abb. 3.22).

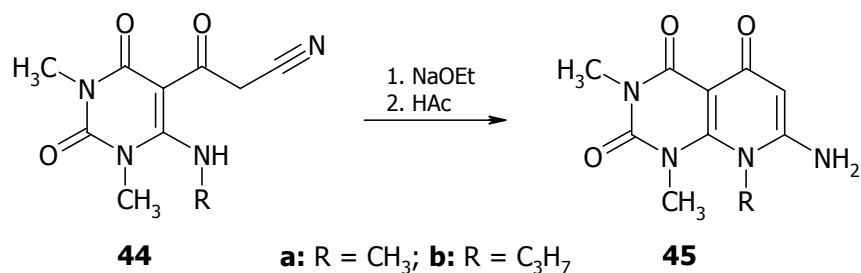


Abb. 3.22: Synthese der 8-substituierten 7-Aminopyrido[2,3-d]pyrimidin-Derivate **45a** und **45b**.

In Abb. 3.23. sind die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Derivate **45a** und **b** dargestellt. Verbindung **45b** kann in zwei vinylogenen tautomeren Formen vorliegen, zum einen in der Enonamin-, zum anderen in der Enolimin-Form. Durch die in verschiedenen Lösungsmitteln aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren lassen sich die unterschiedlichen Tautomere nachweisen (vergleiche Kapitel 4.5).

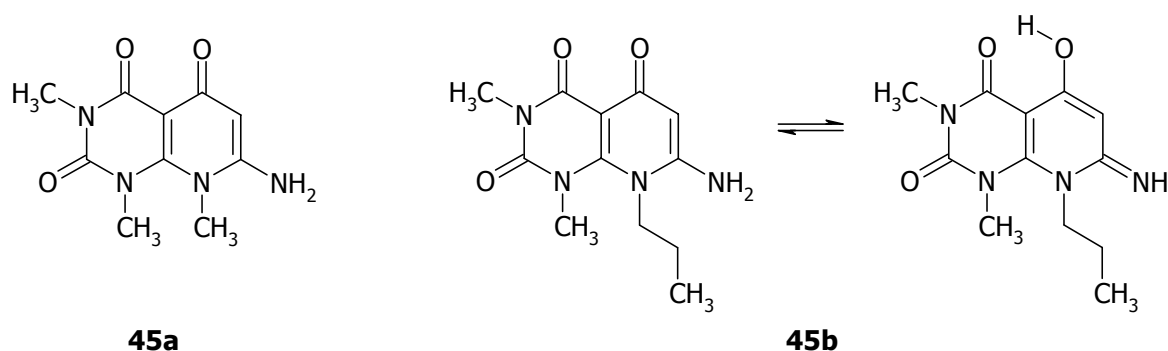


Abb. 3.23: Synthetisierte Derivate **45a** und **b**; tautomere Formen von **45b**.

3.6.3 Bildung von 1,4-Dihydro-4-pyridon-Derivaten

Bei der in Kapitel 3.6.2 beschriebenen Umsetzung von Verbindung **44d** konnte bei einem Reaktionsansatz das 1,4-Dihydro-4-pyridon-Derivat **46b** als einziges Produkt isoliert werden. Die Strukturaufklärung mit Hilfe von ein- und zweidimensionalen NMR-Spektroskopie-Methoden ist in Kapitel 4.6 beschrieben. Durch Übertragung der ermittelten Daten kann die Struktur von **46a**, das bei einer durchgeführten Synthese ausgehend von **44a** entstanden ist, ebenfalls als bewiesen angesehen werden (Abb. 3.24).

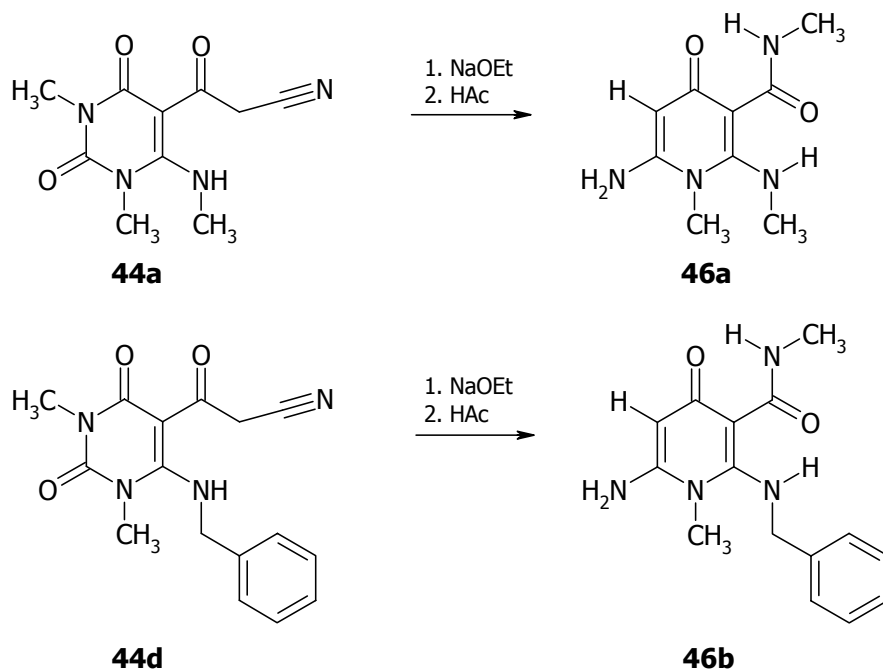


Abb. 3.24: 1,4-Dihydropyrid-4-on-Derivate 46a und b.

Dabei wird folgender in Abb. 3.25 dargestellter Reaktionsmechanismus postuliert: das Ethanolat-Anion öffnet an C-2 den Uracilring des Ausgangsproduktes **44**. Das ringoffene Produkt **47** kann sich durch mesomere Grenzformen stabilisieren, wodurch auch eine freie Drehbarkeit gegeben ist, so dass **48** entstehen kann. Der Ethylester der Hydroxamsäure wird hydrolysiert und Kohlendioxid abgespalten, es entsteht **49**. Anschließend erfolgt der Ringschluss zu Verbindung **46**.

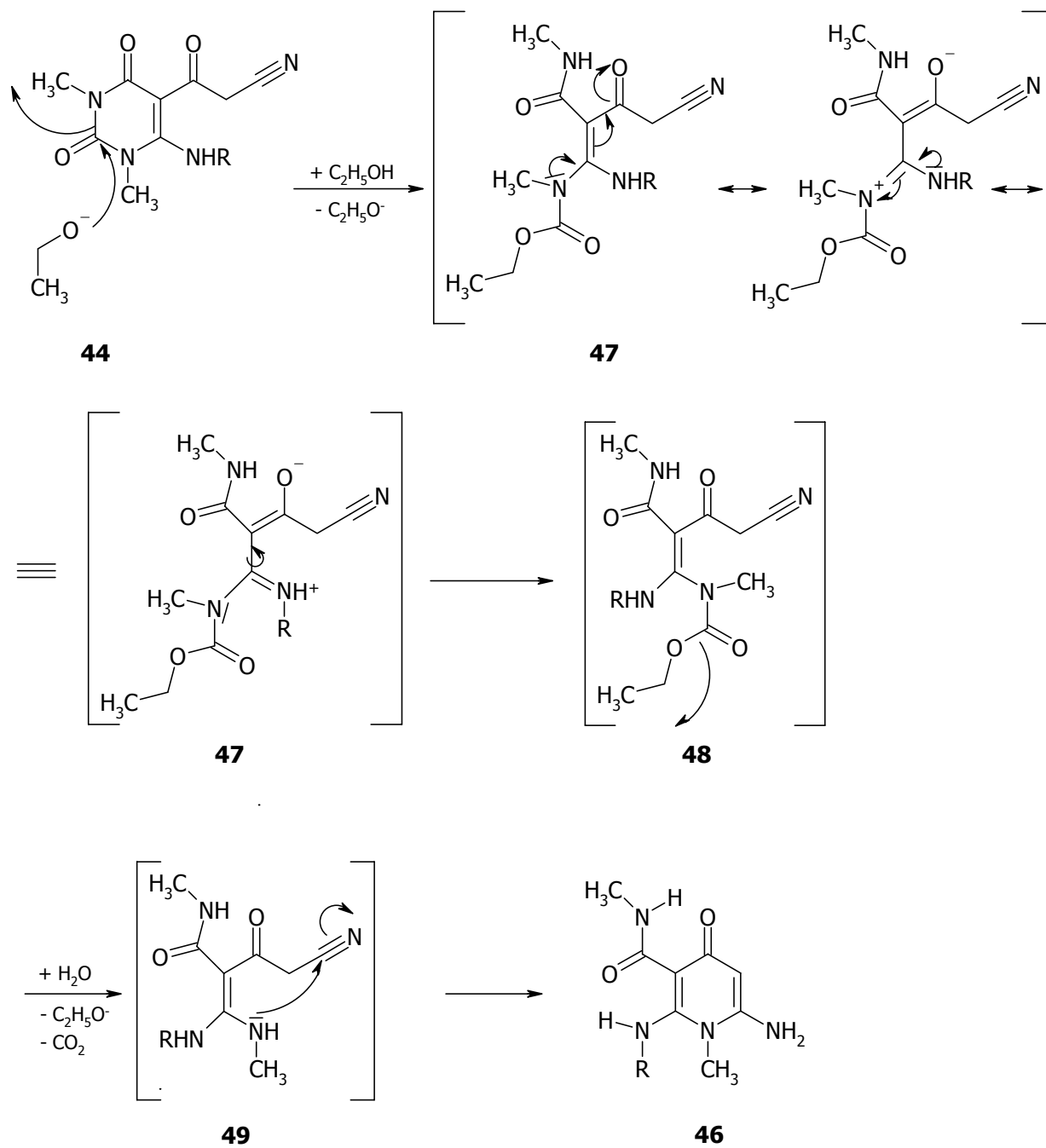


Abb. 3.25: Reaktionsmechanismus zur Bildung von Verbindung 46.

3.7 Synthese 8-substituierter 6-Carboethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion-Derivate

ITO *ET AL.* [1987] beschreiben die Umsetzung von 6-substituierten 1,3-Dimethyluracil-Derivaten **1** mit Diethylethoxymethylenmalonat (EMME) (Abb. 3.26). Nach dieser Methode konnten das Methyl- **51a** und das Propylderivat **51b** hergestellt werden. Die Umsetzung zum Benzylderivat gelang nicht.

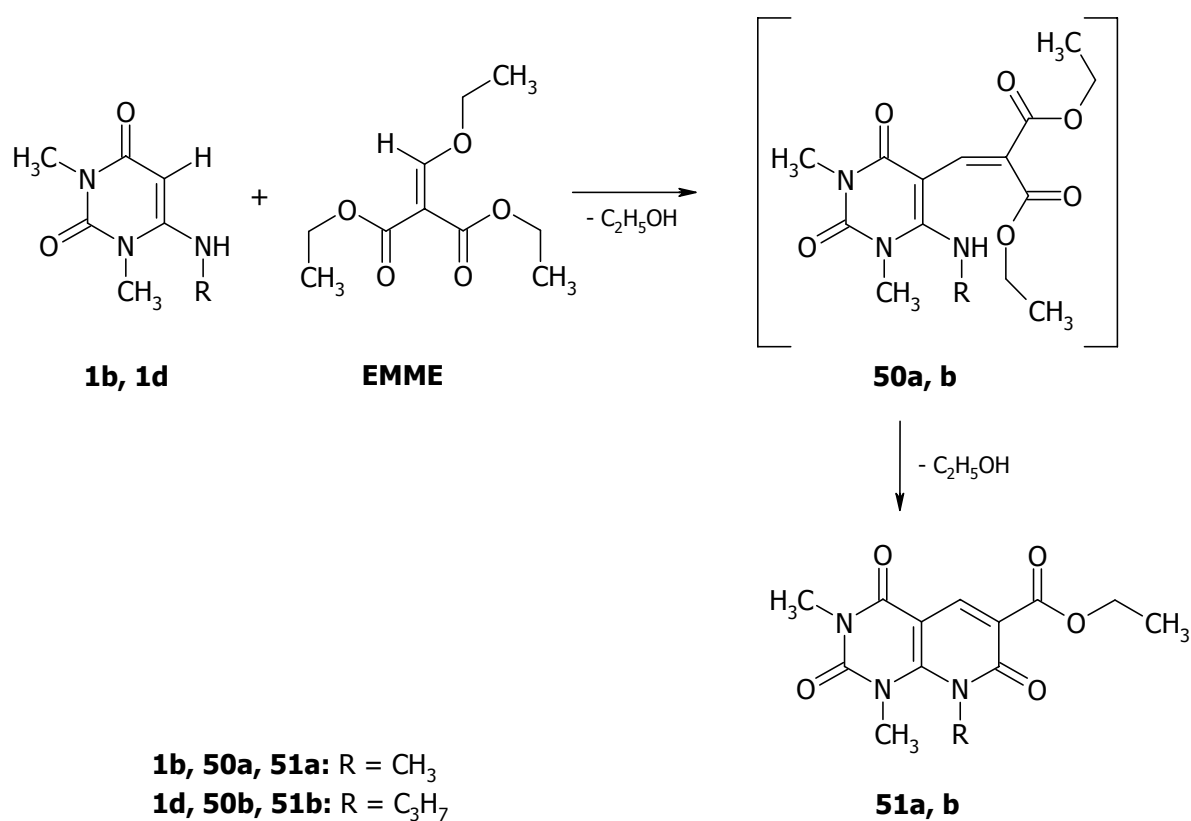


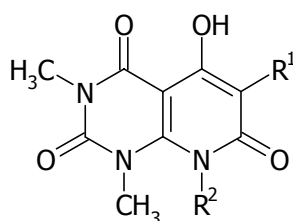
Abb. 3.26: Darstellung der Synthese von 6-substituierten 1,3-Dimethyluracilen **1** mit EMME nach ITO *ET AL.* [1987].

3.8 Synthese von 5-Hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion-Derivaten

3.8.1 Synthese 6- und 8-substituierter 5-Hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion-Derivate

In 6- und 8-Position substituierte 5-Hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion-Derivate **52-54** können nach unterschiedlichen Methoden erhalten werden. KHATTAB *ET AL.* [1996] setzen den Diethylester der Methyl-, Phenyl- und unsubstituierten Malonsäure in Gegenwart von Diphenylether um (Abb. 3.27 I). SCARBOROUGH [1964] beschreibt die Cyclocondensation von *N*-substituierten Aminouracilen mit Malonsäure oder Methylmalonsäure, die durch Acetanhydrid aktiviert wird (Abb. 3.27 II). Eine dritte Möglichkeit wird von BUROVA *ET AL.* [1991] beschrieben, indem die 6-substituierten 3-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-3-oxopropionitrile **44** mit Bromwasserstoffsäure bei Raumtemperatur fünf Tage stengelassen werden (Abb. 3.27 III). Die jeweils genutzte Methode kann dem experimentellen Teil entnommen werden. Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Derivate sind der Tab. 3.4 zu entnehmen.

Tab. 3.4: Übersicht über die synthetisierten 5-Hydroxypyrido[2,3-*d*]pyrimidine 52-54.



Nummer	R ¹	R ²
52a	H	CH ₃
52b	H	C ₃ H ₇
52c	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
53a	CH ₃	CH ₃
54a	C ₆ H ₅	CH ₃

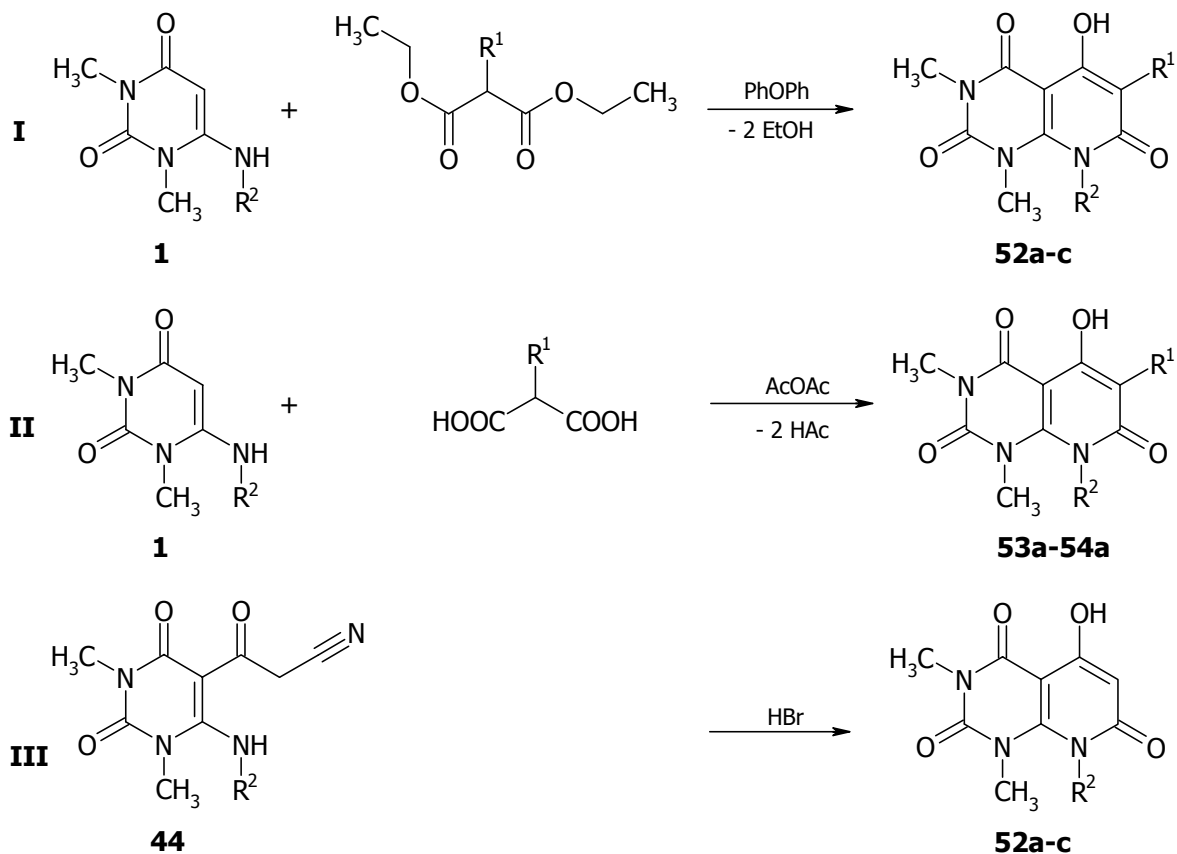


Abb. 3.27: Verschiedene Möglichkeiten der Darstellung von 5-Hydroxypyrido[2,3-d]pyrimidinen.

3.8.2 Nebenprodukt

Die Umsetzung von **1g** mit Phenylmalonsäurediethylester nach der Methode von KHATTAB *ET AL.* [1996] brachte nicht das erwartete Produkt (**55**), sondern führte zu Verbindung **56** (Abb. 3.28).

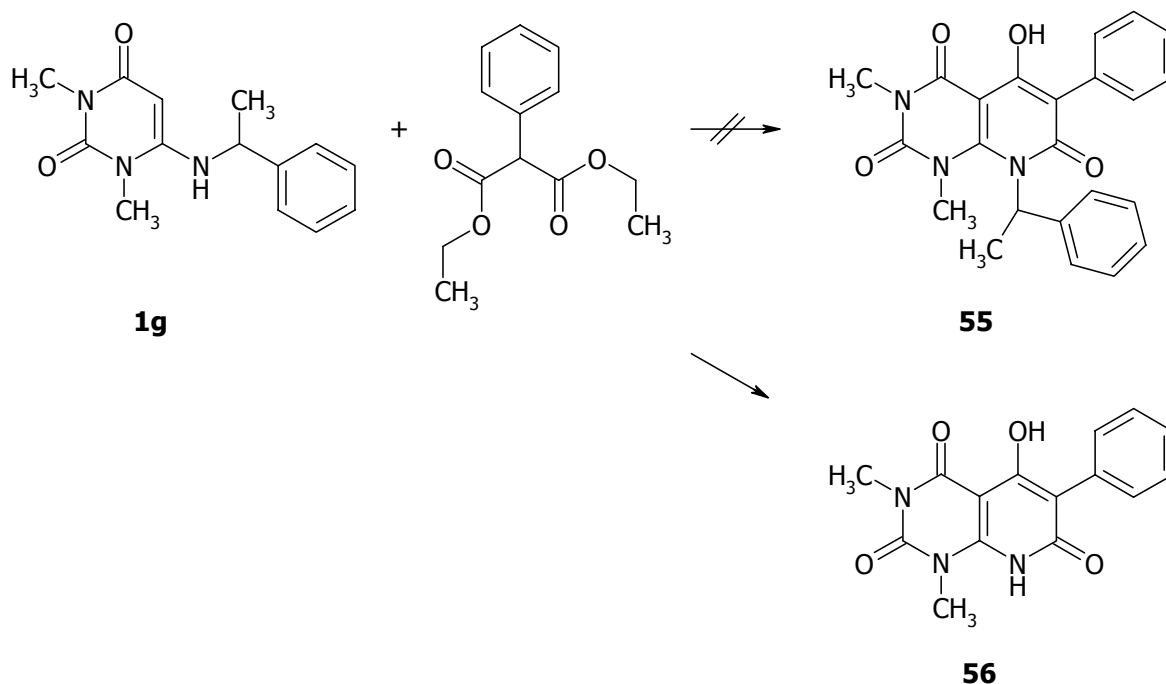


Abb. 3.28: Postuliertes (**55**) und erhaltenes Produkt (**56**) der Umsetzung von **1g** mit Phenylmalonsäurediethylester nach KHATTAB ET AL. [1996].

KHATTAB, KAPPE [1996] haben Verbindung **56** aus 6-Amino-1,3-dimethyluracil **1a** und Phenylmalonsäurediethylester hergestellt:

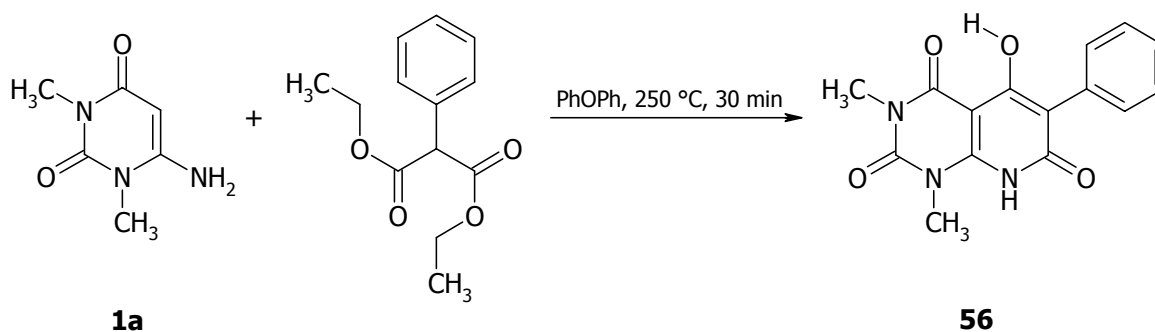


Abb. 3.29: Darstellung von Verbindung **56** nach KHATTAB, KAPPE [1996].

Verbindung **56** kann in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen, von denen zwei in Abb. 3.30 aufgezeigt sind. KHATTAB und KAPPE beschreiben, dass ihre aus dem IR-Spektrum gewonnenen Daten auf das 5-Hydroxy-Tautomer **I** hindeuten und sie das 7-Hydroxy-Tautomer **II** nicht in Betracht ziehen. Das in DMSO- d_6 aufgenommenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt eine weite Tieffeldverschiebung des Wasserstoffes (12,43 ppm) der Hydroxylgruppe, welche durch die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung des 5-Hydroxy-Tautomers **I** bedingt ist.

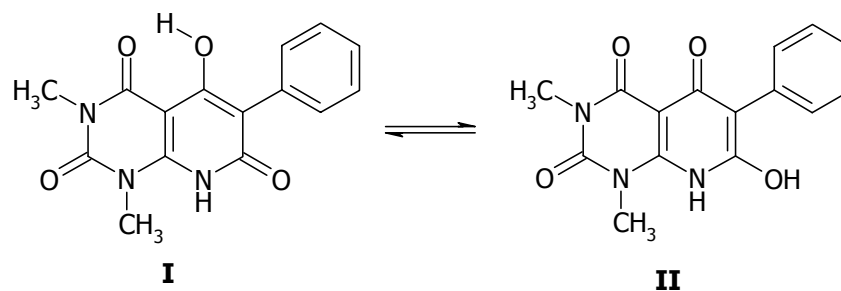


Abb. 3.30: Tautomere Formen von Verbindung 56.

3.8.3 5-Chlor-6-formyl-1,3,8-trimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion

Verbindung **52a** wurde nach einer Vorschrift von KHATTAB *ET AL.* [1996] unter Vilsmeier-Bedingungen zu **57** umgesetzt (Abb. 3.31). Die Umsetzung mit dem Propylderivat **52b** gelang nicht.

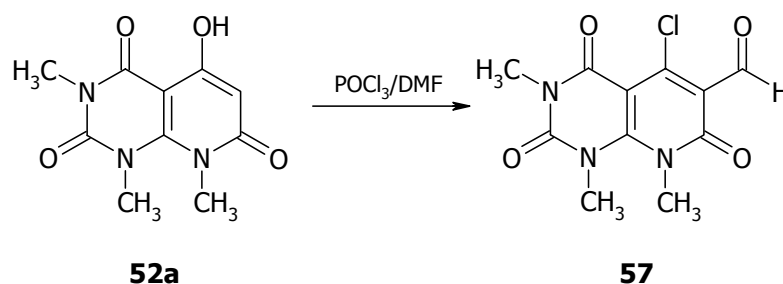


Abb. 3.31: Darstellung von Verbindung 57.

3.8.4 Umsetzung mit Phosphorylchlorid

Bei der Umsetzung von 5-Hydroxy-1,3,6,8-tetramethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion (**53a**) mit Phosphorylchlorid sollte die Hydroxylgruppe in Position 5 durch ein Chloratom ersetzt werden, das dann im Anschluss mit einem Amin umzusetzen wäre. Jedoch wurden zwei Chloratome in das Molekül eingeführt und die am Stickstoffatom befindliche Methylgruppe dabei unter Bildung der Verbindung **59** abgespalten (Abb. 3.32).

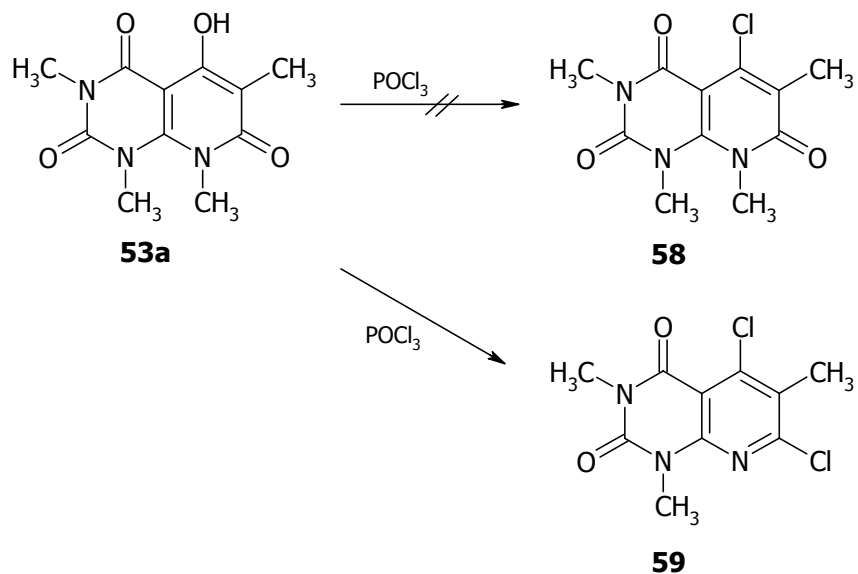


Abb. 3.32: Postuliertes (58) und erhaltenes Produkt (59) aus der Umsetzung von Verbindung 53a mit Phosphorylchlorid.

Die Umsetzung von Phosphorylchlorid mit 5-Hydroxy-1,3,8-trimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trionen, die in Position 6 ein Wasserstoffatom oder einen Phenylring besitzen, wird von KHATTAB *ET AL.* [1996] beschrieben. Hierbei wird nicht wie erwartet die Hydroxylgruppe in 5-Position gegen ein Chloratom ausgetauscht, sondern auch bei milden Bedingungen (2 h, 50 °C) die *N*⁸-Methylgruppe abgespalten, außerdem findet eine zweite Chlorierung in Position 7 statt.

3.9 6-Substituierte Bis(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)methan-Derivate

3.9.1 Synthese 6-substituierter Bis(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)methan-Derivate

Die Umsetzung von 1,3-Dimethyluracil-Derivaten **1** mit Aldehyden zu Bispyrimidin-5-ylmethan-Derivaten **61** wird von PFLEIDERER *ET AL.* [1966] beschrieben (Abb. 3.33). Die 5-Stellung des Pyrimidinringes ist aufgrund seines erhöhten nucleophilen Potentials leicht einem elektrophilen Angriff zugänglich (vergleiche Kapitel 3.4.2). Das intermediär gebildete 5-Hydroxymethyl-Derivat **60** stabilisiert sich in einer Kondensationsreaktion mit einem zweiten Molekül **1**.

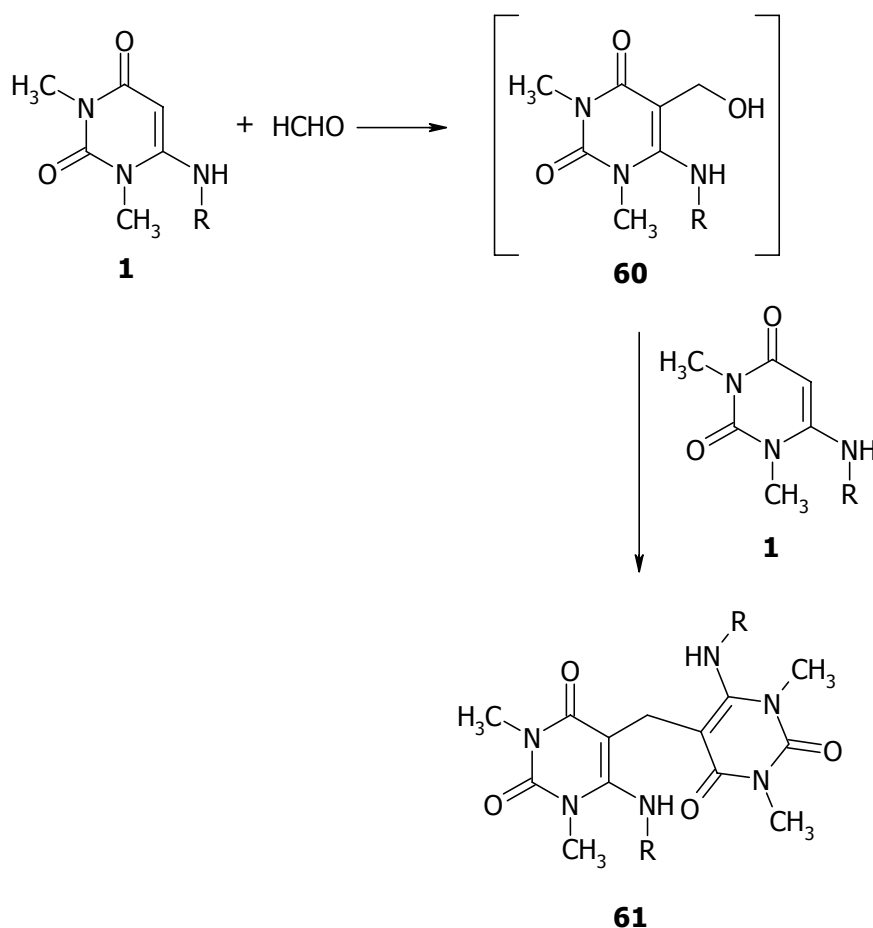


Abb. 3.33: Allgemeiner Mechanismus der Reaktion von 6-Aminoalkyl-1,3-dimethyluracilen **1 mit Formaldehyd nach PFLEIDERER ET AL. [1966].**

Die in dieser Arbeit hergestellten Bis-Verbindungen **61** wurden durch eine Variante der Mannich-Reaktion, die Umsetzung mit Eschenmoser-Salz, dargestellt. In Abb. 3.34 und 3.35 ist der Reaktionsmechanismus dargestellt. Die 1,3-Dimethyluracil-Derivate **1** werden intermediär zu einer Mannichbase aminomethyliert (**62**). Durch eine sich anschließende Aminabspaltung entsteht das Methylenderivat **63**. Der Stickstoff der Imin-Gruppierung wird durch in dem Reaktionsgemisch vorhandene Protonen protoniert; mesomere Grenzstrukturen (**64**) sind möglich.

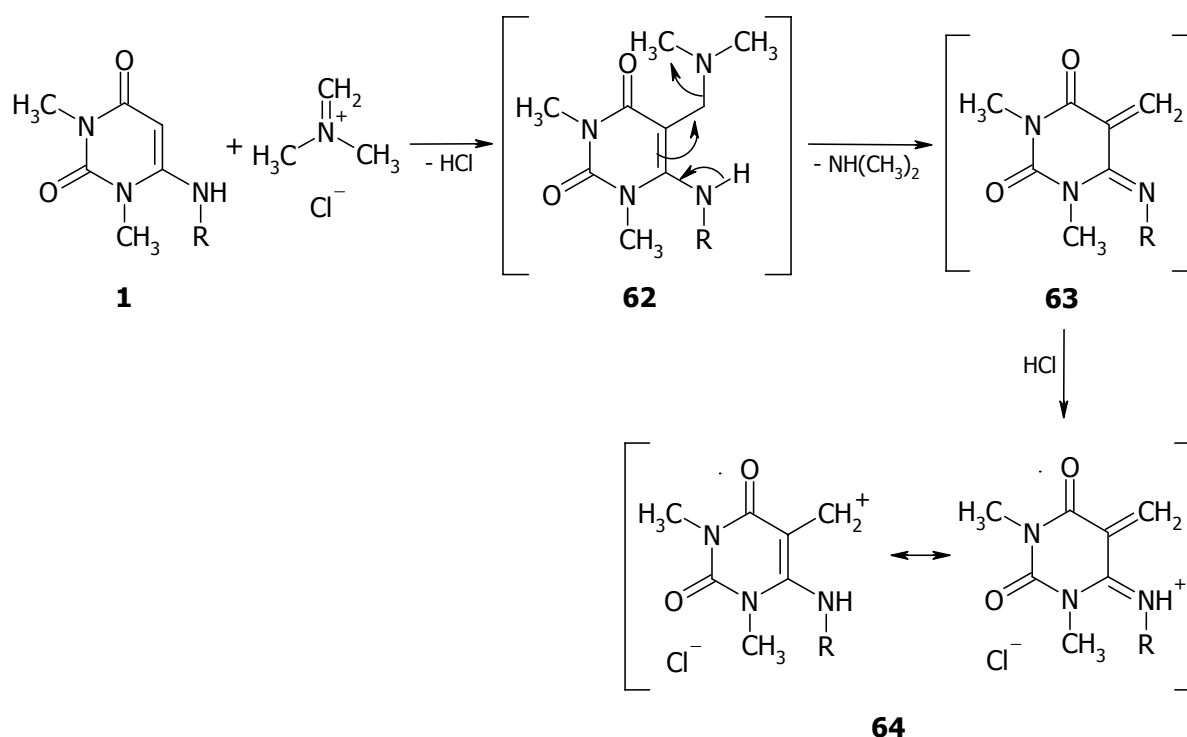


Abb. 3.34: Reaktionsmechanismus der Umsetzung 6-substituierter 1,3-Dimethyluracil-Derivate **1 mit Eschenmoser-Salz.**

Das Zwischenprodukt **64** ist ein starkes Elektrophil, welches mit einem weiteren Molekül **1** über die nächste Zwischenstufe (**65**) zu dem Bispyrimidin-5-ylmethan-Derivat **61** reagiert.

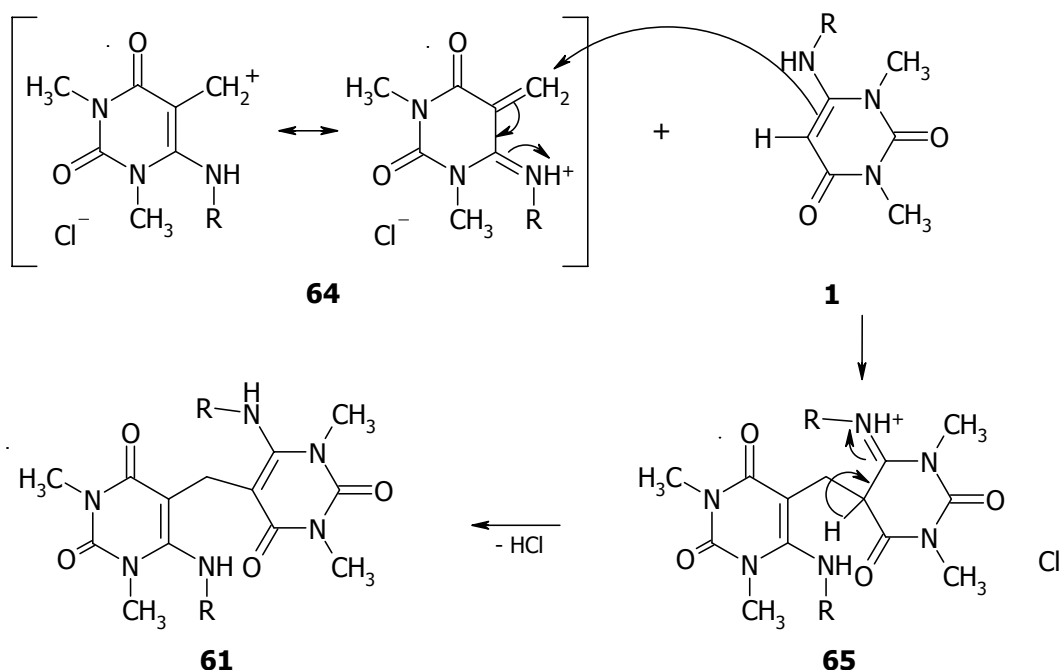
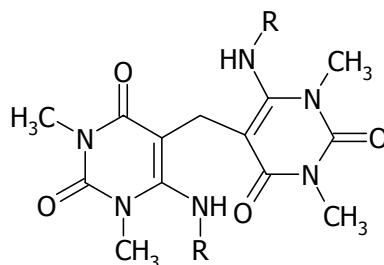


Abb. 3.35: Reaktionsmechanismus der Bildung der Bis-(pyrimidin-5-yl)methan-Derivate 61.

Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Derivate sind in Abb. 3.36 dargestellt.



61a: R = CH₃; **b:** R = C₃H₇; **c:** R = CH₂C₆H₅

Abb. 3.36: Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen 61a-c.

Die Verbindungen **61a** und **c** werden bereits von VAN DER MEIJ *ET AL.* [1986] beschrieben. Sie haben Untersuchungen über die Thymidylat-Synthase durchgeführt, die die Umwandlung von 2'-Desoxyuridin-5'-monophosphat (dUMP) in 2'-Desoxythymidin-5'-monophosphat (dTMP) durch Übertragung einer Methylgruppe von dem Coenzym 5,10-Methylentetrahydrofolat auf das Uridin-Derivat katalysiert [KARLSON *ET AL.*, 1994]. Ein chemisches Modell wurde entwickelt, das der enzymatischen Reaktion sehr nahe kommt. An diesem Modell wurden substituierte 6-Amino-1,3-dimethyluracil-Derivate mit Imidazolidinen in Anwesenheit von Säure umgesetzt. Das Produkt repräsentiert die Methylengruppen-Übertragung dieses Modells auf zwei Moleküle Uracil. Intermediär wird ein exocyclisches Methylene-Iminium-Intermediat gebildet, welches der in

Abb. 3.35 dargestellten Struktur von **64** entspricht. Sie beschreiben weiter, dass dieses Intermediat über Verbindung **65** zu dem Di(aminouracyl)methan-Derivat **61** reagiert.

3.9.2 Unerwartetes Produkt: 6-Benzylidenamino-1,3,5-trimethyluracil

Durch die Umsetzung von Verbindung **61c** in *N,N*-Dimethylformamid bei 150 °C sollte durch Abspaltung eines Benzylamin-Restes das in Abb. 3.37 dargestellte Produkt **66** entstehen. Die Strukturanalyse per NMR-Spektroskopie ergab, dass bei den gewählten Reaktionsbedingungen Verbindung **67** entstanden ist.

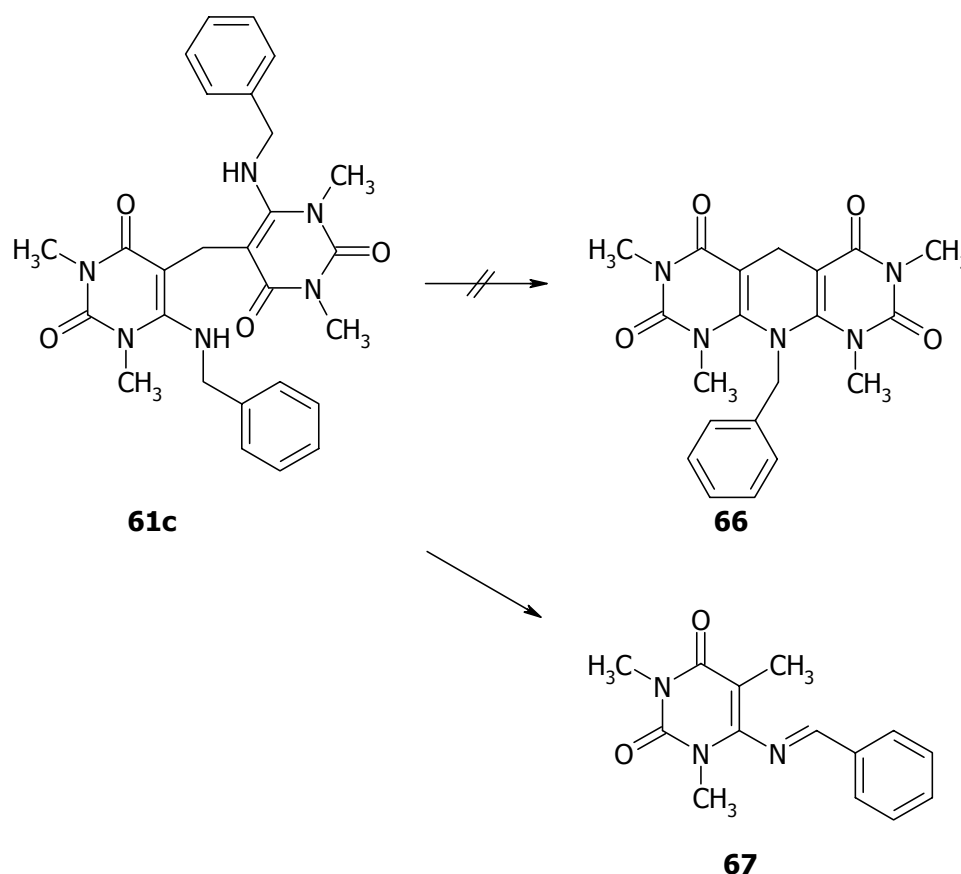


Abb. 3.37: Postuliertes (**66**) und erhaltenes Produkt (**67**) bei der Umsetzung von **61c**.

Folgender Reaktionsmechanismus wird diskutiert: die Bis-Verbindung **61c** wird in einer Retro-En-Reaktion (vergleiche Kapitel 3.9.1) in das Methylenderivat **63** und Verbindung **1f** gespalten (Abb. 3.38). Die Methylenverbindung **63** reagiert dann in einer Cope-Umlagerung zu dem isolierten Produkt **67** (Abb. 3.39).

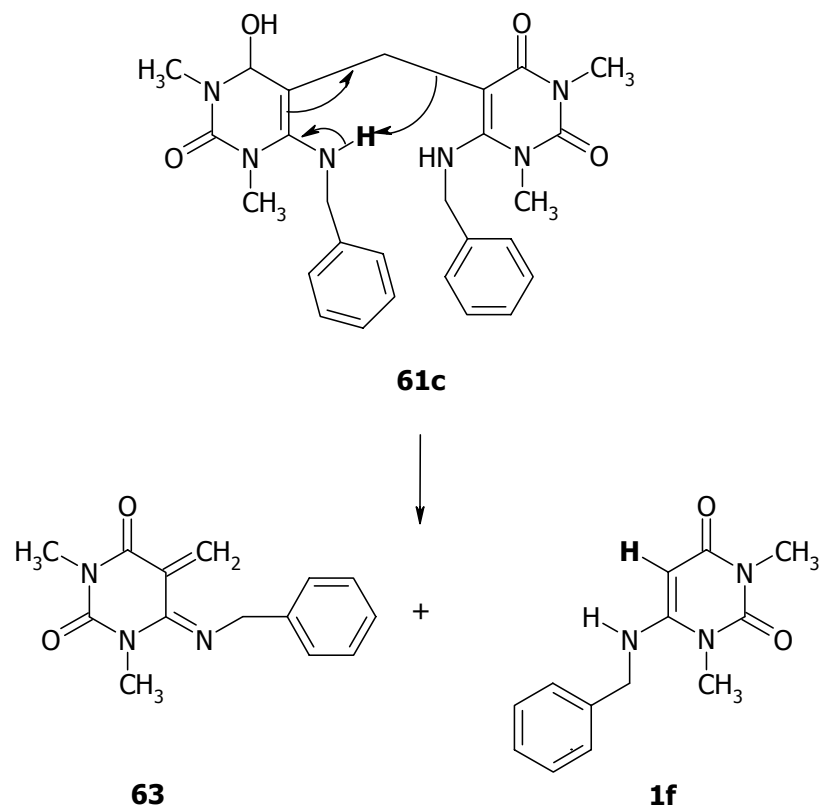


Abb. 3.38: Postulierter Reaktionsmechanismus I.

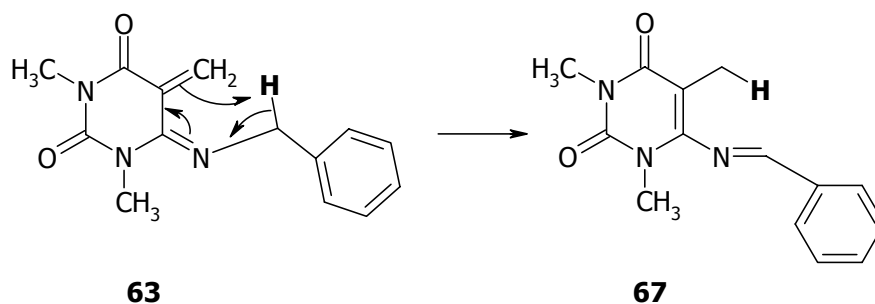


Abb. 3.39: Postulierter Reaktionsmechanismus II.

3.10 Umsetzungen mit 3-Chlorprop-2-eniminiumsalzen

BRINKER und HEBER [1987] beschreiben die Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyluracil **1a** mit 3-Chlor-2-propeniminiumsalzen **68**. Es entsteht ein Gemisch aus den 5-Phenyl- und 7-Phenylpyrido[2,3-*d*]pyrimidinen, die jedoch aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit in heißem Ethanol getrennt werden können (Abb. 3.40).

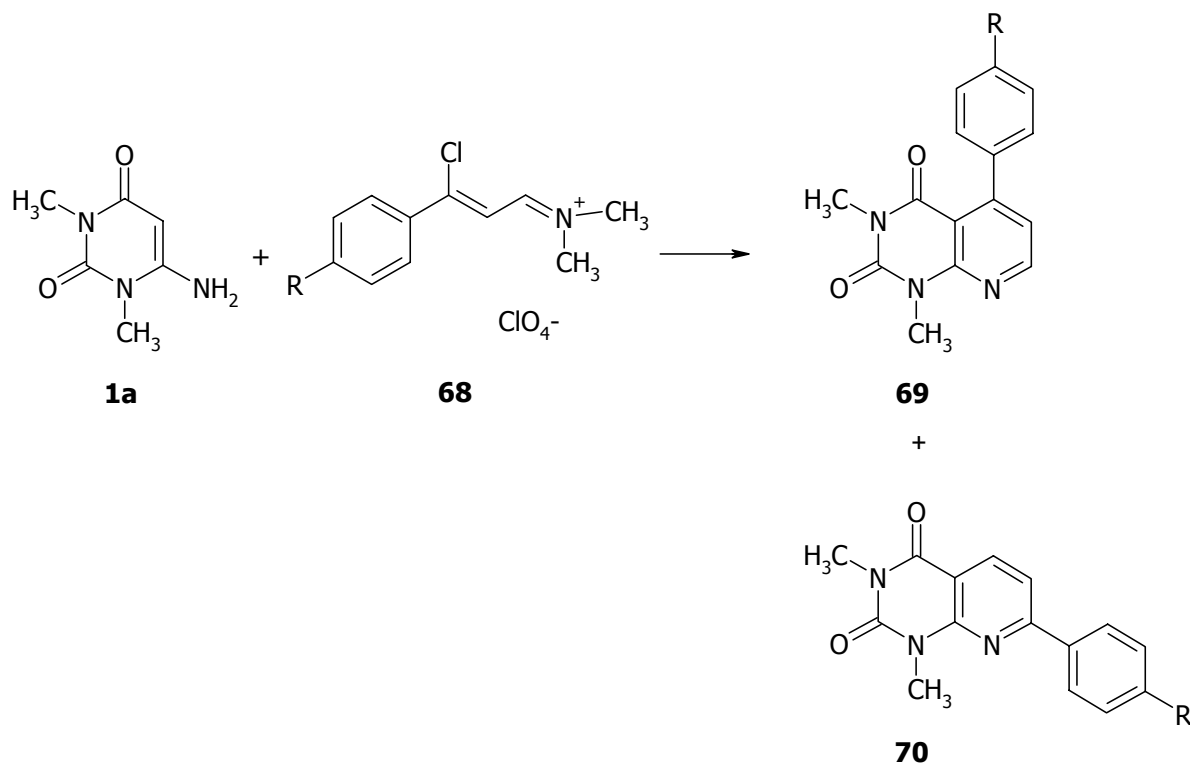


Abb. 3.40: 5-Phenyl- (**69**) und 7-Phenylpyrido[2,3-d]pyrimidin (**70**) als Produkt der Reaktion von 6-Amino-1,3-dimethyluracil **1a** mit 3-Chlor-2-propeniminiumsalzen **68** [BRINKER, HEBER, 1987].

Bei der Umsetzung von 1,3-Dimethyl-6-propylaminouracil **1d** mit 3-Chlor-2-propeniminiumsalzen **68** in Ethanol entsteht kein Pyrido[2,3-d]pyrimidin, sondern es konnten, wenn auch nur in einer geringen Ausbeute, die 5-(Prop-2-enyliden)pyrimidin-Derivate **71** isoliert werden (Abb. 3.41).

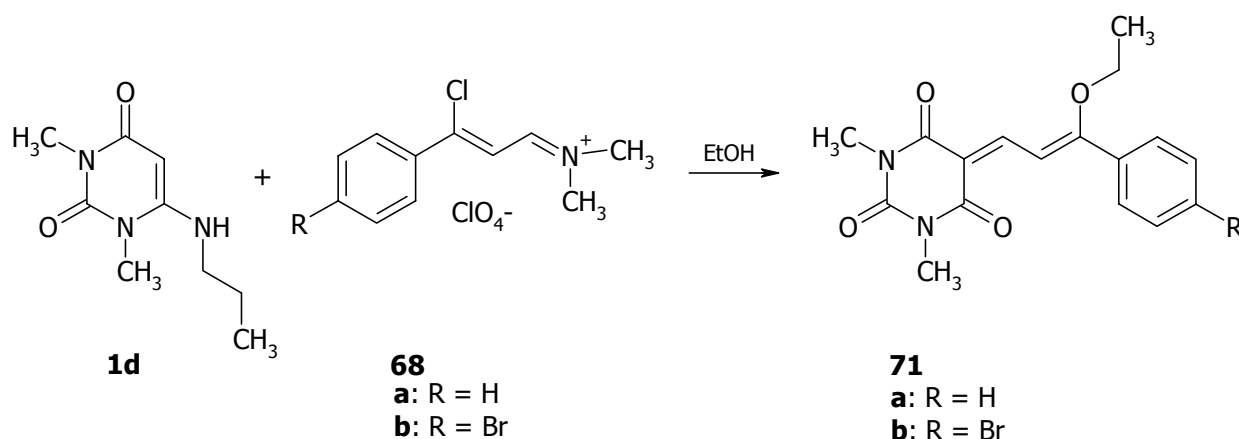


Abb. 3.41: Umsetzung von 1,3-Dimethyl-6-propylaminouracil **1d** mit 3-Chlor-2-propeniminiumsalzen **68** in Ethanol.

Durch Wechsel des Lösungsmittels von Ethanol zu Isopropanol entstand das Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinium-Salz **72**. Mit Hilfe der $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-NMR-Spektroskopie wurde geklärt, dass sich der Phenylring in Position 5 befinden muss (Abb. 3.42, vergleiche Kapitel 4.7).

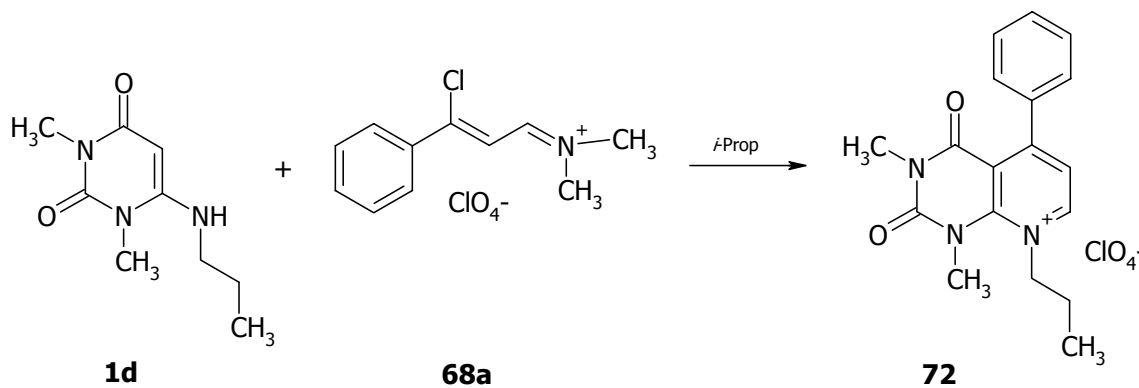


Abb. 3.42: Umsetzung von 1,3-Dimethyl-6-propylaminouracil **1d** mit 3-Chlor-2-propeniminiumsalz **68a** in Isopropanol.

4 SPEKTROSKOPIE

4.1 Spektroskopische Methoden

4.1.1 Eindimensionale Methode: ^1H -NMR-Spektroskopie

^1H -NMR-Spektren werden routinemäßig zur Überprüfung der erwarteten Struktur aufgenommen. Anhand der chemischen Verschiebung und des Aufspaltungsmusters erfolgt eine Charakterisierung der Verbindungen.

4.1.2 Zweidimensionale Methode: ^1H , ^1H -korrelierte NMR-Spektroskopie (^1H , ^1H -COSY)

Bei dem ^1H , ^1H -COSY-Experiment (correlated spectroscopy) handelt es sich um ein homonukleares zweidimensionales Verfahren. Es werden die Informationen erhalten, welches Proton mit welchem Wasserstoffatom über zwei Bindungen (2J oder geminale Kopplung), drei Bindungen (3J oder vicinale Kopplung) oder vier Bindungen koppelt. Auf den beiden Achsen wird jeweils das ^1H -NMR-Spektrum aufgetragen und die Kopplungen erscheinen als Kreuzsignale. Strukturelle Nachbarschaftsbeziehungen werden so einfach und übersichtlich dargestellt.

4.1.3 Zweidimensionale Methode: ^1H , ^1H -korrelierte NMR-Spektroskopie (^1H , ^1H -Long-Range-COSY)

Bei dem ^1H , ^1H -Long-Range-COSY-Experiment handelt es sich ebenfalls um ein homonukleares zweidimensionales Verfahren. Auf den beiden Achsen wird jeweils das ^1H -NMR-Spektrum aufgetragen. Die Messbedingungen werden so verändert, dass Fernkopplungen mit Kopplungskonstanten von 4,0-0,5 Hz über vier, fünf oder sechs Bindungen als Kreuzsignal sichtbar werden [HESSE *ET AL.*, 2005].

4.1.4 Eindimensionale Methode: ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Durch die Aufnahme von ^{13}C -NMR-Spektren werden weitere Informationen über die Struktur eines Moleküls erhalten. Sobald jedoch ein Kohlenstoffatom ein Wasserstoffatom trägt, kommt es zu direkten, geminalen, vicinalen oder Fern-Kopplung. Die Signale für die Kohlenstoffatome erscheinen als komplexe Multipletts.

Durch eine routinemäßig durchgeführte ^1H -Breitband-Entkopplung werden die komplexen C,H-Kopplungen unterdrückt und die Signale erscheinen als Singulets bei derselben chemischen Verschiebung (HESSE *ET AL.*, 2005).

4.1.5 Eindimensionale Methode: DEPT-135-Spektroskopie

Zur weiteren Differenzierung der wasserstofftragenden und quartären Kohlenstoffatome wird ein DEPT-135-Spektrum aufgenommen. Die Signale der Methyl- und Methingruppen zeigen nach oben, während die Signale der Methylengruppen nach unten weisen. Quartäre Kohlenstoffatome erscheinen im Vergleich zu dem ^1H -Breitband-entkoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum nicht.

4.1.6 Zweidimensionale Methode: ^{13}C , ^1H -korrelierte NMR-Spektroskopie (^{13}C , ^1H -COSY)

Bei dem ^{13}C , ^1H -COSY-Experiment handelt es sich um ein heteronukleares zweidimensionales Verfahren. Es wird die Information erhalten, welche Protonen an welche Kohlenstoffatome gebunden sind. In einem Konturdiagramm werden die chemischen Verschiebungen des ^{13}C -NMR-Spektrums mit denen des ^1H -NMR-Spektrums korreliert. Die direkten Kopplungen erscheinen als Kreuzsignale ($^1J_{\text{C,H}}$). Eine genaue Zuordnung der quartären Kohlenstoffatome erfolgt jedoch nicht.

4.1.7 Zweidimensionale Methode: ^{13}C , ^1H -korrelierte NMR-Spektroskopie (^{13}C , ^1H -COLOC)

Das ^{13}C , ^1H -COLOC-Experiment ist auch ein heteronukleares zweidimensionales Verfahren. COLOC steht für correlation via long range coupling. Auf einer Achse ist das ^{13}C -NMR-Spektrum und auf der anderen Achse das ^1H -NMR-Spektrum aufgetragen. Die direkten Kopplungen ($^1J_{\text{C,H}}$) erscheinen wie im ^{13}C , ^1H -COSY-Spektrum. Durch zusätzliche Kreuzsignale können auch $^2J_{\text{C,H}}$ - und $^3J_{\text{C,H}}$ -Fernkopplungen sichtbar gemacht und somit auch quartäre Kohlenstoffatome genauer lokalisiert werden.

4.1.8 Zweidimensionale Methode: NOESY

Zwei magnetische Kerne können über den Raum durch den sogenannten Kern-Overhauser-Effekt (Nuclear Overhauser Effect) miteinander wechselwirken. Dieses Wechselwirken führt zu keiner skalaren Kopplung. NOESY bedeutet Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (FRIEBOLIN, 1999) und ist eine zweidimensionale NMR-Spektroskopie-Methode, die dieses Phänomen ausnutzt. Die räumliche Nähe von Wasserstoffatomen innerhalb eines Moleküls kann mit dieser bestimmten Messtechnik durch Kreuzsignale sichtbar gemacht werden. Durch diese Konnektivität durch den Raum können schwierige Konstitutionen aufgeklärt werden.

4.1.9 Infrarot-Spektroskopie

Die aufgeführten IR-Spektren wurden als Kaliumbromid-Presslinge aufgenommen.

4.2 Strukturaufklärung von 1,3-Dimethyl-6-(*N*-morpholinomethyl)-7-(4-tolyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (**11**)

Bei der Umsetzung von 1,3-Dimethyl-7-(4-tolyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (**3b**) mit Paraformaldehyd und Morpholinhydrochlorid in einer Mannich-Reaktion unter Ausschluss von Luftsauerstoff konnte Verbindung **11** isoliert werden, deren Struktur in Abb. 4.1 dargestellt ist.

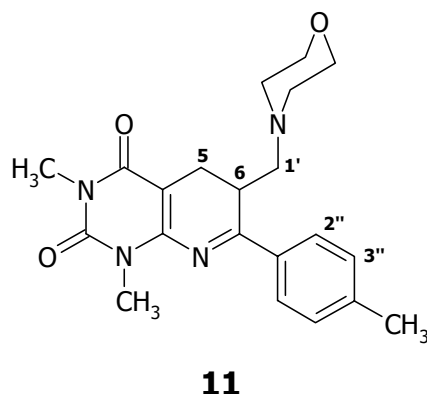


Abb. 4.1: Struktur von Verbindung 11.

4.2.1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Abb. 4.2 zeigt das in CDCl_3 aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **11**.

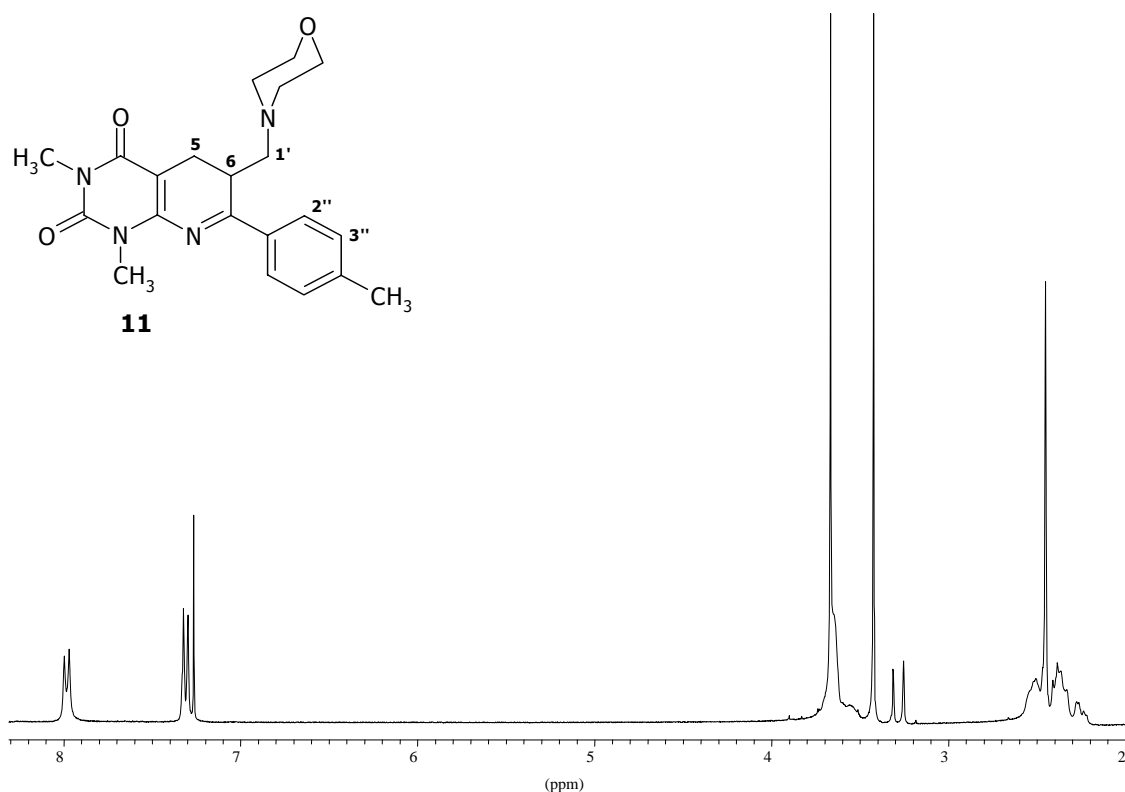


Abb. 4.2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **11** (300 MHz, CDCl_3).

Im tiefen Feld befinden sich bei 7,99 ppm die ortho-ständigen Wasserstoffatome des Tolyrestes, die mit einer 3J -Kopplung von 8,2 Hz mit den meta-ständigen H-Atomen bei 7,32 ppm koppeln.

Der Bereich von 2,2 bis 3,7 ppm ist in Abb. 4.3 in gespreizter Form dargestellt. Hier befinden sich insgesamt 22 aliphatische Protonen, deren Signale sich teilweise überlappen. Nur wenige Signale können aufgrund von Literaturdaten schon mit Sicherheit zugeordnet werden.

Die Methylgruppe des 4-Tolyrestes erscheint als Singulett bei 2,46 ppm, die beiden Methylgruppen an den Stickstoffen des Pyrimidinringes als Singuletts bei 3,43 und 3,67 ppm. Die vier Protonen der Methylenoxy-Gruppen des Morpholinringes befinden sich unter dem Multipllett bei 3,64 ppm [HESSE *ET AL.*, 2005]. Das Methin-Proton liegt als breites Multipllett bei 3,58 ppm.

Die übrigen aliphatischen Protonen zeigen komplexe Aufspaltungsmuster und die genaue Zuordnung erfolgt mit Hilfe der $^1\text{H},^1\text{H}$ -korrelierten NMR-Spektroskopie (vergleiche Kapitel 4.2.2).

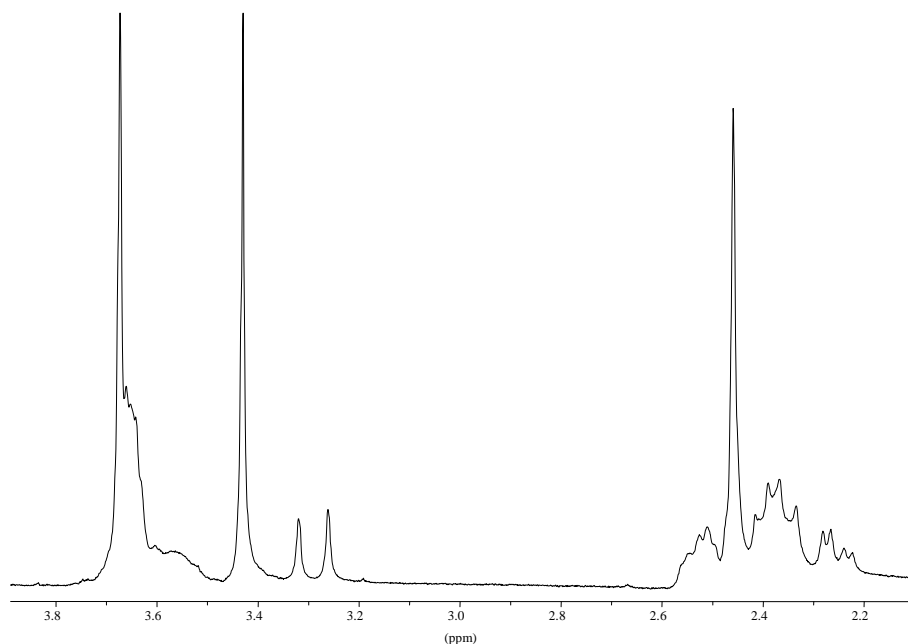


Abb. 4.3: Ausschnitt aus dem aliphatischen Bereich (300 MHz, CDCl_3).

4.2.2 $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY

Abb. 4.4 zeigt das zweidimensionale $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -korrelierte NMR-Spektrum, in dem die Kreuzsignale der aromatischen Protonen untereinander und zu der am Tolyrest befindlichen Methylgruppe (2,46 ppm) eingezeichnet sind. Der aliphatische Bereich ist in Abb. 4.5 vergrößert dargestellt und die Kreuzsignale sind gekennzeichnet.

Unter den Signalen zwischen 2,2 und 2,7 ppm liegen insgesamt zehn Protonen und die einzelnen Signale sind zum Teil nicht basisliniengetrennt und fallen zusammen. Viele Kreuzsignale gehen von dem Multiplett aus, das zwischen 2,3 und 2,4 ppm liegt und dessen Zentrum bei 2,38 ppm festgelegt wurde.

Die vier Methylenoxy-Protonen des Morpholinringes (3,64 ppm) zeigen zwei Korrelationspeaks mit den Signalen bei 2,38 und 2,52 ppm. Da sich im Ring nur noch die Methylenamino-Protonen befinden, können die chemischen Verschiebungen ihnen zugewiesen werden. Sie sind folglich magnetisch nicht äquivalent. Der Morpholinring zeigt bei Raumtemperatur eine schnelle Ringinversion, die das komplizierte Vierspin-system einer Ethylengruppe (ABCD) in ein $\text{AA}'\text{XX}'$ -System übergehen lässt. Die beiden Protonen jeder Methylengruppe A und X sind somit chemisch, aber nicht magnetisch äquivalent [HESSE *ET AL.*, 2005]. Die 1,3-trans-(e,a)-ständigen *N*-benachbarten Protonen können jeweils paarweise untereinander durch Ring- und *N*-Inversion sowie Ring-Rotation ihre Plätze wechseln, sind damit chemisch äquivalent und besitzen die gleiche chemische Verschiebung [GRUNDMANN, 1999].

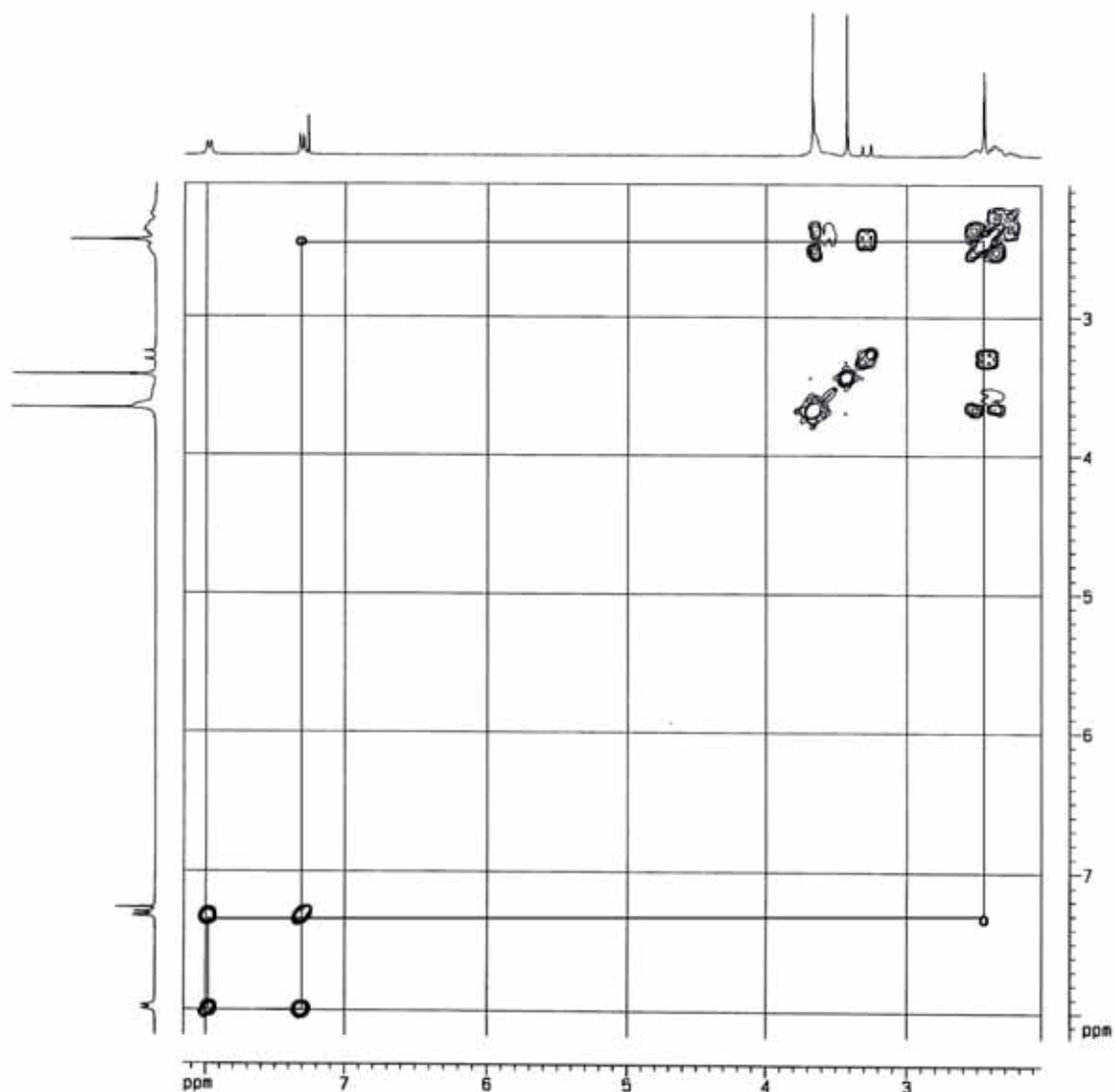


Abb. 4.4: Zweidimensionales Protonenkorrelationsspektrum von Verbindung 11 (300 MHz, CDCl₃).

Es konnten für die Signale der Methylenamino-Protonen keine Kopplungskonstanten bestimmt werden, über deren Größenordnung die axiale (a) oder equatoriale (e) Stellung im Ring zuzuordnen wäre. Der Theorie nach sind in einen Sechsering mit sterisch fixierter Sesselkonformation equatorial stehende Protonen im Vergleich zu axialen weiter ins tiefe Feld verschoben (vergleiche Abschnitt 4.4). Das Signal bei 2,38 ppm erhält daher den Kennbuchstaben a für axial und das Signal bei 2,65 ppm e für equatorial.

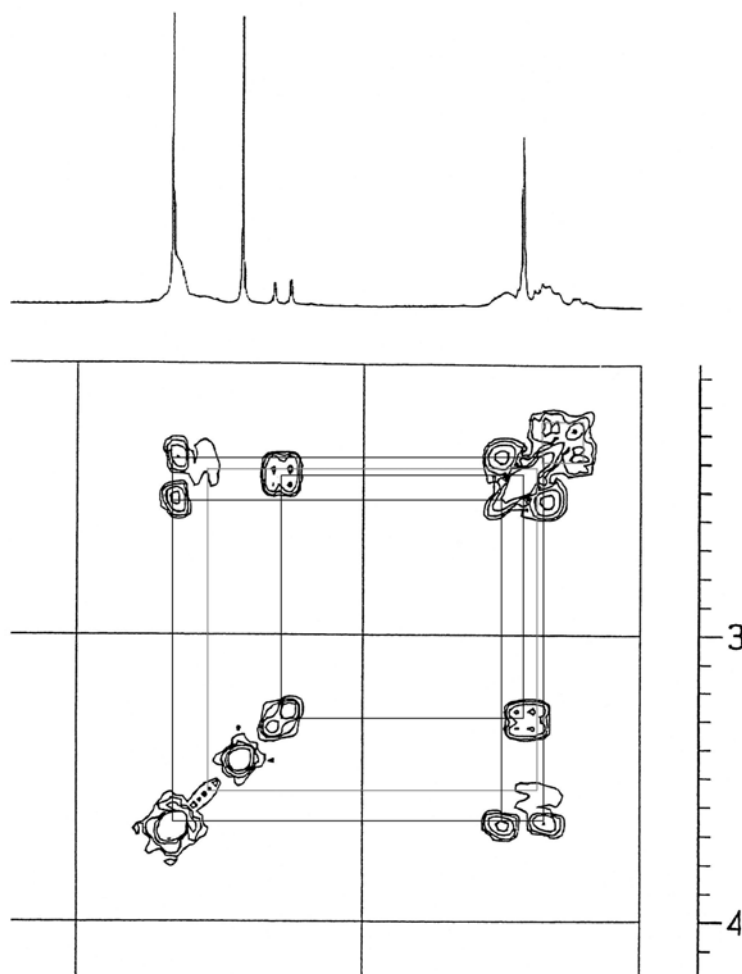


Abb. 4.5: Vergrößerter Ausschnitt aus dem aliphatischen Bereich des in Abb. 4.4 dargestellten Spektrums (300 MHz, CDCl_3).

Die Wasserstoffatome der Methylengruppe H-1' sind ebenfalls diastereotop. H-1'a liegt am weitesten ins hohe Feld verschoben als Dublett eines Dubletts bei 2,25 ppm. Es zeigt eine geminale Kopplung von 12,6 Hz zu H-1'b und eine vicinale Kopplung von 4,7 Hz zu dem Methin-Proton H-6. Im Protonenkorrelationsspektrum ist kein Kreuzsignal zu H-6, sondern nur zu dem Multipllett bei 2,38 ppm sichtbar, welches dann H-1'b zugeordnet werden kann.

Die beiden Protonen der Methylengruppe H-5 zeigen sehr unterschiedliche chemische Verschiebungen für H-5a von 2,38 und für H-5b von 3,29 ppm. Das Signal bei 3,29 ppm spaltet zu einem Dublett auf, dessen Größenordnung der Kopplungskonstanten von 17,5 Hz auf die geminale Kopplung hindeutet, während die vicinale Kopplung in diesem Spektrum, aber auch in dem ^1H -NMR-Spektrum (vergleiche Kapitel 4.2.1) numerisch nicht bestimmbar ist.

Ausgehend von dem Methin-Proton sind in dem in Abb. 4.5 gezeigten Spektrum die Kopplungen zu H-5a und zu H-1'b als Kreuzsignale erkennbar.

Den oben aufgeführten ein- und zweidimensionalen ^1H -NMR-Spektren lassen sich die in Tab. 4.1 zusammengefassten Informationen zur Struktur der Verbindung entnehmen.

Tab. 4.1: Resonanzlagen, Multiplizitäten und Kopplungskonstanten der Protonen von Verbindung 11.

Chemische Verschiebung [ppm]	Signal-aufspaltung	Kopplungs-konstante [Hz]	Anzahl H-Atome	Zuordnung
2,25	dd	$^3J = 12,6, ^3J = 4,7$	1	H-1'a
2,38	m_c	-	4	$\text{CH}_a\text{-N-CH}_a$, H-1'b, H-5a
2,46	s	-	3	4''- CH_3
2,52	m_c	-	2	$\text{CH}_e\text{-N-CH}_e$
3,29	d	$^3J = 17,5$	1	H-5b
3,43	s	-	3	$\text{N}^1\text{-CH}_3$
3,58	m_c	-	1	H-6
3,64	m_c	-	4	$2 \times (\text{O-CH}_2)$
3,67	s	-	3	$\text{N}^3\text{-CH}_3$
7,32	d	$^3J = 8,1$	2	H-3'', -5''
7,99	d	$^3J = 8,2$	2	H-2'', -6''

4.2.3 ^{13}C -NMR- und DEPT-135-Spektroskopie

In dem in Abb. 4.6 aufgeführten ^1H -Breitband-entkoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum finden sich nur 17 statt der erwarteten 21 Signale wieder. Ursache hierfür liegt in der magnetischen Äquivalenz der ortho- und meta-ständigen Kohlenstoffatome im Aromaten und der Methylenamino- und Methylenoxy-Gruppen des Morpholinringes.

Um die quartären von den wasserstofftragenden C-Atomen besser unterscheiden zu können, wurde zusätzlich ein DEPT-135-Spektrum aufgenommen (Abb. 4.7).

Am stärksten abgeschirmt ist die Methylengruppe C-5. Dann folgen die Methylgruppe des Tolyrestes und die beiden am Stickstoff des Pyrimidinringes befindlichen CH_3 -Gruppen. Die sp^3 -hybridisierte Methingruppe entspricht dem Signal bei 31,4 ppm. Die Methylenamino-C-Atome des Morpholinringes erscheinen bei 53,8 ppm. Die Methylenbrücke C-1' liegt ein wenig weiter paramagnetisch verschoben bei 57,3 ppm. Sie steht stärker im Anisotropiekegel des Phenylringes als die Methylenamino-C-Atome.

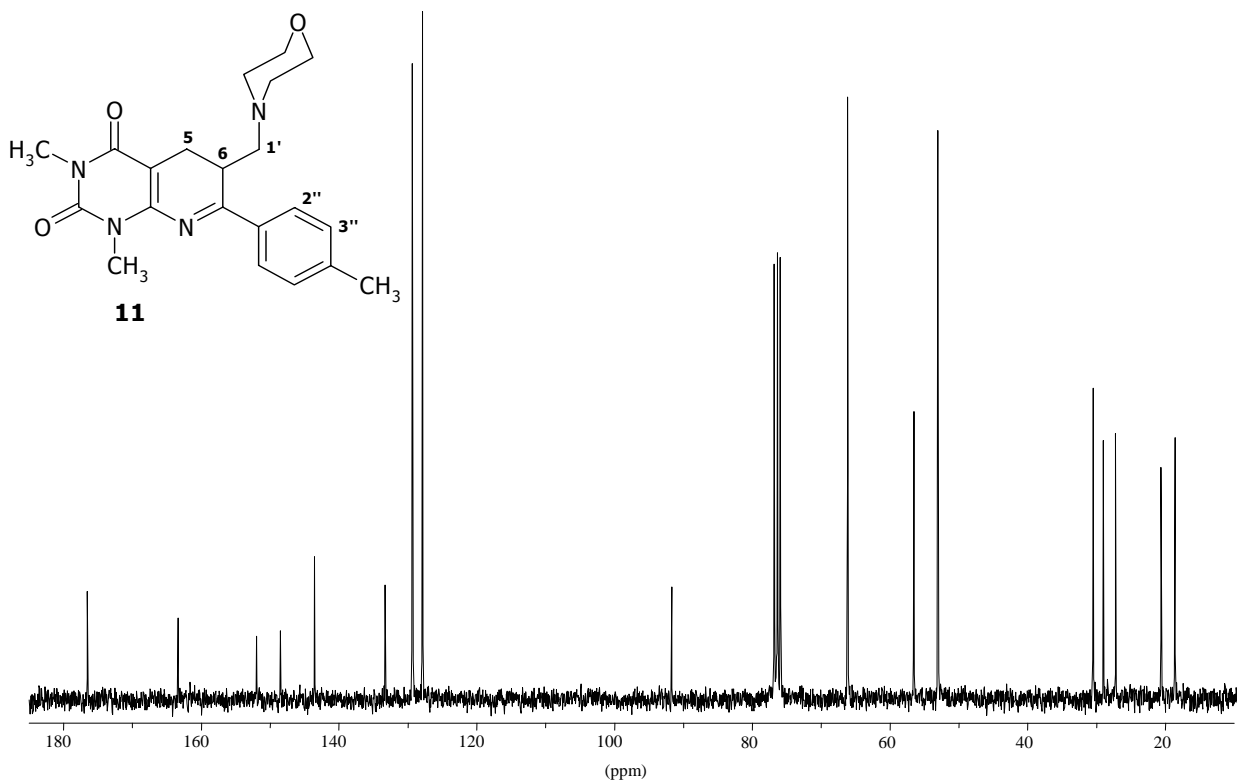


Abb. 4.6: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **11** (75 MHz, CDCl_3).

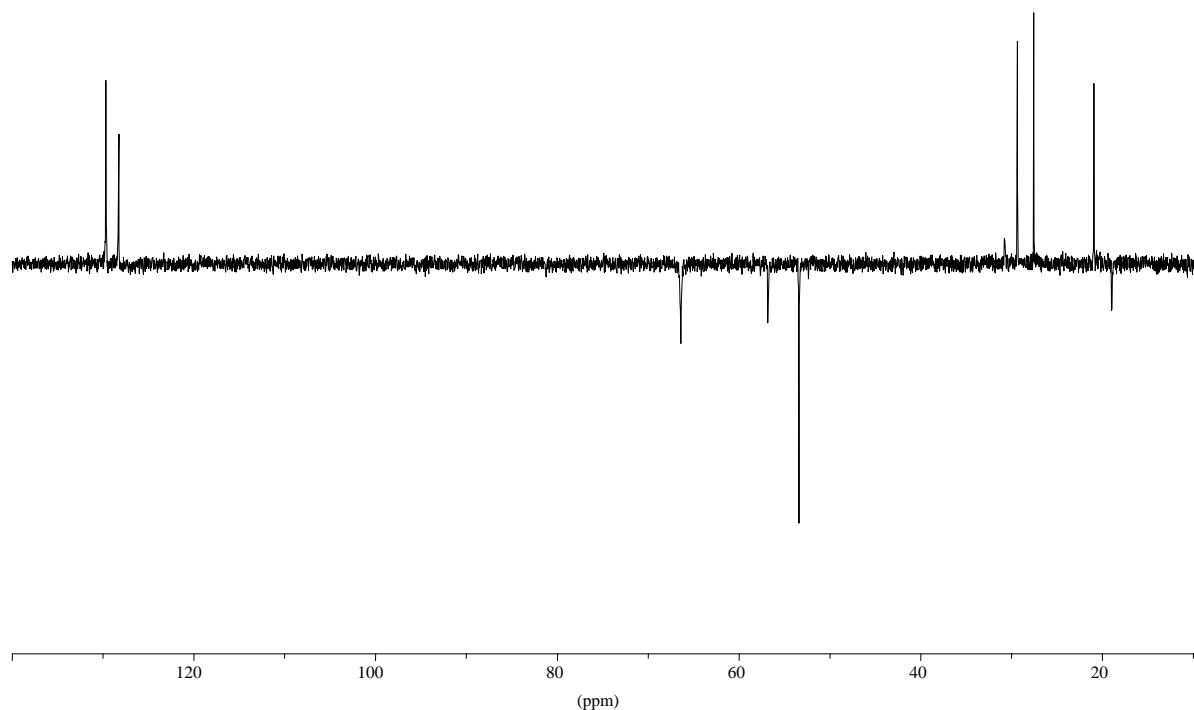


Abb. 4.7: DEPT-135-Spektrum von Verbindung **11** (75 MHz, CDCl_3).

Die Methylenoxy-C-Atome liefern das Signal bei 66,8 ppm. Das quartäre Kohlenstoffatom C-4a ist bei 92,2 ppm zu finden. Dann folgen die Signale der aromatischen

C-Atome. Die Zuordnung der Signale erfolgt unter Verwendung von Inkrementberechnungen auf Grundlage von bekannten substituierten Benzolderivaten [HESSE *ET AL.*, 2005; CHEMDRAW ULTRA 8.0]. C-2'' und -6'' sind im Gegensatz zum ¹H-NMR-Spektrum, in dem die Reihenfolge umgekehrt ist, entschirmt als C-3'' und -5''. C-1'' erscheint bei 133,6 ppm und C-4'' bei 143,8 ppm noch weiter ins tiefe Feld verschoben. Das quartäre Kohlenstoffatom der zweiten Kondensationsstelle C-8a ist bei 148,7 ppm zu finden. Die beiden Kohlenstoffatome der Carbonylgruppen im Pyrimidinring erscheinen wie erwartet bei 152,1 und 163,5 ppm. Die relativ hohe chemische Verschiebung des Kohlenstoffatoms C-7 beruht auf der Doppelbindung zu dem Stickstoff in Position 8 und der Bindung zu der Tolygruppe.

Die chemische Verschiebung, die Anzahl der wasserstofftragenden Kohlenstoffatome und die Zuordnung aus den Daten des ¹³C-NMR- und DEPT-135-Spektrums sind in Tab. 4.2 zusammengefasst. Die Zuordnung der Signale der Kohlenstoffatome ist aus Abb. 4.8 ersichtlich.

Tab. 4.2: Zuordnung der ¹³C-NMR-Signale aufgrund der ¹³C- und DEPT-135-Spektren.

δ [ppm]	CH ₃	CH ₂	CH	C _q	Zuordnung
19,6		×			C-5
21,6	×				4''-CH ₃
28,2	×				N ¹ -CH ₃
30,0	×				N ³ -CH ₃
31,4			×		C-6
53,8		×			N-CH ₂
57,3		×			C-1'
66,8		×			O-CH ₂
92,2				×	C-4a
128,2			×		C-2'', -6''
129,7			×		C-3'', -5''
133,6				×	C-1''
143,8				×	C-4''
148,7				×	C-8a
152,1				×	C-2
163,5				×	C-4
176,6				×	C-7

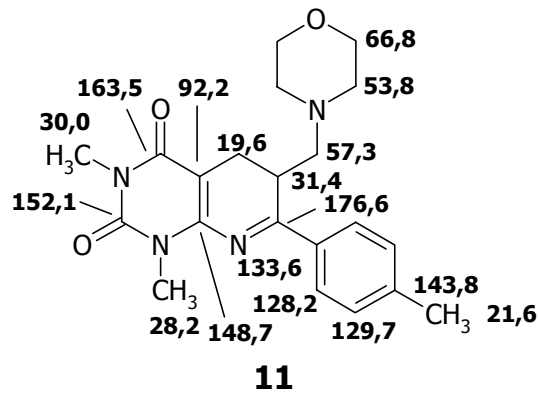


Abb. 4.8: Zuordnung der chemischen Verschiebungen in ppm der Kohlenstoffatome von Verbindung 11.

4.2.4 Zweidimensionale Methode: $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COSY

Anhand des in Abb. 4.9 aufgeführten zweidimensionalen $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -korrelierten Spektrums können die Protonen den wasserstofftragenden Kohlenstoffatomen zugeordnet werden.

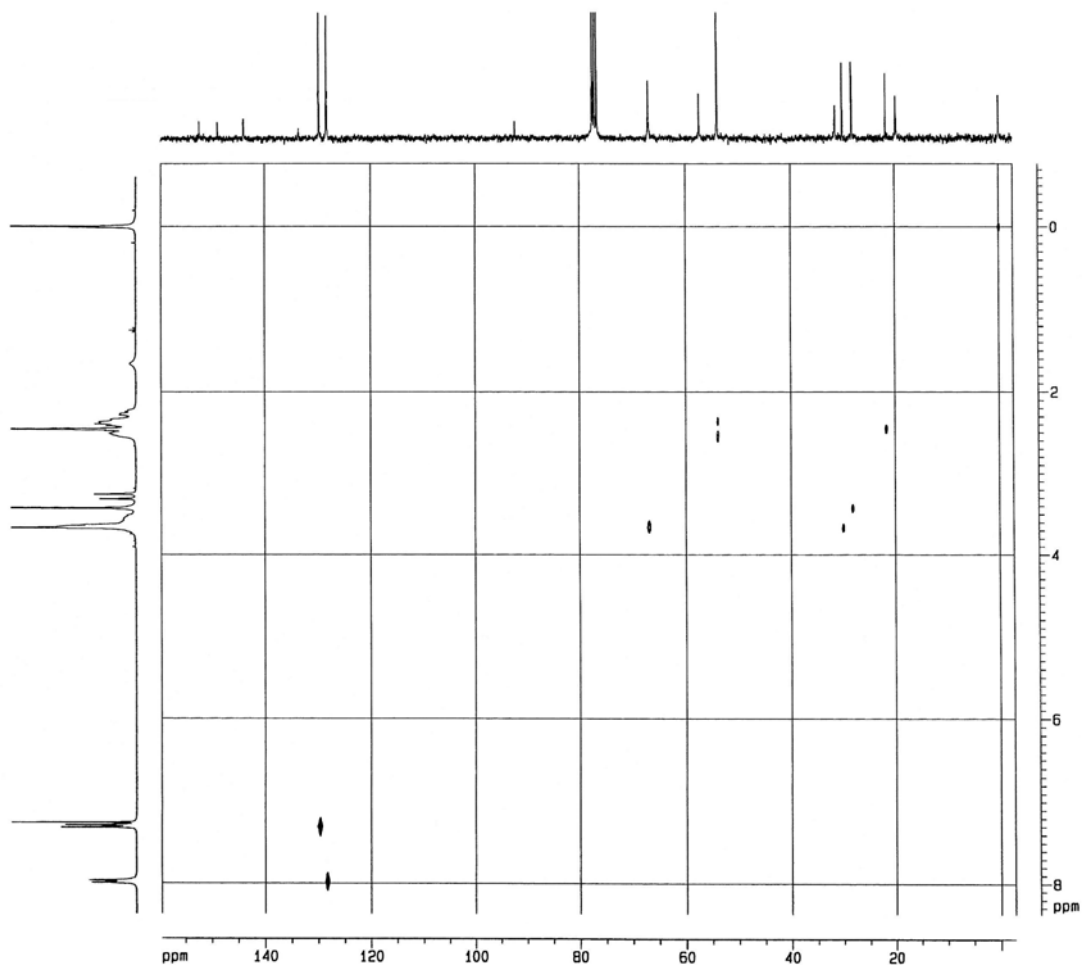


Abb. 4.9: $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -Korreliertes Spektrum der Verbindung 11.

Der aliphatische Bereich ist als Ausschnitt in Abb. 4.10 dargestellt.

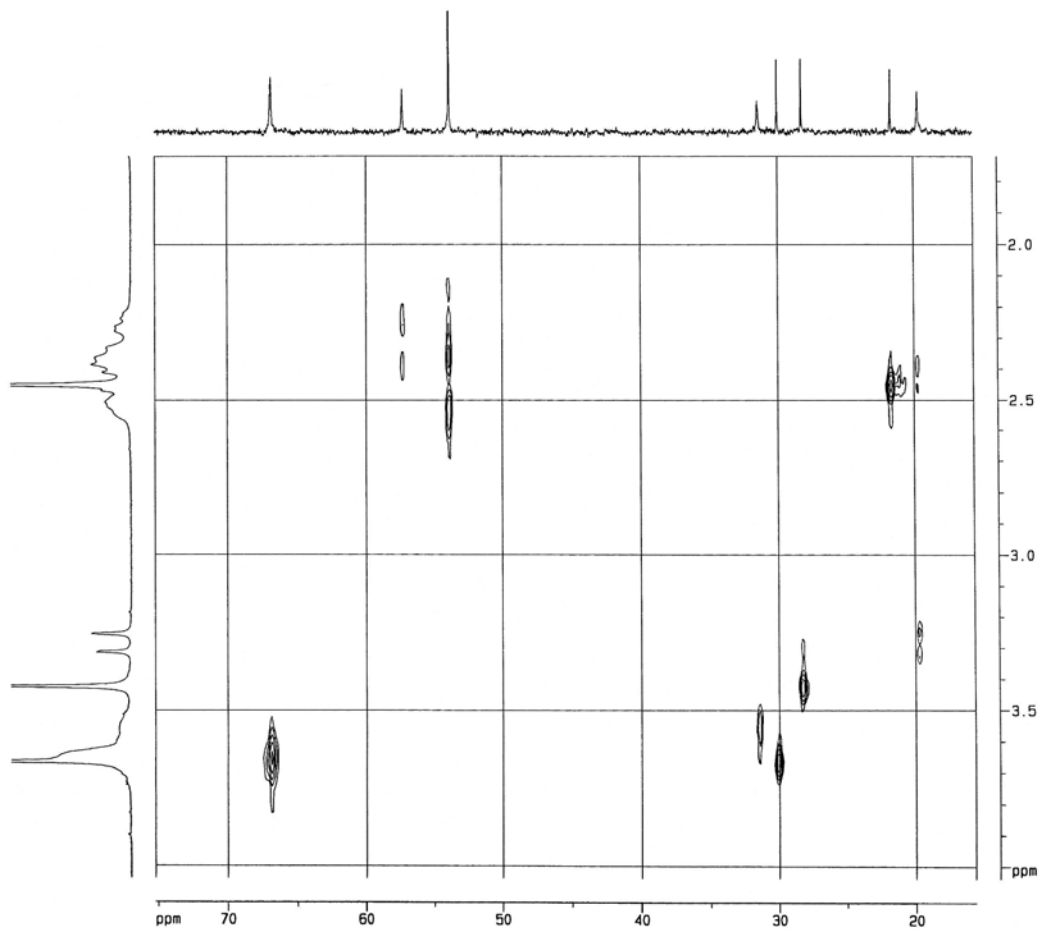


Abb. 4.10: Ausschnitt aus dem aliphatischen Bereich.

Tab. 4.3 zeigt die Resonanzlagen aller wasserstofftragenden Kohlenstoffatome und die chemische Verschiebung der an die jeweiligen Kohlenstoffatome gebundenen Protonen aufgelistet.

Tab. 4.3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Auswertung der $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -Korrelations-Spektren Abb. 4.9 und 4.10.

Chemische Verschiebung der C-Atome [ppm]	korrelierte chemische Verschiebung der H-Atome [ppm]	Zuordnung
19,6	2,38/3,29	C-5
21,6	2,46	4''-CH ₃
28,2	3,43	N ¹ -CH ₃
30,0	3,67	N ³ -CH ₃
31,4	3,58	C-6
53,8	2,38/2,52	CH ₂ -N-CH ₂
57,3	2,25/2,38	C-1'
66,8	3,64	CH ₂ -O-CH ₂
128,2	7,99	H-2'', -6''
129,7	7,32	H-3'', -5''

4.3 Strukturaufklärung von 5-(3-Hydroxy-3-phenylpropyl)-1,3-dimethyl-6-propylaminouracil (30a)

Nach der Hydrierungsreaktion von **12a** sollte die Struktur der Verbindung **30a** (Abb. 4.11) bestätigt werden (vergleiche Kapitel 3.5.2). Hierzu wurden neben der eindimensionalen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie zusätzlich zweidimensionale Methoden ($^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY, $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COSY und $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COLOC) durchgeführt.

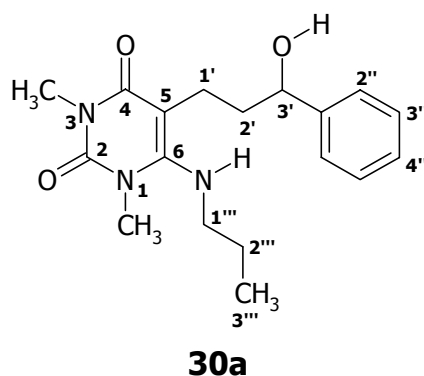


Abb. 4.11: Struktur von Verbindung 30a mit systematischer Bezifferung.

4.3.1 Eindimensionale $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Abb. 4.12 zeigt das in deuteriertem Dimethylsulfoxid ($\text{DMSO-}d_6$) aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **30a**.

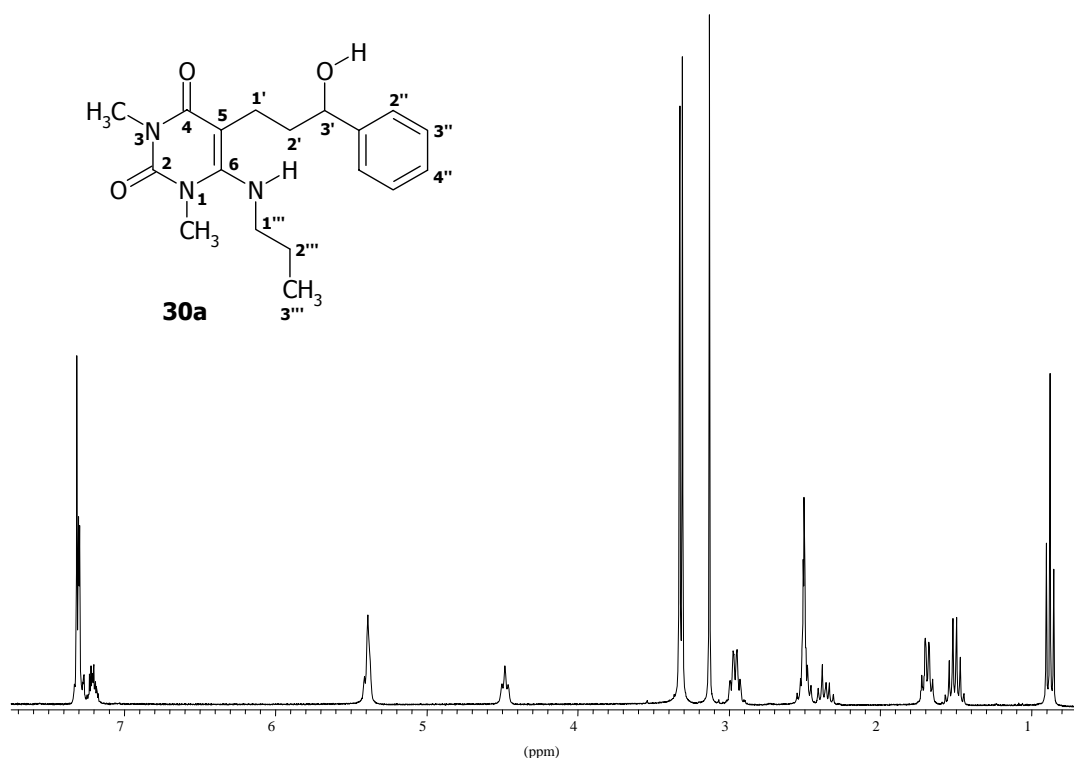


Abb. 4.12: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in $\text{DMSO-}d_6$ von Verbindung **30a**.

Der aliphatische Bereich ist in Abb. 4.13 in gespreizter Form dargestellt.

Das Aufspaltungsmuster des Propylrestes findet sich im Triplett der Methylgruppe ($\text{H-3}'''$) bei 0,88 ppm, im Sextett der benachbarten Methylengruppe ($\text{H-2}'''$) bei 1,52 ppm und der an den Stickstoff gebundenen und somit stärker entschirmten *N*-Methylengruppe ($\text{H-1}'''$) als Multiplett bei 2,97 ppm wieder.

Die Singuletts für die beiden *N*-Methylgruppen des Pyrimidinringes befinden sich in dem Bereich von 3,10 und 3,35 ppm. Das im $\text{DMSO-}d_6$ enthaltene Wasser erscheint ebenfalls als Signal in diesem Bereich. Die chemische Verschiebung des Wassersignals ist stark temperaturabhängig. Durch Erhöhung der Umgebungstemperatur wandert das Wassersignal ins höhere Feld, während die übrigen Signale ihre chemische Verschiebung meist nur wenig verändern (FRIEBOLIN, 1999).

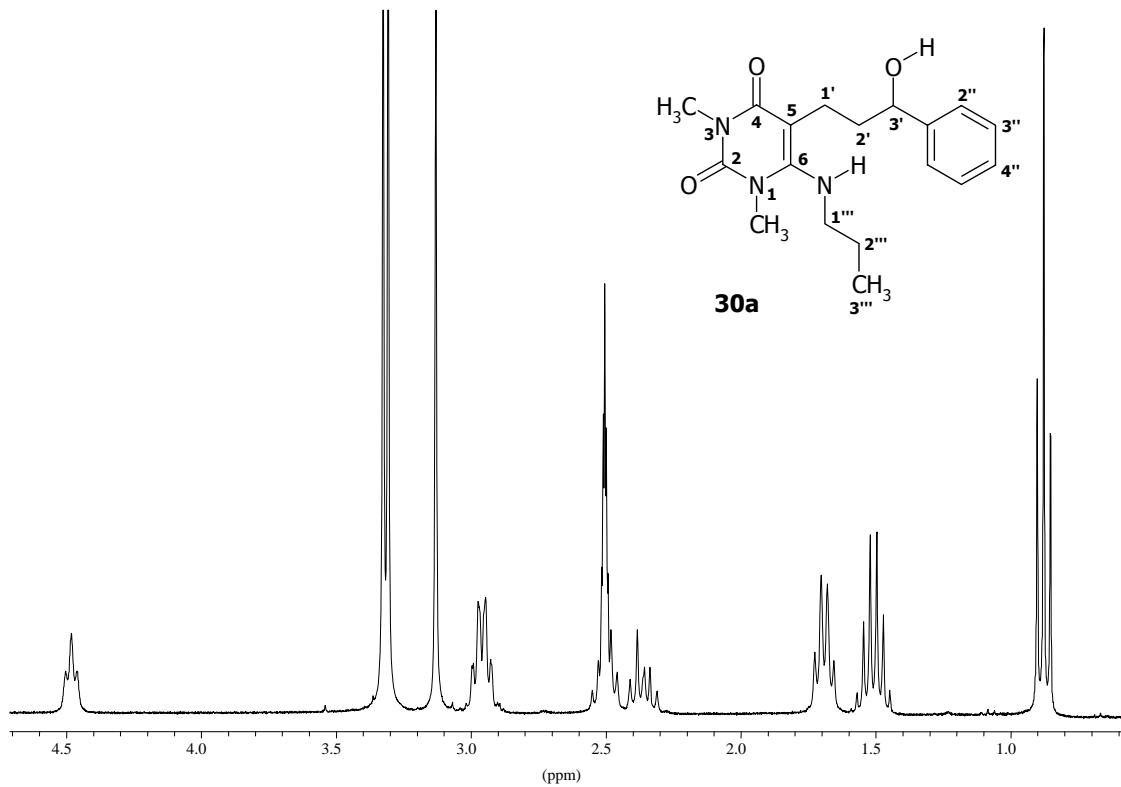


Abb. 4.13: Aliphatischer Bereich des ^1H -NMR-Spektrums von 5-(3-Hydroxy-3-phenylpropyl)-1,3-dimethyl-6-propylamino-uracil (30a) (300 MHz, DMSO-d_6).

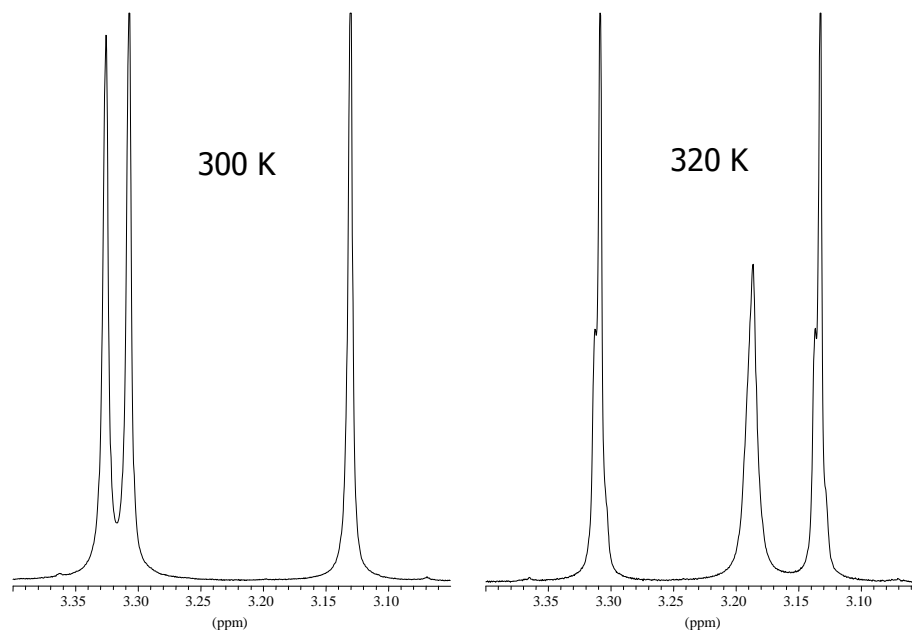


Abb. 4.14: Bereich von 3,0 bis 3,4 ppm bei Raumtemperatur (links) und bei 320 Kelvin rechts) (300 MHz, DMSO-d_6).

Von der Verbindung wurde ein Spektrum bei 320 Kelvin aufgenommen (Abb. 4.14, rechts). Durch diese Temperaturerhöhung verschiebt sich der bei Raumtemperatur bei 3,33 ppm liegende Peak weiter ins hohe Feld zu 3,19 ppm und kann somit dem

Wasser zugeordnet werden. Die Singulets für die *N*-Methylgruppen haben ihre chemische Verschiebung von 3,13 und 3,31 ppm nicht verändert. In der Vergangenheit ist die weiter im tiefen Feld liegende Methylgruppe von 5-substituierten 6-Amino-1,3-dimethyluracil-Derivaten der Position 3 zugeordnet worden [LANGHEIN, 1998; GIRRESER *ET AL.*, 2004]. Ob dieses auch auf die hier vorliegende Struktur übertragen werden kann, wird mit Hilfe der zweidimensionalen NMR-Spektroskopie in einem späteren Kapitel untersucht.

Die beiden Protonen der Methylengruppe H-1' der (3-Hydroxy-3-phenyl)propylseitenkette, die sich direkt am Pyrimidinring befindet, lassen sich weder durch Rotation noch durch Spiegelung ineinander überführen. Sie sind zueinander diastereotop und bilden mit der Methylengruppe in 2'-Position ein ABX₂-System. H-1'b befindet sich bei 2,50 ppm und liegt genau unter dem Signal des Lösungsmittels DMSO-*d*₅, so dass die Signalform nicht genau bestimmt werden kann (Abb. 4.15). H-1'a zeigt das Aufspaltungsmuster eines Dubletts von einem Triplett bei 2,36 ppm. Das Dublett wird durch die geminale Kopplung (²*J* = 14,1 Hz) zu H-1'a, das Triplet durch die vicinale Kopplung (³*J* = 8,0 Hz) zu der benachbarten Methylengruppe H-2' verursacht.

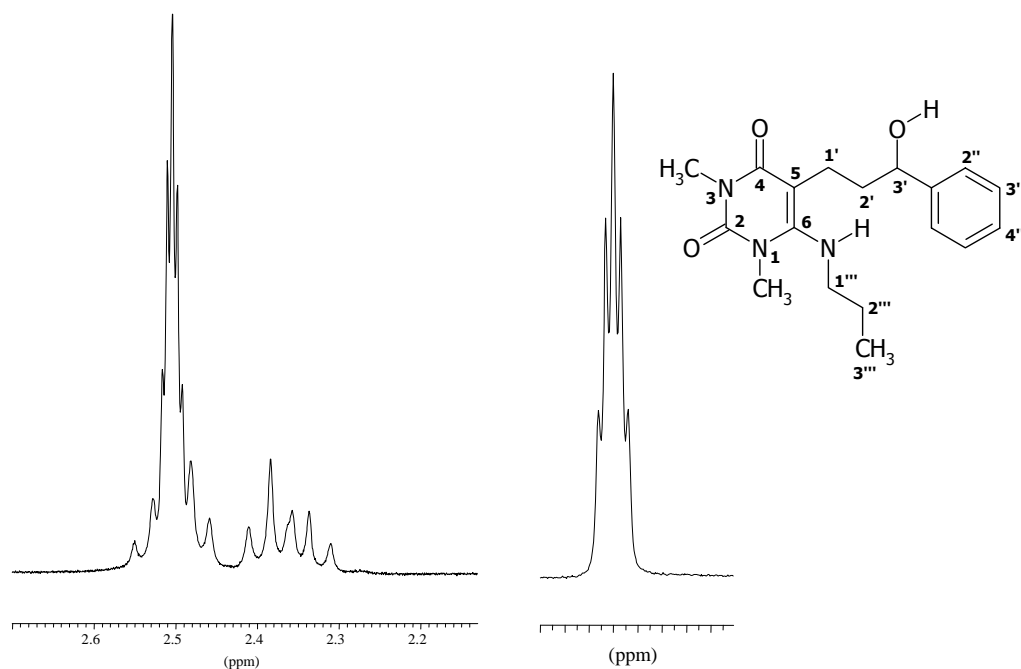


Abb. 4.15: Aufspaltungsmuster der beiden Protonen H-1'a und H-1'b (links), im Vergleich zu DMSO-*d*₅ (rechts).

Für die Methylengruppe in Position 2' erscheinen die umgebenden Protonen der Nachbargruppen magnetisch äquivalent und es spaltet zu einem gleichmäßigen Quartett bei 1,69 ppm auf. Ein leichter Dacheffekt zum tieferen Feld ist erkennbar (Abb. 4.13).

Die Methingruppe liegt paramagnetisch verschoben durch die elektronenziehenden Einflüsse der Hydroxylgruppe und des Phenylringes bei 4,48 ppm (Abb. 4.13). Das Signal zeigt die Aufspaltung eines verbreiterten Triplets. Die Verbreiterung des Signales wird durch die zahlenmäßig nicht bestimmbare Kopplung zu dem Proton der Hydroxylgruppe verursacht. Die Signalform des Triplets geht aus der Kopplung mit der benachbarten Methylengruppe hervor. Die aromatischen Protonen befinden sich im tiefen Feld bei 7,21 und 7,30 ppm (Abb. 4.12).

Die chemische Verschiebung von OH- und NH-Protonen ist abhängig von der Temperatur, der Konzentration und dem verwendeten Lösungsmittel. Die Ursache hierfür liegt unter anderem darin, dass Protonen intermolekular rasch ausgetauscht werden. So sind vicinale skalare Kopplungen zu den an die Heteroatome gebundenen Wasserstoffatome im Regelfall nur selten – wie auch hier - sichtbar und die Signale erscheinen verbreitert (HESSE *ET AL.*, 2005). Die Wasserstoffatome der OH- und NH-Gruppe lassen sich durch Schütteln der Probe mit deuteriertem Wasser (D₂O) relativ schnell gegen Deuteriumatome austauschen. Deuterium gibt unter den Messbedingungen kein Signal. Die Signale austauschender Protonen treten nach dem H/D-Tausch anschließend im Spektrum mit verminderter Intensität auf und können so im direkten Vergleich zu dem vorherigen Spektrum betrachtet werden. Kopplungen mit diesen Protonen fallen weg. Die NH- und OH-Protonen befinden sich beide unter dem Multiplett bei 5,40 ppm. Das Signal, das vor Behandlung der Probe mit D₂O zwei Protonen entsprach, tritt nun mit einer stark verminderten Intensität auf (Abb. 4.16).

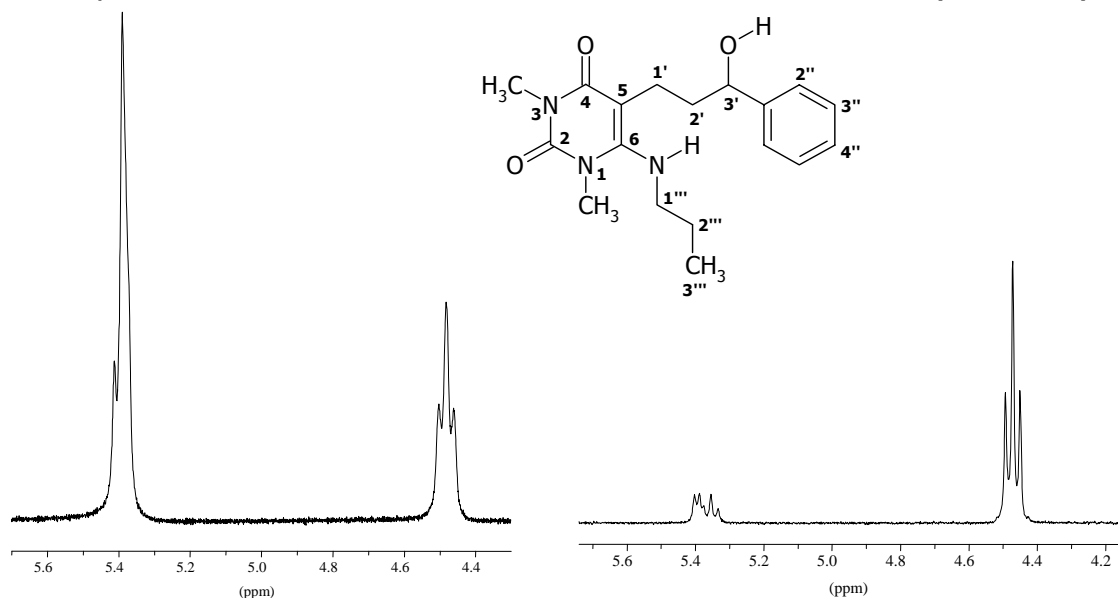


Abb. 4.16: NH- und OH-Protonen vor (links) und nach (rechts) H/D-Tausch im Vergleich zu dem Methin-Proton (300 MHz, DMSO-d₆).

4.3.2 Zweidimensionale NMR-Spektroskopie: $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY

Das $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY-Spektrum der Verbindung **30a** ist in Abb. 4.17 dargestellt.

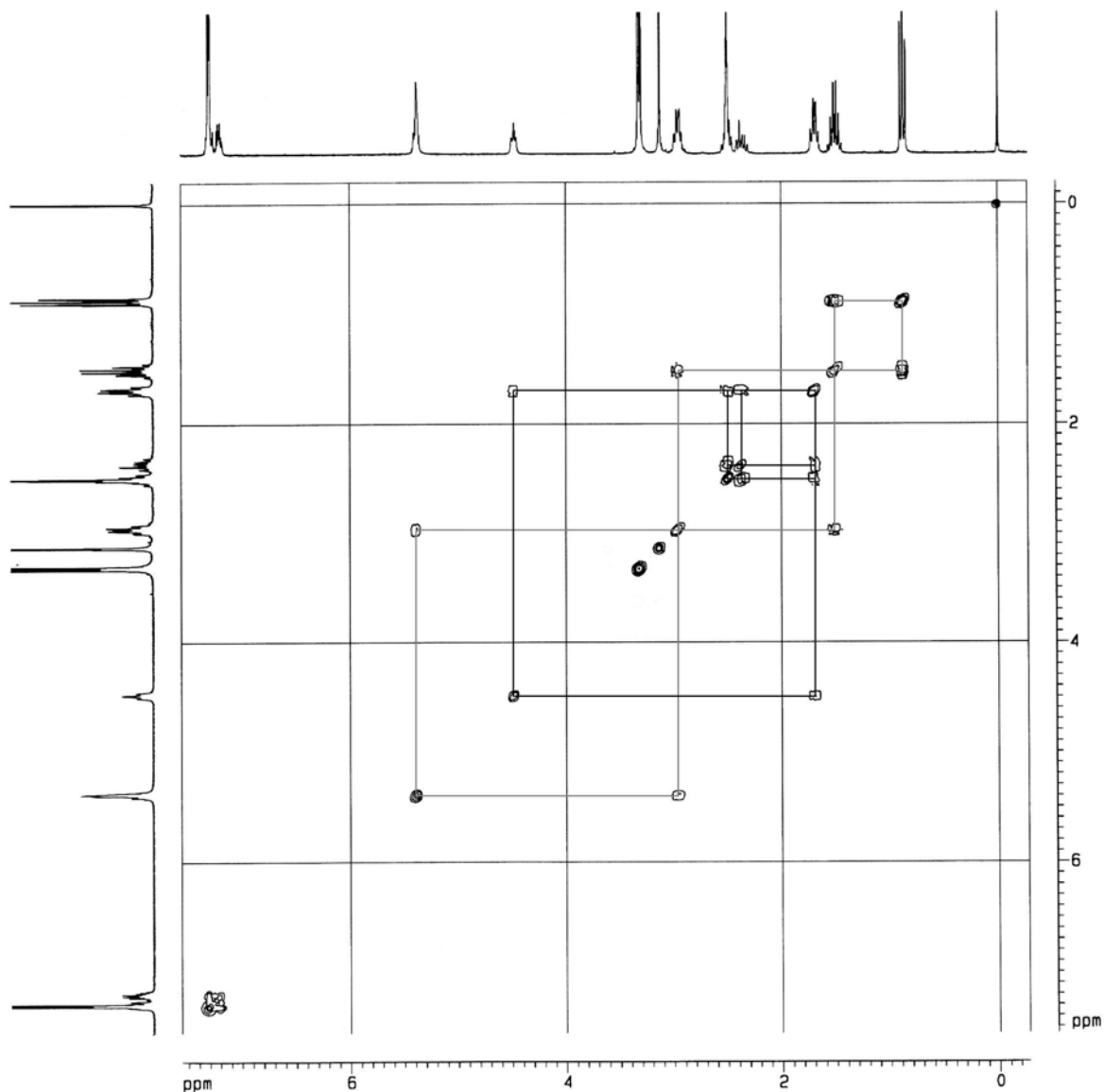


Abb. 4.17: $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY-Spektrum der Verbindung **30a** (300 MHz, DMSO-d_6).

Die Auswertung des Konturdiagrammes bestätigt die in Kapitel 4.1.3 erarbeitete Zuordnung der Signale. Die Kopplung von H-1''' zu der Aminofunktion kann durch das Kreuzsignal (2,97/5,40 ppm) bewiesen werden, da durch das verbreiterte Signal und die Isochronie mit der Hydroxylgruppe keine Kopplungskonstante berechnet werden konnte.

Die geminale Kopplung der beiden diastereotopen H-1'-Protonen untereinander sowie die vicinale Kopplung zu der benachbarten Methylengruppe H-2' ist zu erkennen.

Die bisher erhaltenen Informationen über die in der Struktur befindlichen Wasserstoffatome sind in Tab. 4.4 zusammengefasst.

Tab. 4.4: Resonanzen, Multiplizitäten, Kopplungskonstanten und Korrelation im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NMR-COSY der Protonen von Verbindung 30a.

Chemische Verschiebung [ppm]	Signal-aufspaltung	korrelierte chemische Verschiebung der H-Atome aus $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY [ppm]	Kopplungskonstante [Hz]	Anzahl H-Atome	Zuordnung
0,88	t	1,52	$^3J = 7,3$	3	H-3'''
1,52	sext	0,88/2,97	$^3J = 7,3$	2	H-2'''
1,69	q	2,36/2,50	$^3J = 7,1$	2	H-2'
2,36	dt	4,48	$^2J = 14,1,$ $^3J = 8,0$	1	H-1'a
2,50	m _c	1,69/2,36	-	1	H-1'b
2,97	m _c	1,52/5,40	-	2	H-1'''
3,13	s	-	-	3	N-CH ₃
3,31	s	-	-	3	N-CH ₃
4,48	br t	1,69	$^3J = 6,2$	1	H-3'
5,40	m _c	2,97	-	2	-OH, -NH *
7,21	m _c	7,30	-	1	H-4''
7,30	m _c	7,21	-	4	H-2'', -3'', -5'', -6''

* nach D₂O-Austausch kein Signal

4.3.3 Eindimensionale ^{13}C -NMR-Spektroskopie

In Abb. 4.18 ist das ^1H -Breitband-entkoppelte ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **30a** dargestellt. Es erscheinen 16 Signale. Abb. 4.19 zeigt das DEPT-135-Spektrum der Verbindung.

Am stärksten abgeschirmt liegt die Methylgruppe C-3''' bei 11,1 ppm. Die Signale der beiden N-CH₃-Gruppen befinden sich bei 27,6 und 32,3 ppm.

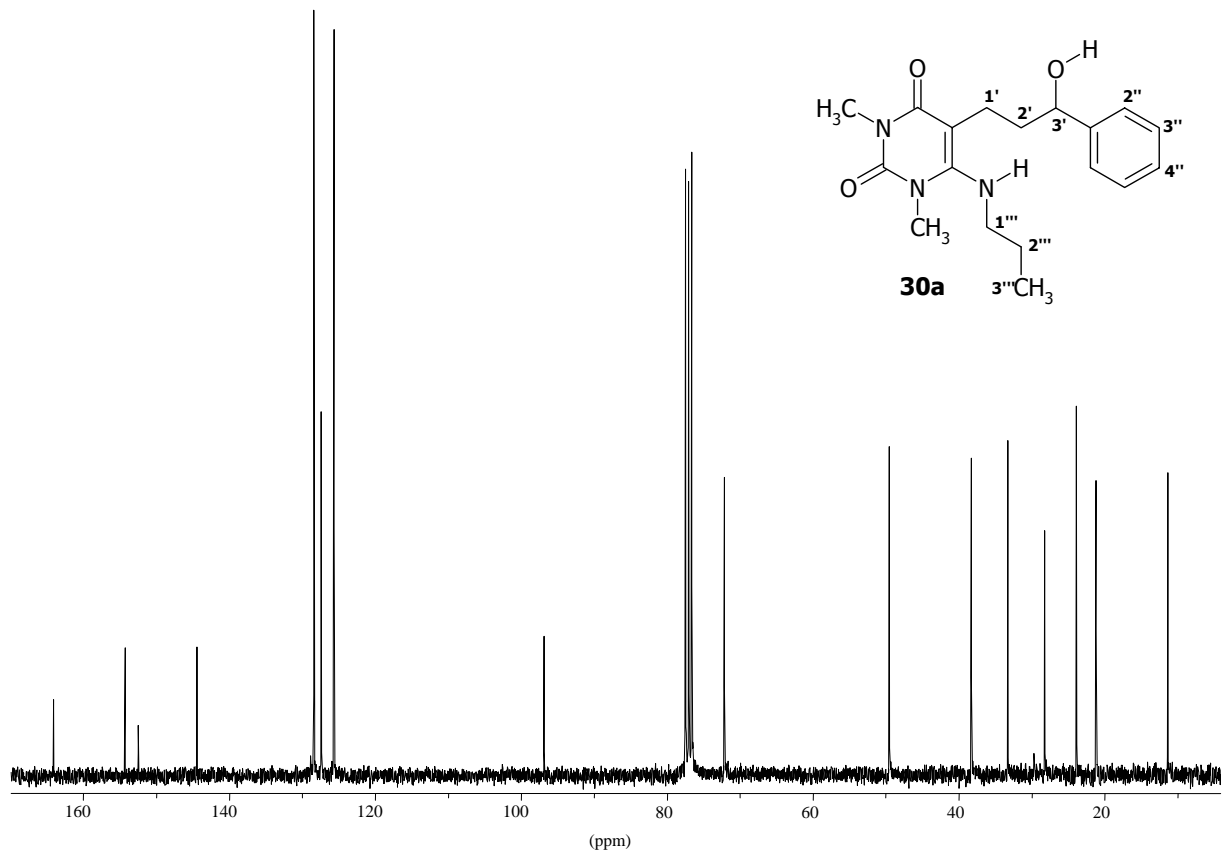


Abb. 4.18: ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, DMSO-d_6) von 5-(3-Hydroxy-3-phenylpropyl)-1,3-dimethyl-6-propylaminouracil (30a).

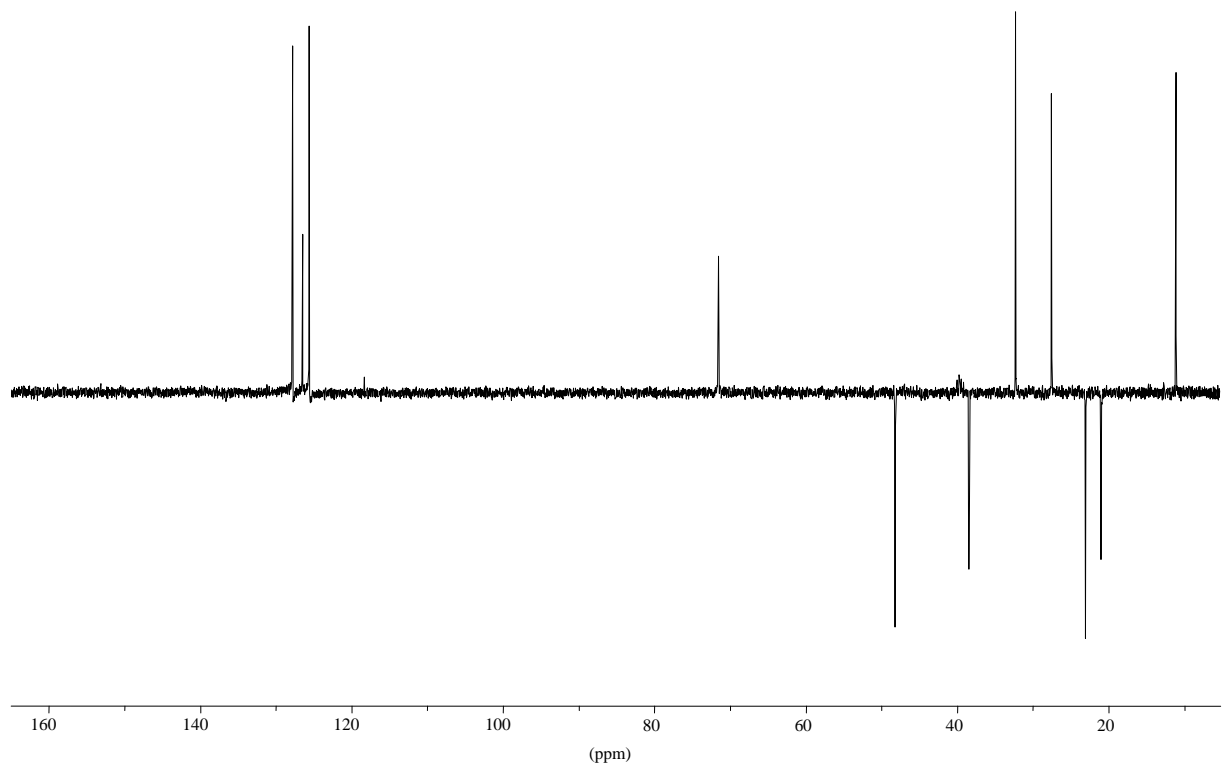


Abb. 4.19: DEPT-Spektrum des 1,3-Dimethyluracil-Derivates (30a) (75 MHz, DMSO-d_6).

Die Methylengruppen befinden sich bei 21,0, 23,1, 38,5 und 48,2 ppm. Von diesen liegt die CH₂-Gruppe in Position H-1''' bedingt durch die direkte Bindung an den Stickstoff am weitesten paramagnetisch verschoben (48,2 ppm). Durch die ¹³C,¹H-COSY-Spektroskopie (siehe Kapitel 4.3.4) lassen sich die drei weiteren Signale der Methylengruppen genauer zuordnen. Die Methingruppe erscheint bei 71,5 ppm.

Im Bereich oberhalb 90 ppm befinden sich die Signale der wasserstofftragenden und der quartären sp²-hybridisierten Kohlenstoffatome. Das Signal bei 94,5 ppm lässt sich dem quartären C-5 des Pyrimidinringes zuordnen.

Die wasserstofftragenden aromatischen C-Atome besitzen im Spektrum die übliche chemische Verschiebung von δ ≈ 120 bis 140 ppm. Die Zuordnung der Signale erfolgt unter Verwendung von Inkrementberechnungen auf Grundlage von bekannten substituierten Benzolderivaten [HESSE ET AL., 2005; CHEMDRAW ULTRA 8.0]. Der Substituent am Phenylring in Verbindung **30a** erhöht die Ladungsdichte in ortho- und para- und verringert sie in meta-Position. Am weitesten diamagnetisch verschoben erscheinen C-2'' und C-6'' bei 125,6 ppm, dann folgt C-4'' als etwas kleineres Signal bei 126,5 ppm. C-3'' und C-5'' liegen am stärksten entschirmt bei 127,8 ppm. Das quartäre C-1'' des Phenylringes absorbiert stark ins tiefe Feld verschoben bei 146,0 ppm.

Im Spektrum erscheinen weit im tiefen Feld drei weitere Signale. Aufgrund der chemischen Umgebung (>N-CO-) entspricht das Signal bei 162,5 ppm der Carbonylgruppe dem Kohlenstoffatom in Position 4. Die genaue Zuordnung der Signale bei 151,5 und 153,1 ppm zu den Kohlenstoffatomen C-2 und C-6 erfolgt durch die zweidimensional ¹³C,¹H-korrelierten COSY- und COLOC-Experimente (vergleiche Kapitel 4.3.4 und 4.3.5). Tab. 4.5 fasst die erhaltenen Daten aus der eindimensionalen ¹³C-NMR-Spektroskopie zusammen.

Tab. 4.5: Zusammenfassung der Informationen bezüglich Hybridisierung und Anzahl der Wasserstoffatome je Kohlenstoffatom.

Chemische Verschiebung [ppm]				
sp ³ -hybridisierte Kohlenstoffatome			sp ² -hybridisierte Kohlenstoffatome	
CH ₃	CH ₂	CH	CH	quartär
11,1	21,0	71,5	125,6	94,5
27,6	23,1		126,5	146,0
32,3	38,5		127,8	151,5
	48,2			153,1
				162,5

4.3.4 Zweidimensionale NMR-Spektroskopie: $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COSY

In Abb. 4.20 ist das zweidimensionale $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -korrelierte Konturdiagramm der Verbindung **30a** dargestellt, in dem die Kreuzsignale die $^1J_{\text{C,H}}$ -Kopplungen kennzeichnen.

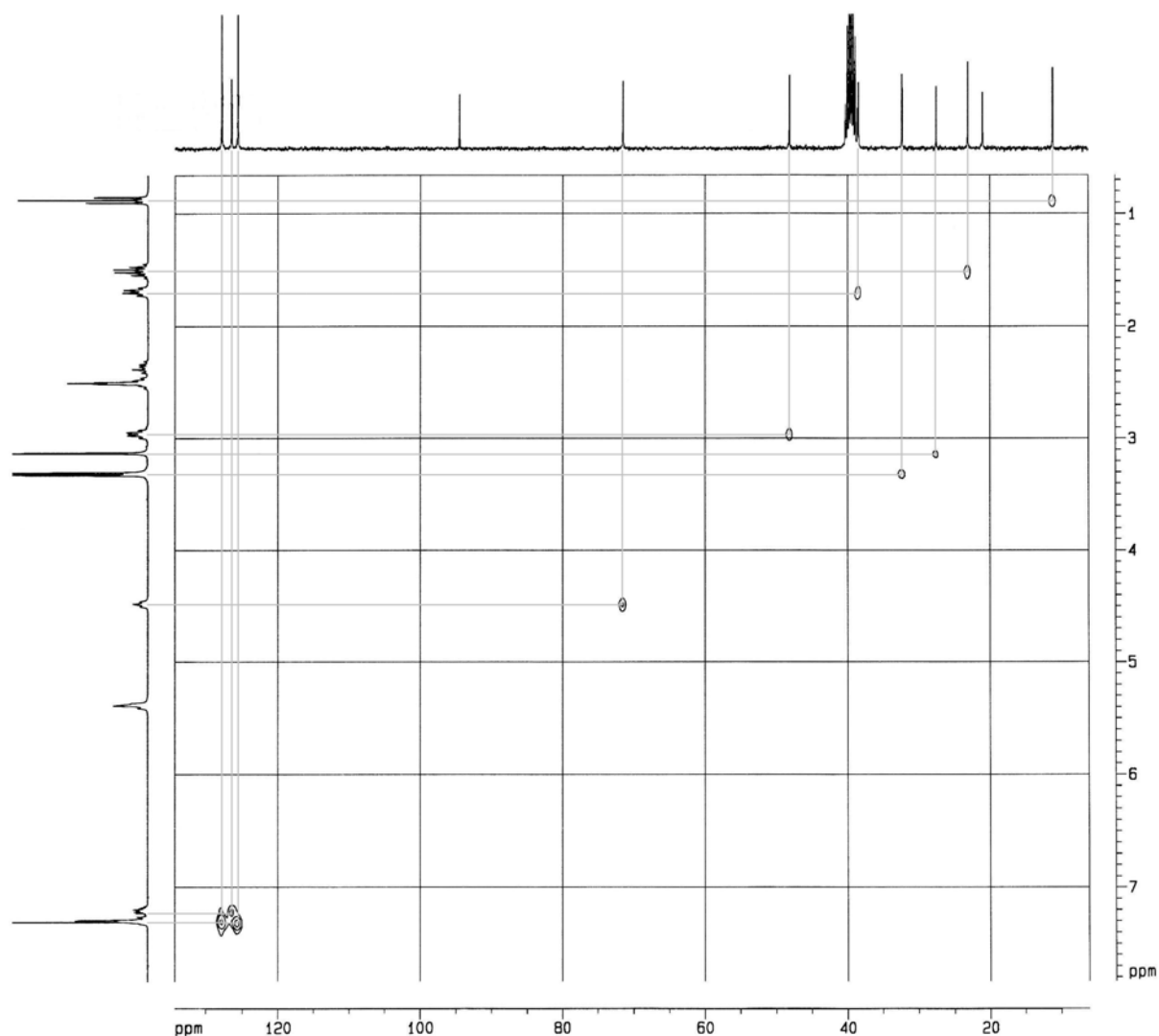


Abb. 4.20: $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COSY-Spektrum von **30a**.

Die Signale der Wasserstoffatome sind durch die ^1H -NMR-Spektroskopie (vergleiche Kapitel 4.3.1) zugeordnet und durch das $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY-Experiment (vergleiche Kapitel 4.3.2) bestätigt worden. Die aus dem $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -Korrelationsspektrum (Abb. 4.20) entnommene Verknüpfung dieser Information mit den chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome ist in Tab. 4.6 dargestellt. Die Kopplungen zwischen C-1' und den beiden Wasserstoffatomen H-1'a und H-1'b (21,0/2,36;2,50 ppm) sind in dieser Auflösung des Spektrums als Kreuzsignale nicht zu erkennen.

Tab. 4.6: Zusammenfassung der Ergebnisse der Auswertung des $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -Korrelations-Spektrums Abb. 4.20.

Chemische Verschiebung der C-Atome (ppm)	korrelierte chemische Verschiebung der H-Atome (ppm)	Zuordnung
11,1	0,88	H-3'''
21,0	2,36/2,50	H-1'
23,1	1,52	H-2'''
27,6	3,13	<i>N</i> -CH ₃
32,3	3,31	<i>N</i> -CH ₃
38,5	1,69	H-2'
48,2	2,97	H-1'''
71,5	4,48	H-3'
125,6	7,30	H-2'', -6''
126,5	7,21	H-4''
127,8	7,30	H-3'', -5''

Den Kohlenstoffatomen der *N*-Methylgruppen konnten die Wasserstoffatome zugeordnet werden, aber welches in Position 1 und welches in Position 3 lokalisiert ist, konnte aufgrund der Datenlage noch nicht geklärt werden.

4.3.5 Zweidimensionale NMR-Spektroskopie: $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COLOC

Bei dem $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COLOC-Experiment können durch Kreuzsignale in dem heteronuklearen Korrelationsspektrum die direkten Kopplungen ($^1J_{\text{C,H}}$), sowie zusätzlich auch $^2J_{\text{C,H}}$ - und $^3J_{\text{C,H}}$ -Fernkopplungen als Kreuzsignale sichtbar gemacht werden und somit auch quartäre Kohlenstoffatome zugeordnet werden. Durch diese Informationen können bei der Verbindung **30a** die chemische Verschiebung der quartären Kohlenstoffatome C-2 und C-6 lokalisiert werden. Ebenso können die Methylgruppen (27,6 und 32,3 ppm) den Stickstoffen des Pyrimidinringes (*N*¹ und *N*³) zugeordnet werden. In Abb. 4.21 ist nur der Ausschnitt des $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COLOC-Spektrums dargestellt, in dem die interessanten Korrelationspeaks liegen.

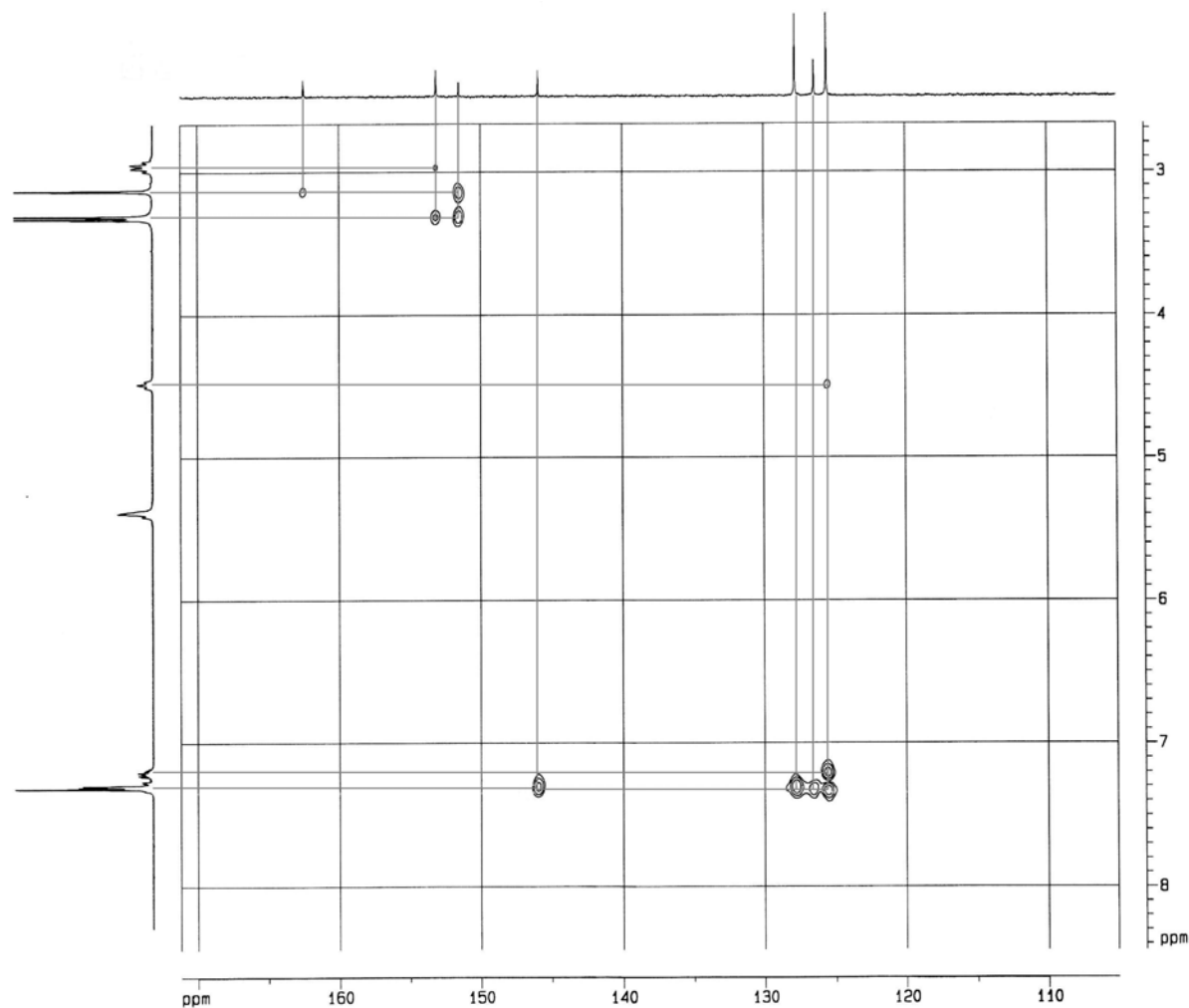


Abb. 4.21: Ausschnitt aus dem $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COLOC-Spektrum der Verbindung 30a.

Die Wasserstoffatome in Position H-1''' zeigen ein Kreuzsignal mit dem Kohlenstoffatom bei 153,1 ppm. Allgemein gültig ist, dass eine 3J -Kopplung detektiert werden kann, während eine Kopplung über fünf Bindungen spektroskopisch schwer nachweisbar ist (FRIEBOLIN, 1999). Nur C-6 kann über drei Bindungen erreicht werden. Infolgedessen zeigt C-6 die chemische Verschiebung bei 153,1 ppm und C-2 kann im Ausschlussverfahren das Signal bei 151,5 ppm zugeordnet werden.

Der Carbonylkohlenstoff C-2 liegt jeweils drei Bindungen von den Protonen der *N*-Methyl-Gruppen entfernt. Er zeigt Kreuzsignale mit beiden Gruppen und kann nicht zu ihrer Differenzierung herangezogen werden.

Der Carbonylkohlenstoff C-4 erscheint bei 162,5 ppm (vergleiche Kapitel 4.3.3). Er zeigt einen Korrelationspeak mit der *N*-Methyl-Gruppe bei 3,13 ppm. Dieses Signal entspricht der *N*³-Methylgruppe, da die *N*¹-Methylgruppe fünf Bindungen von C-4 entfernt liegt. Im Ausschlussverfahren kann somit die *N*¹-Methylgruppe dem Signal mit der chemischen Verschiebung von 3,31 ppm zugeordnet werden.

Die von LANGHEIN [1998] und GIRRESER *ET AL.* [2004] getroffene Zuordnung der Methylgruppen kann somit nicht auf die vorliegende Verbindung übertragen werden.

Die in Abb. 4.22 aufgeführten Formeln veranschaulichen die Zuordnung der quartären Kohlenstoffatome C-2, -4 und -6 anhand der jeweiligen $^3J_{C,H}$ -Kopplungen.

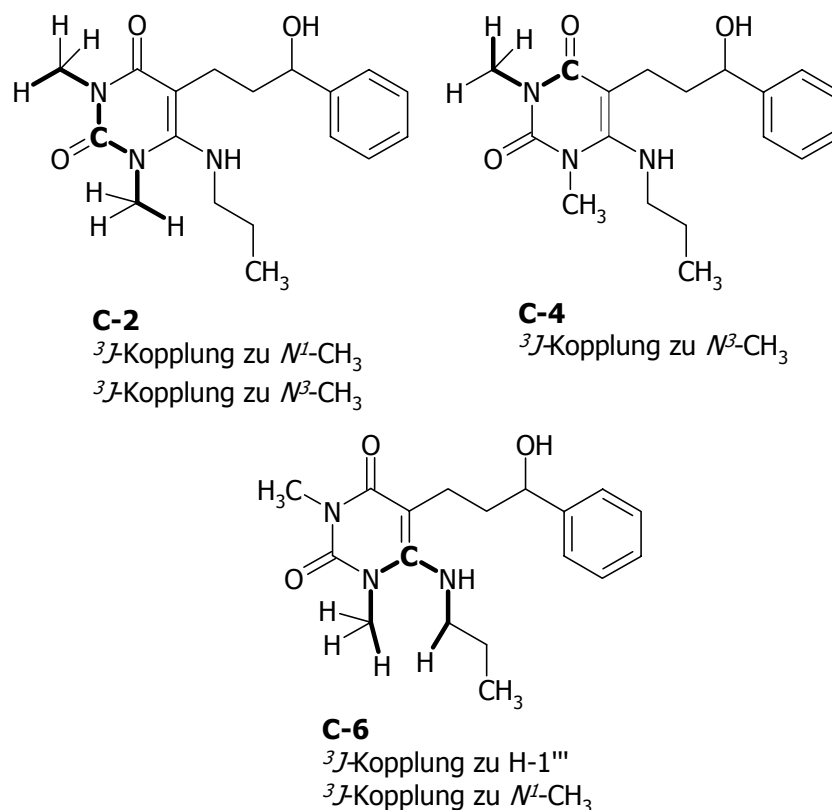


Abb. 4.22: Darstellung der $^3J_{C,H}$ -Kopplungen der quartären Kohlenstoffatome C-2, -4, -6 (entnommen Abb. 4.21).

Die aus dem $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COSY-Korrelationspektrum (Abb. 4.20) und dem $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COLOC-Konturdiagramm (Abb. 4.21) erhaltenen Informationen über die $^1J_{C,H}$, $^2J_{C,H}$ und $^3J_{C,H}$ -Kopplungen sind in Tab. 4.7 zusammengefasst.

Tab. 4.7: Zusammenfassung der detektierten Kreuzsignale aus $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COSY- und $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COLOC-Spektrum (Abb. 4.20 und 4.21) mit der Zuordnung der C-Atome.

Chemische Verschiebung der C-Atome [ppm]	$^1J_{\text{C,H}}$ -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]		$^2J_{\text{C,H}}$ -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]	$^3J_{\text{C,H}}$ -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]	Zuordnung
	aus COLOC	aus $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COSY			
11,1	0,88	0,88		2,97	C-3'''
21,0		2,36/2,50	1,69		C-1'
23,1		1,52	0,88		C-2'''
27,6	3,13	3,13			N^{β} -CH ₃
32,3	3,31	3,31			N^{α} -CH ₃
38,5		1,69	2,36		C-2'
48,2		2,97			C-1'''
71,5	4,48	4,48			C-3'
94,5			2,36/2,50	1,69	C-5
125,6	7,30	7,30	7,30	4,48/7,21	C-2'', -6''
126,5		7,21	7,30	7,30	C-4''
127,8	7,30	7,30	7,30		C-3'', -5''
146,0			7,30		C-1''
151,5				3,13/3,31	C-2
153,1				2,97/3,31	C-6
162,5				3,13	C-4

4.4 Strukturaufklärung von 1,3-Dimethyl-7-phenyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-pyrano[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (**33**)

Bei der Umsetzung von **30a** mit konzentrierter Schwefelsäure wurde ein Produkt erhalten, dessen Struktur zunächst unklar war (vergleiche Kapitel 3.5.3). Anhand der spektroskopischen Ergebnisse konnte dargelegt werden, dass es nicht um das erwartete Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin (**I**), sondern um ein Pyrano[2,3-*d*]pyrimidin (**33**) handelt (Abb. 4.23).

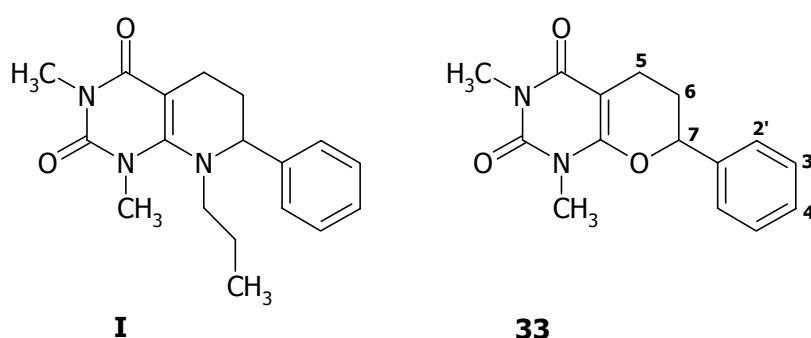


Abb. 4.23: Postuliertes (**I**) und entstandenes Produkt (**33**) bei der Umsetzung von **30a** mit konzentrierter Schwefelsäure.

4.4.1 ^1H - und $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektroskopie

In Abb. 4.24 ist das in CDCl_3 aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum der Substanz **33** abgebildet. Die Aufspaltung des Methin-Protons H-7 zu einem Dublett eines Dubletts bei 5,20 ppm ist hervorgehoben. Auf die übrigen aliphatischen Wasserstoffatome wird im Folgenden näher eingegangen.

Die fünf Protonen des Phenylringes sind im tiefen Feld als Multipllett bei 7,40 ppm erkennbar. Die beiden sonst in vielen Verbindungen bei unterschiedlichen Frequenzen absorbierenden *N*-Methyl-Gruppen sind fast isochron und geben zwei Singuletts bei 3,36 und 3,37 ppm. Alle weiterhin im Molekül befindlichen sp^3 -hybridisierten H-Atome zeigen komplexe Aufspaltungsmuster. Die vier Protonen der beiden benachbarten Methylengruppen H-5 und H-6 sind diastereotop; sie zeigen jedes für sich eine unterschiedliche chemische Verschiebung und ein differentes Kopplungsmuster. Der Bereich von 1,9 bis 2,8 ppm ist in Abb. 4.25 gespreizt dargestellt.

Die Signalaufspaltung in diesem Bereich erfolgt nach höherer Ordnung. Die Signale werden nach den Regeln für Spektren erster Ordnung ausgewertet. Die Bezeichnung der Multiplizitäten erfolgt nach abnehmenden Kopplungskonstanten. In Tab. 4.8 sind die chemische Verschiebung, Signalaufspaltung und Kopplungskonstanten zusammengefasst. Die Zuordnung erfolgt aufgrund der chemischen Umgebung, ohne zunächst näher auf die axiale (a) oder equatoriale (e) Stellung der Protonen innerhalb des 3,4-Dihydro-2H-pyran-Ringes einzugehen. Dieser Aspekt wird weiter unten näher betrachtet. Zur Vereinfachung wird der 3,4-Dihydro-2H-pyran-Ring im Folgenden als Ringsystem bezeichnet.

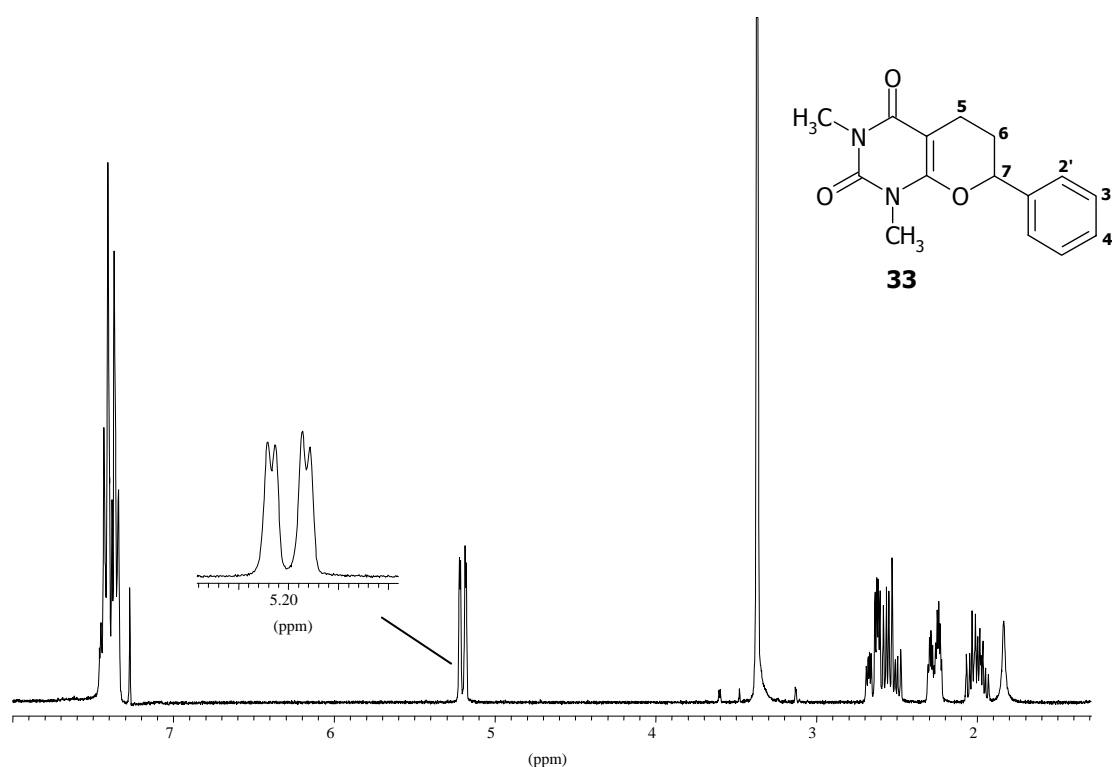


Abb. 4.24: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung 33.

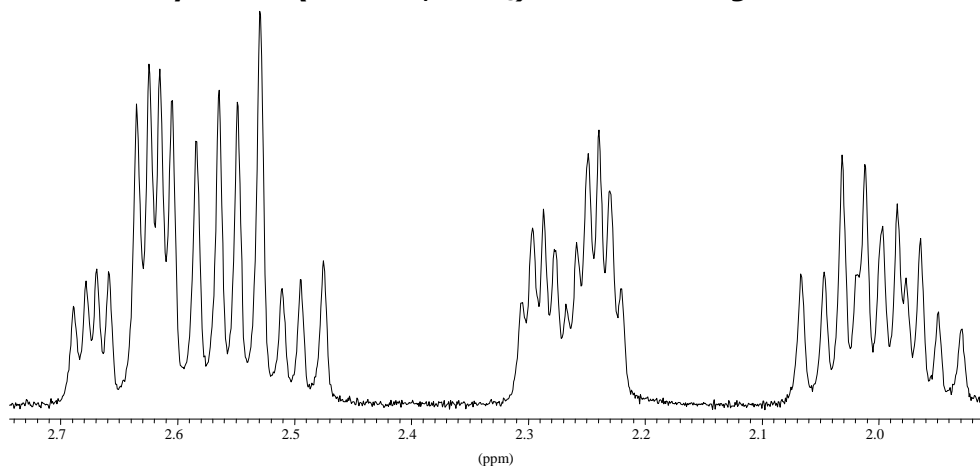


Abb. 4.25: Ausschnitt aus dem aliphatischen Bereich der Abb. 4.24.

Tab. 4.1: Resonanzen, Multiplizitäten und Kopplungskonstanten der Protonen von Verbindung 33.

Chemische Verschiebung [ppm]	Signal-aufspaltung	Kopplungskonstante [Hz]	Anzahl H-Atome	Zuordnung
2,00	dtd	${}^2J = 14,1, {}^3J = 10,6, {}^3J = 5,9$	1	H-6
2,26	ddt	${}^2J = 14,2, {}^3J = 5,7, {}^3J = 2,9$	1	H-6
2,52	ddd	${}^2J = 16,2, {}^3J = 10,7, {}^3J = 5,7$	1	H-5
2,65	ddd	${}^2J = 16,2, {}^3J = 5,9, {}^3J = 3,0$	1	H-5
3,36	s	-	3	N-CH ₃
3,37	s	-	3	N-CH ₃
5,20	dd	${}^3J = 10,4, {}^3J = 2,2$	1	H-7
7,40	m _c	-	5	Ar

Durch die Aufnahme eines ${}^1\text{H}, {}^1\text{H}$ -COSY-Spektrums kann ein Einblick in das Kopplungsnetzwerk des komplexen Spinsystems erhalten werden. Geminale und vicinale Kopplungen werden erfasst. Ein Ausschnitt aus dem Korrelationsspektrum von Verbindung **33** ist in Abb. 4.26 dargestellt.

Die Auswertung ergibt, dass die Protonen der beiden Methylengruppen in Position 5 und 6 wie erwartet jeweils untereinander und miteinander koppeln. Die H-Atome H-6 (2,00/2,26 ppm) zeigen zusätzlich Kreuzsignale mit der Methingruppe bei 5,20 ppm. Nun kann anhand der Kopplungskonstanten die entsprechende Stellung der koppelnden Wasserstoffatome untereinander und innerhalb des Ringes festgelegt werden.

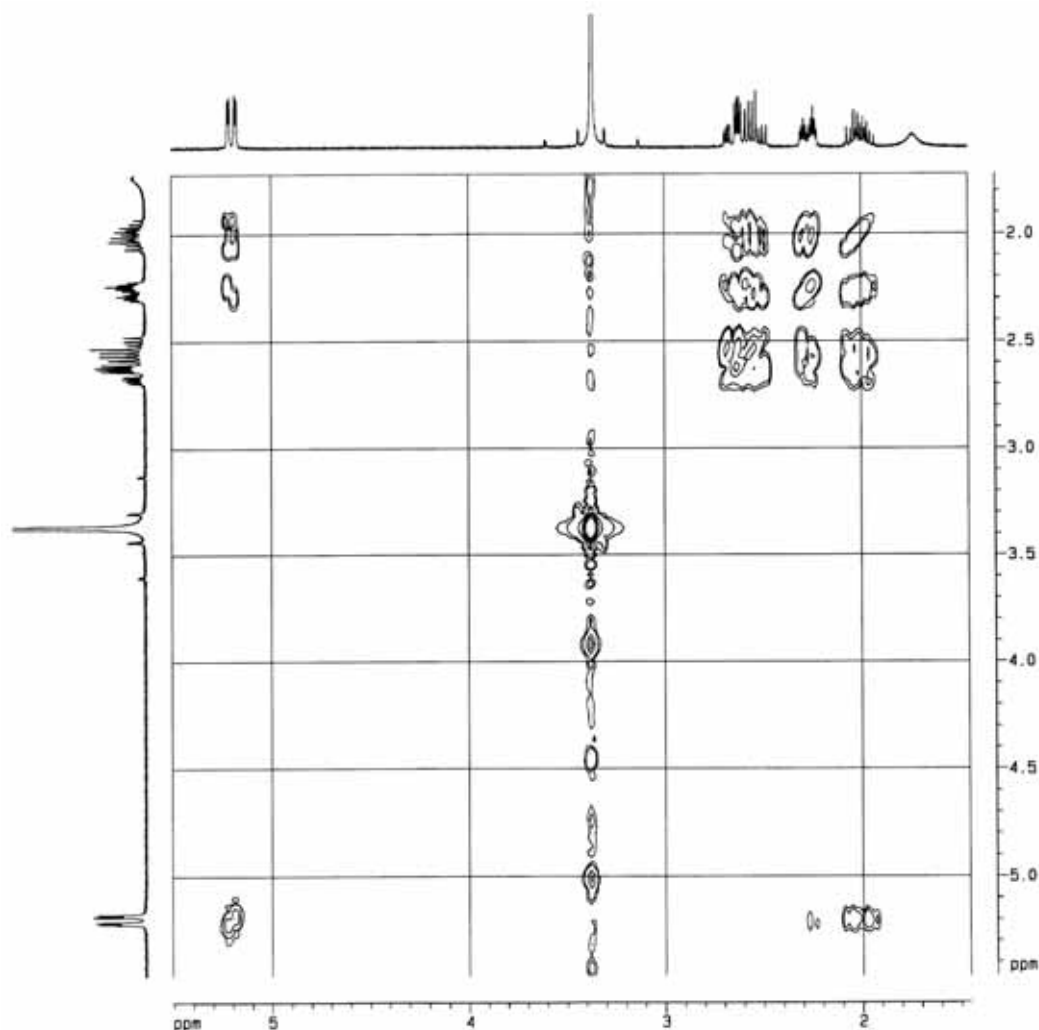


Abb. 4.26: Ausschnitt aus dem $^1\text{H},^1\text{H}$ -NMR-COSY-Spektrum von Verbindung 33.

Das Proton der Methingruppe H-7 liegt durch die räumliche Nähe zu dem Sauerstoff und dem Phenylring stark entschirmt bei 5,20 ppm und zeigt eine Aufspaltung zu einem Dublett eines Dubletts. Diese rührt von den Kopplungen zu den magnetisch nicht äquivalenten Protonen der Methylengruppe H-6 her. Die vicinalen Kopplungskonstanten betragen 10,4 und 2,2 Hz und liegen weit auseinander. Anhand der vorgefundenen 3J -Größenordnung kann die relative Stellung der H-Atome im Ring mit Hilfe der Karplus-Kurve festgestellt werden. Die Karplus-Kurve stellt die Abhängigkeit der vicinalen Kopplungskonstante von dem vorliegenden Torsionswinkel ϕ dar (HESSE ET AL., 2005). Durch die Größe der 3J -Kopplungen kann die axiale (a) oder equatoriale (e) Stellung der Protonen zu der benachbarten Methylengruppe H-6 ermittelt werden. Für die axial-axiale Kopplung ($^3J_{aa}$) werden ein Torsionswinkel von 180° und ein

Bereich von 7-12 Hz angenommen. Bei ee- oder ae-Stellung der Protonen untereinander erhält man für die ${}^3J_{ae}$ - und die ${}^3J_{ee}$ -Kopplung Werte von 2-5 Hz (FRIEBOLIN, 1999). Ein betrachtetes Ringsystem wechselt ständig zwischen verschiedenen Konformationen hin und her und die gemessenen Kopplungskonstanten stellen nur einen zeitlichen Mittelwert dar. Die gemessene Kopplung von 10,4 Hz deutet darauf hin, dass der Diederwinkel ϕ etwa 180° betragen muss, dies entspricht dann der ${}^3J_{7a/6a}$ -Kopplung. Somit kann die Stellung des Methin-Protons innerhalb des Ringes als axial festgelegt werden, H-7a. Durch die Nähe zum Phenylring und die Bindung zum Sauerstoff ist H-7 stark fixiert, die Ringinversion ist behindert und die Konformationsänderung des equatorial stehenden Wasserstoffatoms der Methylengruppe H-6e ist aus Sicht der Methingruppe nur klein. Zusätzlich kommen sich diese beiden Protonen räumlich nahe. Dieses spiegelt sich in der Kopplungskonstante von 2,2 Hz wieder, die gemäß der Karplus-Beziehung einem Winkel von ungefähr 60° und der schon beschriebenen axial-equatorialen Stellung der beiden Protonen H-7a und H-6e zueinander entspricht. Die Größenordnung der Kopplungskonstanten muss bei dem Signal des Protons H-6e wiedergefunden werden.

Ein weiteres kompliziertes Aufspaltungsmuster zeigen die Methylengruppen H-5 und H-6. Die H-5-Protonen liegen durch die direkte Bindung an den Pyrimidinring weiter ins tiefe Feld verschoben als H-6 und besitzen eine geringfügig unterschiedliche chemische Verschiebung von 2,52 und 2,65 ppm. Beide Wasserstoffatome spalten jeweils zu einem Dublett eines Dubletts eines Dubletts auf (Abb. 4.27) und sind diastereotop.

Sie zeigen eine geminale Kopplung mit großer Konstante von 16,2 Hz. Das weiter im hohen Feld absorbierende Signal (2,53 ppm) weist die Kopplungskonstanten von 10,7 und 5,8 Hz auf. Die 10,7 Hz entsprechen der Kopplung des axial stehenden H-Atom H-5a mit H-6a (${}^3J_{5a/6a}$). 2,53 ppm ist dementsprechend die chemische Verschiebung von H-5a. Das dritte Dublett gibt die Kopplung zu dem equatorial stehenden Wasserstoffatom H-6e wieder (${}^3J_{5a/6e}$).

Das Signal bei 2,65 ppm zeigt kleinere vicinale Kopplungen von 5,9 und 3,0 Hz und entspricht dem equatorial stehenden Proton H-5e. Die 5,9 Hz charakterisieren die Kopplung von H-5e mit H-6a (${}^3J_{5e/6a}$). 3,0 Hz ist die Größenordnung der ${}^3J_{5e/6e}$ -Kopplung.

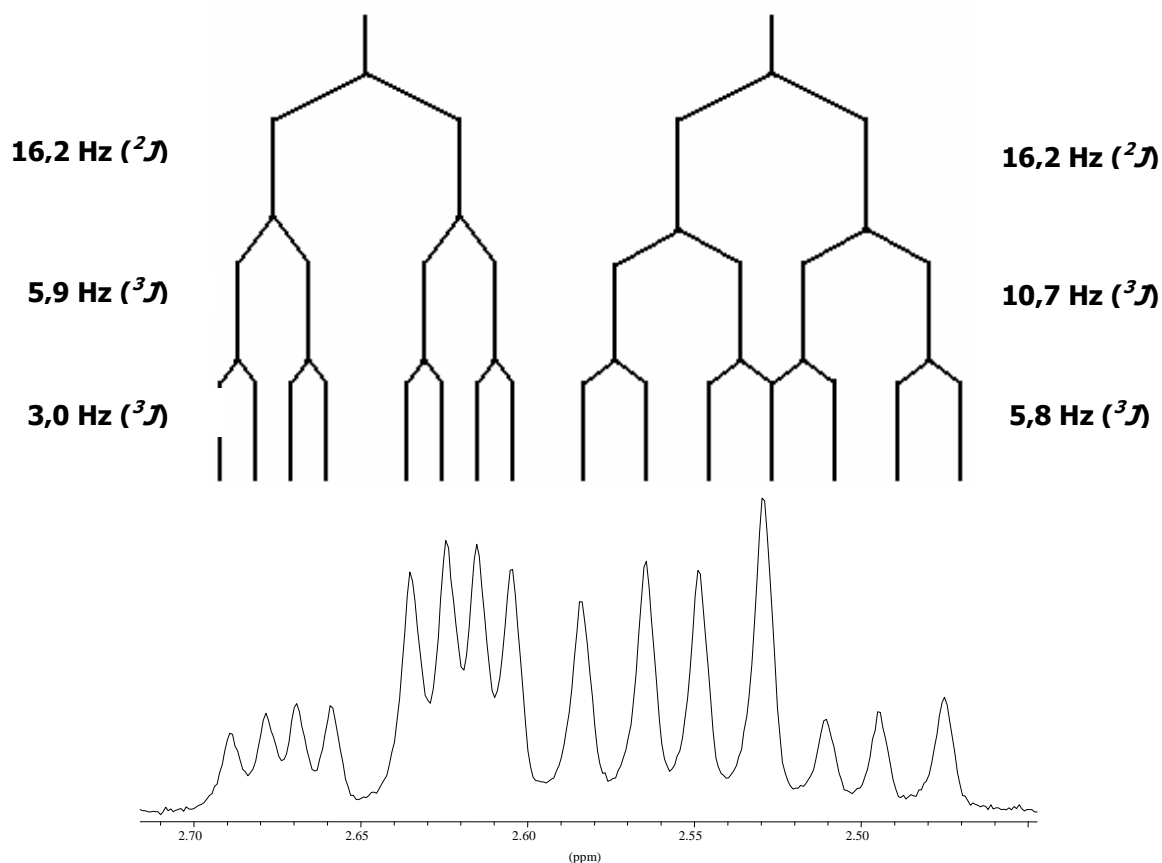


Abb. 4.27: Signalaufspaltungsmuster der H-5-Protonen im Bereich 2,4-2,7 ppm.

Die Methylengruppe H-6 befindet sich nicht nur neben dem Stereozentrum C-7, sondern ist auch durch die Einbindung in den Ring in dem Konformationswechsel behindert und zeigt eine Diastereotopie. Beide H-6-Protonen zeigen wie die benachbarte Methylengruppe unterschiedliche chemische Verschiebungen. Das im tieferen Feld auftretende Signal (2,26 ppm) zeigt das Aufspaltungsmuster eines Dublett vom Dublett eines Triplets (Abb. 4.28).

Die Kopplungskonstanten betragen für die geminale Kopplung 14,2 Hz und für die beiden vicinalen Kopplungen 5,7 (Dublett) und 2,9 Hz (Triplet), die damit im Größenbereich von der $^3J_{ae}$ - und der $^3J_{ee}$ - und nicht der $^3J_{aa}$ -Kopplung liegen. Das Signal bei 2,26 ppm entspricht somit dem Wasserstoffatom H-6e. Es spaltet mit dem Proton H-5a zum Dublett auf. Die Aufspaltung zum Triplet wird durch die zufällig in der gleichen Größenordnung liegenden Kopplung zu H-5e und zu H-7a verursacht. Für H-7a wurde, wie oben schon vermerkt wurde, eine sehr kleine Kopplungskonstante von 2,2 Hz gemessen.

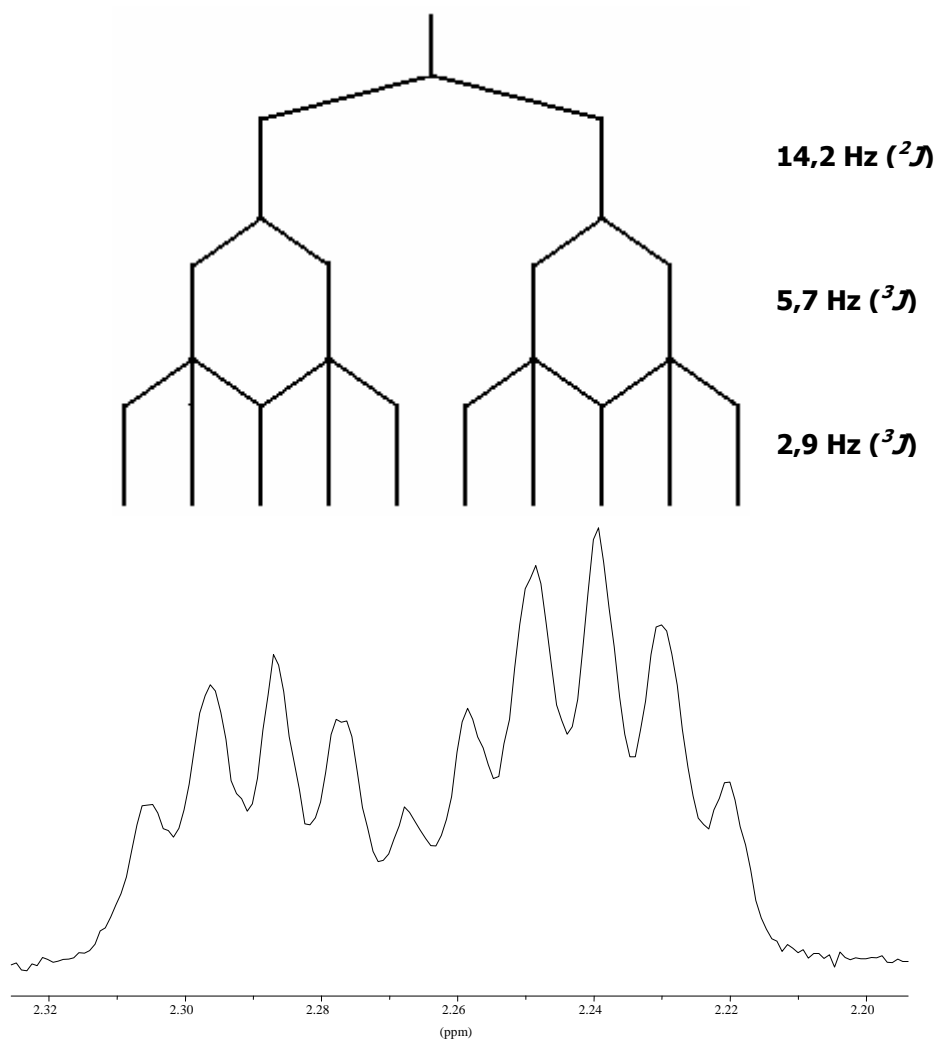


Abb. 4.28: Aufspaltungsmuster zum Dublett eines Dubletts eines Triplets von H-6e.

Die im höheren Feld auftretenden Signale für das Proton H-6a stellen ein Multiplett (Dublett eines Triplets von Dubletts) dar (Abb. 4.29). Trotzdem lässt sich die Aufspaltung hinreichend gut nachvollziehen, da von den übrigen Protonen dieses Ringsystems die Kopplungskonstanten gemessen und den einzelnen Kopplungen zugeordnet werden konnte.

Die Kopplungskonstante für die geminale Kopplung beträgt 14,1 Hz und für die vicinalen Kopplungen 10,4 (Triplet) und 5,9 Hz (Dublett). Die Aufspaltung zum Triplet kommt durch die Kopplung mit den beiden axial stehenden Protonen H-7a und H-5a zustande. Die Methylengruppe H-6 hat die größte Bewegungsfreiheit innerhalb des Ringes, so dass die $^3J_{6a/5e}$ -Kopplung bei 5,9 Hz liegt.

Die im Vergleich zu den Protonen der Methylengruppe H-6 geringe diamagnetische Verschiebung der benachbarten Protonen ist ein Hinweis darauf, dass letztere nicht im Anisotropiekegel des equatorial ständigen Phenylringes stehen.

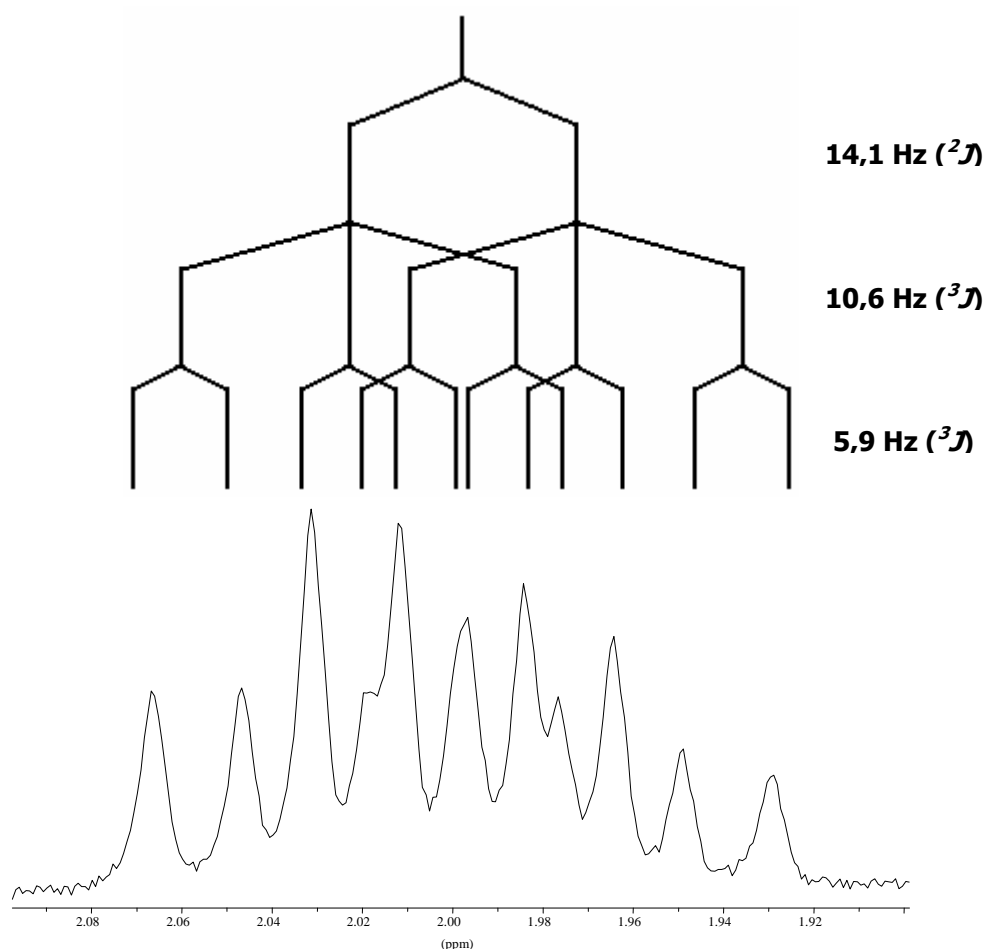


Abb. 4.29: Signalaufspaltung des stärker abgeschirmten Protons H-6a.

In Tab. 4.9 befindet sich eine Zusammenfassung über die chemische Verschiebung, die Signalform und die Kopplungskonstanten der Protonen H-5, -6 und -7. Abb. 4.30 zeigt die chemische Verschiebung im Modell.

Tab. 4.9: Übersicht über die chemische Verschiebung, Signalform und Kopplungskonstanten der aliphatischen Wasserstoffatome H-5, -6 und -7.

	H-6a	H-6e	H-5a	H-5e	H-7a
	2,00 ppm	2,26 ppm	2,53 ppm	2,65 ppm	5,20 ppm
H-6a		$^2J = 14,1$ Hz	$^3J = 10,6$ Hz	$^3J = 5,9$ Hz	$^3J = 10,6$ Hz
H-6e	$^2J = 14,2$ Hz		$^3J = 5,7$ Hz	$^3J = 2,9$ Hz	$^3J = 2,9$ Hz
H-5a	$^3J = 10,7$ Hz	$^3J = 5,8$ Hz		$^2J = 16,2$ Hz	-
H-5e	$^3J = 5,9$ Hz	$^3J = 3,0$ Hz	$^2J = 16,2$ Hz		-
H-7a	$^3J = 10,4$ Hz	$^3J = 2,2$ Hz	-	-	
Signalform	dtd	ddt	ddd	ddd	dd

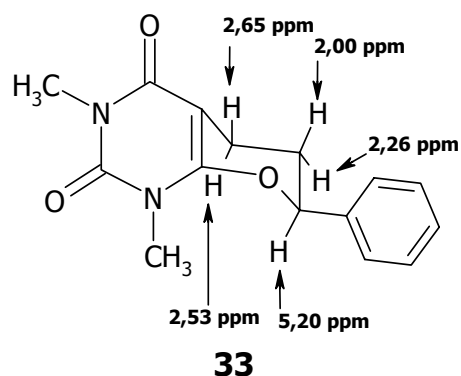


Abb. 4.30: Darstellung der chemischen Verschiebung der Protonen H-5, -6 und -7.

4.4.2 ^{13}C -NMR-Spektroskopie und DEPT-135-Experiment

In Abb. 4.31 ist das in CDCl_3 aufgenommene ^1H -Breitband-entkoppelte ^{13}C -NMR-Spektrum dargestellt. Wegen der magnetischen Äquivalenz der ortho- und meta-ständigen Kohlenstoffatome des Phenylringes sind statt der erwarteten 15 Signale nur 13 Signale zu erkennen.

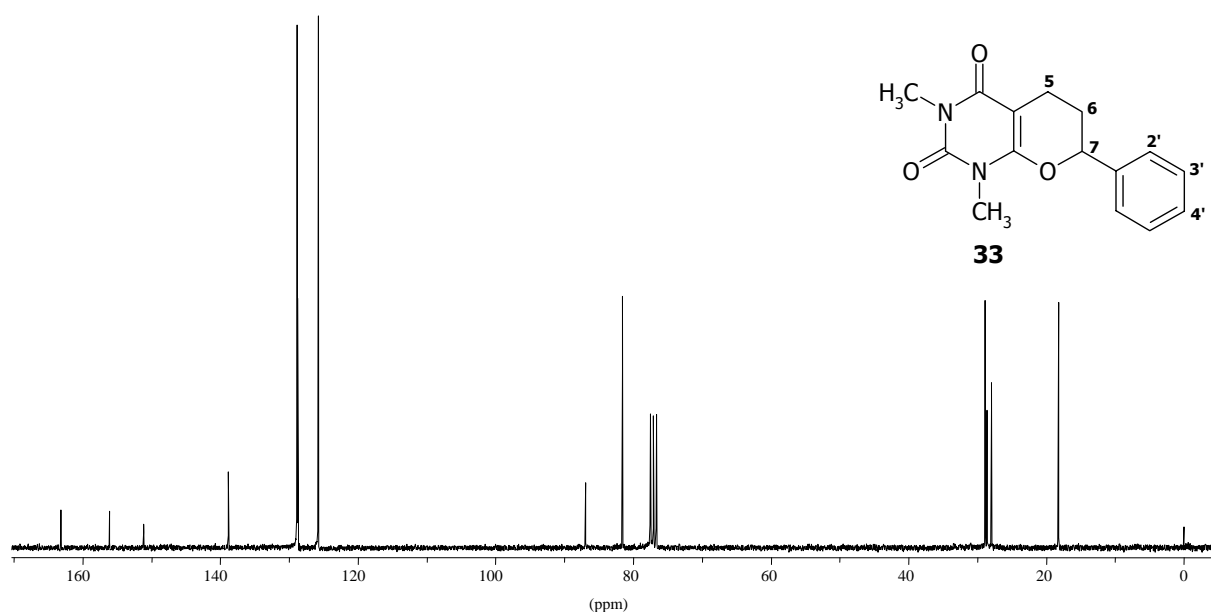


Abb. 4.31: ^1H -Breitband-entkoppeltes ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung 33.

Zur besseren Unterscheidung insbesondere der sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatome wurde zur Ergänzung ein DEPT-135-Experiment durchgeführt (Abb. 4.32).

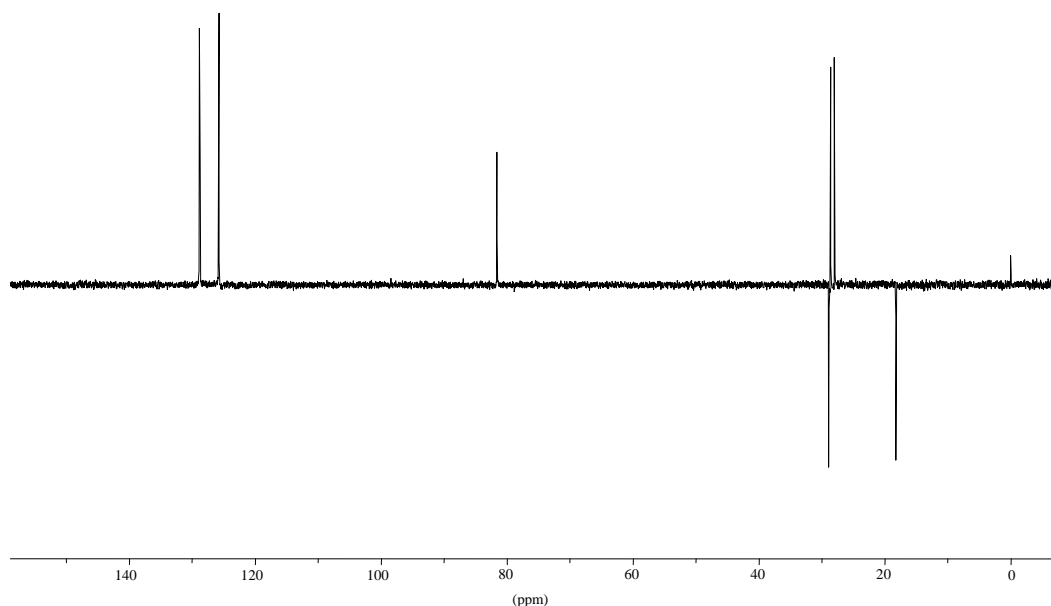


Abb. 4.32: $^{13}\text{C-DEPT-135-NMR-Spektrum}$ (75 MHz, CDCl_3).

Am weitesten ins tiefe Feld verschoben befinden sich die quartären Kohlenstoffatome des Pyrimidinringes. C-6 als Bestandteil der Amid-Teilstruktur ist am stärksten entschirmt und liegt bei 163,1 ppm. Das Kohlenstoffatom in Position 8a erscheint bei 156,1 ppm und C-2 bei 151,2 ppm. Im Bereich von 125,8-138,8 ppm liegen die aromatischen C-Atome. Die Signale der ortho- und para-ständigen Kohlenstoffatome erscheinen bei 128,8 und 128,9 ppm. Das quartäre Kohlenstoffatom in Position 4a lässt sich dem Signal bei 86,9 ppm zuordnen. Die relativ hohe chemische Verschiebung der Methingruppe beruht auf der Bindung zum Sauerstoff und zum Phenylring, durch die die Elektronendichte am Kohlenstoffatom verringert wird und dieses Atom dadurch stärker entschirmt ist. Die *N*-Methylgruppen sind den Signalen bei 28,0 und 28,6 ppm zuzuordnen. Es fehlt noch die Zuordnung der beiden Methylengruppen. Durch die Nachbarschaft zu dem sp^2 -hybridisierten C-4a absorbiert C-5 bei höheren Frequenzen als C-6, das mit zwei sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatomen verknüpft ist und dadurch stärker abgeschirmt wird. In Abb. 4.33 sind die chemischen Verschiebungen der C-Atome in der Struktur gezeigt.

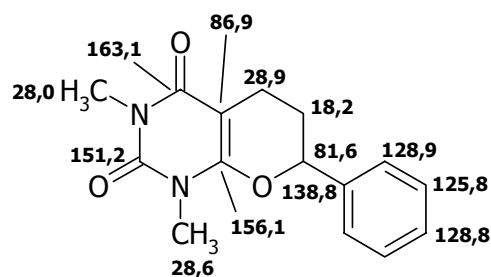


Abb. 4.33: Zuordnung der Kohlenstoffatomen der Verbindung 33 mit δ in ppm.

4.5 Enonamin-Enolimin-Tautomerie

Bei Verbindung **45b** ist eine besondere Form der Tautomerie zu beobachten, die Enonamin-Enolimin-Tautomerie. Die Teilstruktur im Pyridinring kann als vinyloges Amid angesehen und die in Abb. 4.34 dargestellten tautomeren Formen (Enonamin-, Enolimin- und Ketimin-Form) formuliert werden.

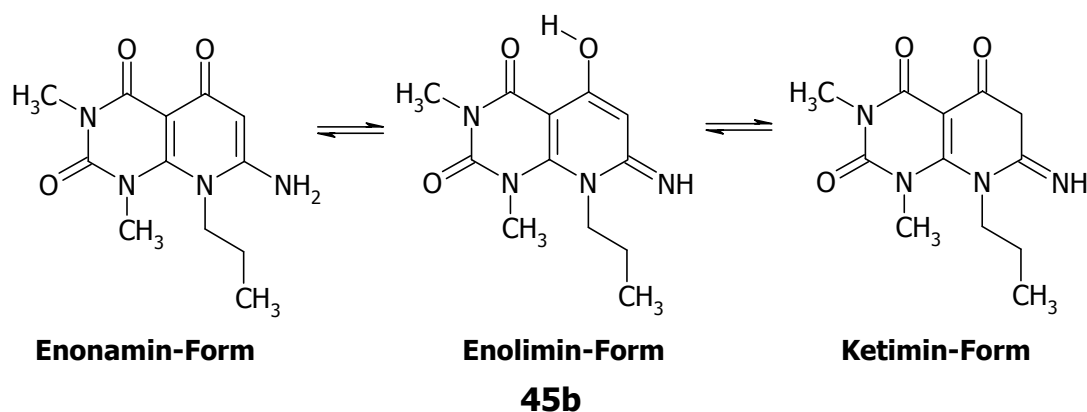


Abb. 4.34: Tautomere Formen von Verbindung 45b.

Die Bezeichnungen der Tautomere als Enonamin- und Enolimin-Form wurde von GROB und WILKENS [1967] übernommen, da so die Anwesenheit der C=C-Doppelbindung bzw. der enolischen Hydroxylgruppe zum Ausdruck gebracht wird. Die nicht konjugierte Ketimin-Form kann nach GROB und WILKENS ebenfalls ausgeschlossen werden, da sie energetisch ungünstig erscheint.

SMIRNOVA *ET AL.* [1990] beschreiben die Synthese und Strukturaufklärung ähnlicher Verbindungen, die sich lediglich im Substitutionsmuster der Stickstoffe des Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinringes von Verbindung **45b** unterscheiden. Die dort durchgeführte spektroskopische Charakterisierung beschreibt die Enonamin-Form.

Die beiden tautomeren Formen werden in den in unterschiedlichen Lösungsmitteln aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren ersichtlich. Abb. 4.35 zeigt den Ausschnitt zwischen 5 und 7 ppm des in DMSO-*d*₆ aufgenommenem ¹H-NMR-Spektrums. Bei 5,40 ppm liegt das Signal für H-6. Die beiden unter dem Singulett bei 6,37 ppm befindlichen Protonen entsprechen der NH₂-Gruppierung. Dieses Spektrum kann der der Enonamin-Form zugeordnet werden.

In Abb. 4.36 ist der Bereich von 4 bis 12,5 ppm des in CDCl₃ aufgenommenen ¹H-NMR-Spektrums dargestellt. Das verbreiterte Singulett bei 5,07 ppm entspricht der NH-Gruppe der Imingruppierung. Bei 5,63 ppm liegt das Signal von H-6. Durch die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung liegt die Hydroxylgruppe weit in das tiefe Feld verschoben bei 12,05 ppm. Dieses Spektrum entspricht der Enolimin-Form.

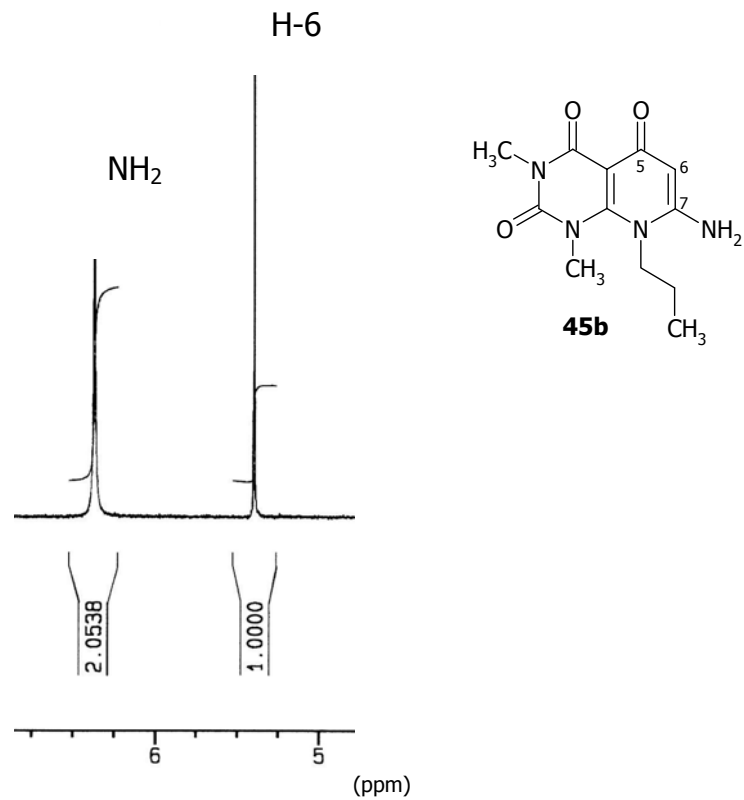


Abb. 4.35: Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums von Verbindung 45b in DMSO-d₆.

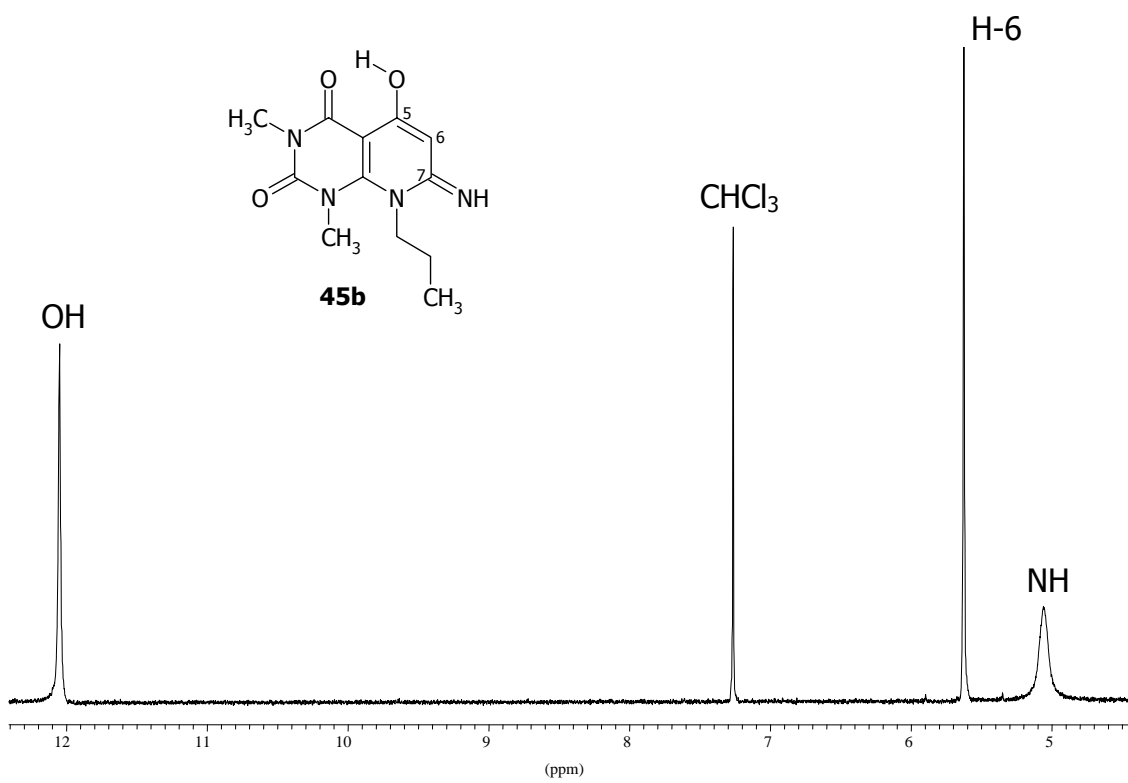


Abb. 4.36: Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums von Verbindung 45b in CDCl₃.

Das IR-Spektrum deutet auf das Enolimin-Tautomer hin (Abb. 4.37). Eine einzelne stark ausgeprägte Bande bei 3374 cm^{-1} für eine N-H-Valenzschwingung und eine ebenfalls stark ausgeprägte Bande bei 1040 cm^{-1} für eine C-O-Valenzschwingung sind zu erkennen.

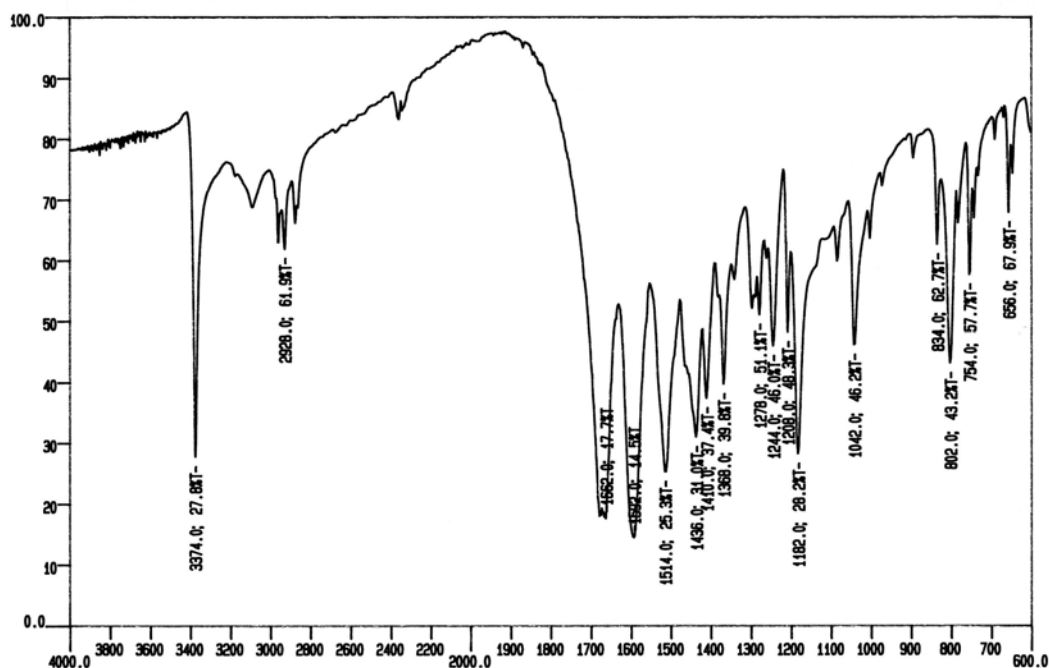


Abb. 4.37: IR-Spektrum von Verbindung 45b.

4.6 Strukturaufklärung von 6-Amino-2-benzylamino-1-methyl-3-(*N*-methylcarbamoyl)-1,4-dihydro-4-pyridonen 46b

Bei der Umsetzung von **44d** mit Natriumethanolat unter den von SMIRNOVA *ET AL.* [1990] beschriebenen Bedingungen konnte ein Produkt isoliert werden, dessen Struktur zunächst unklar war. Anhand der spektroskopischen Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass es sich nicht um das erwartete Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin (**I**), sondern um das 1,4-Dihydro-4-pyridon **46b** handelt (Abb. 4.38).

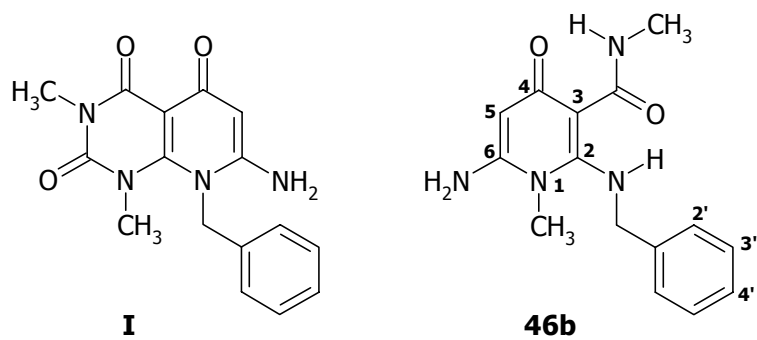


Abb. 4.38: Struktur des postulierten (**I**) und erhaltenen Produktes (**46b**); systematische Bezifferung des isolierten 1,4-Dihydro-4-pyridon **46b**.

4.6.1 Eindimensionale $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Abb. 4.39 zeigt das in deuteriertem Dimethylsulfoxid ($\text{DMSO-}d_6$) aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Substanz **46b**.

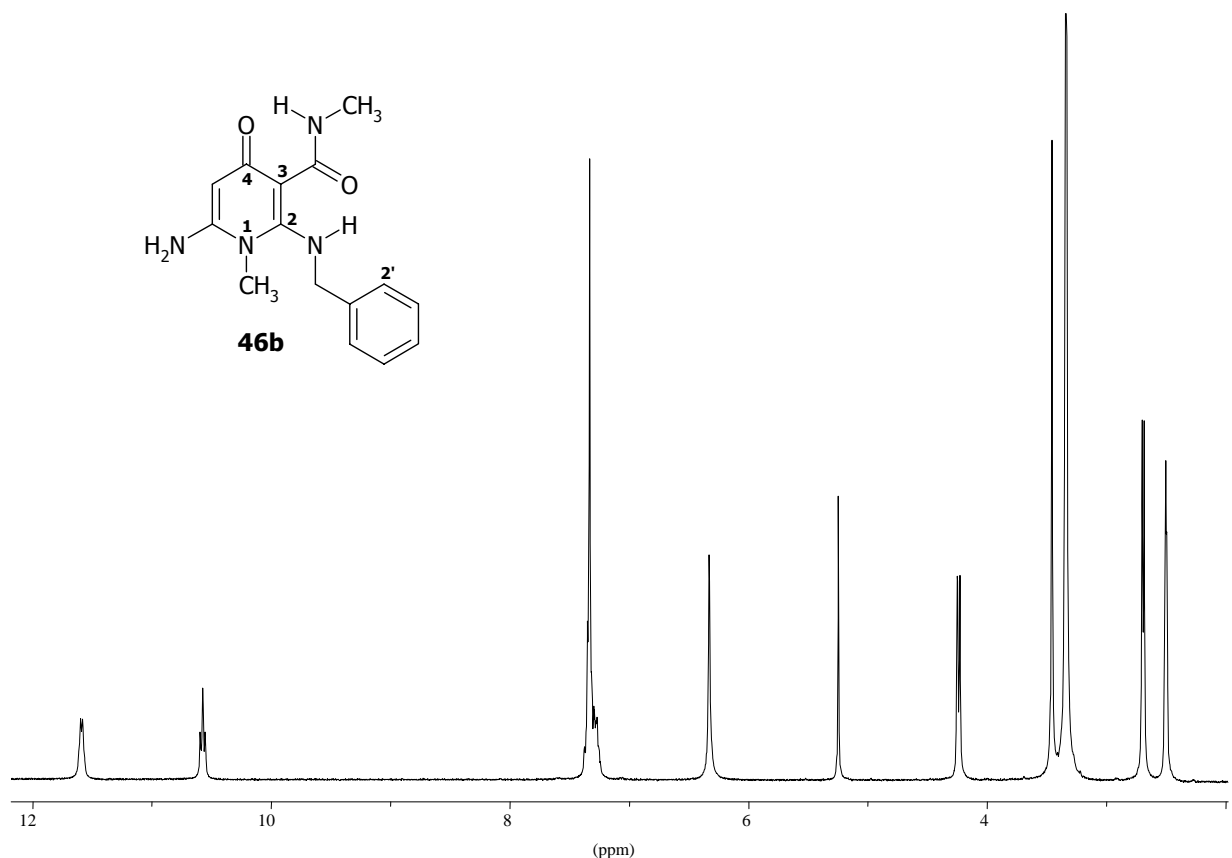


Abb. 4.39: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **46b** ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).

Bei diesem Spektrum kann der Vorteil genutzt werden, dass der Protonenaustausch von NH-Gruppen in DMSO- d_6 bei Raumtemperatur verlangsamt ist und die vicinalen Kopplungen ${}^3J_{\text{CH/NH}}$ erkennbar sind (HESSE *ET AL.*, 2005). Die an einen Stickstoff gebundenen Wasserstoffatome spalten entsprechend ihrer Bindung zu der entsprechenden Signalform auf. Die ${}^3J_{\text{CH/NH}}$ -Kopplungskonstanten können somit auch zur Aufklärung der Struktur mit einbezogen werden. Von der *N*-Methylcarbamoylfunktion spaltet die Methylgruppe zum stark abgeschirmt liegenden Dublett bei 2,69 ppm und einem verbreiterten Quartett bei 11,59 ppm (${}^3J = 4,4/4,6$ Hz) auf. Die hohe chemische Verschiebung der NH-Gruppe beruht auf der intramolekular auftretenden Wasserstoffbrückenbindung zu dem Sauerstoff der Carbonylfunktion im Pyridonring. Die direkt an den Pyridonring gebundene CH_3 -Gruppe entspricht dem Singulett bei 3,41 ppm. Die aromatischen Wasserstoffatome liegen zusammen unter dem Multiplett bei 7,32 ppm. Die durch die räumliche Nähe zum Phenylring bei höheren Frequenzen absorbierende Methylengruppe spaltet mit der NH-Gruppe bei 10,57 ppm zu einem Dublett auf. Die NH-Gruppe zeigt die Multiplizität eines Triplets. Im Vergleich zu anderen Benzylamino-Verbindungen liegt diese Aminofunktion weiter paramagnetisch verschoben durch die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zu dem Sauerstoff der Carbamoylfunktion. Das Singulett bei 6,33 ppm entspricht zwei Protonen und kann der NH_2 -Gruppe zugeordnet werden.

Durch Schütteln mit D_2O wurden alle an Stickstoff gebundenen Wasserstoffatome gegen Deuterium ausgetauscht. Aber auch das Singulett des sp^2 -hybridisierten H-5 bei 5,25 ppm vermindert seine Intensität (Abb. 4.40). Durch die Nähe zu der Carbonyl-Gruppe und der Amidinteilstruktur besitzt H-5 eine hohe CH-Acidität, so dass das Wasserstoffatom leicht durch Deuterium ersetzt werden kann.

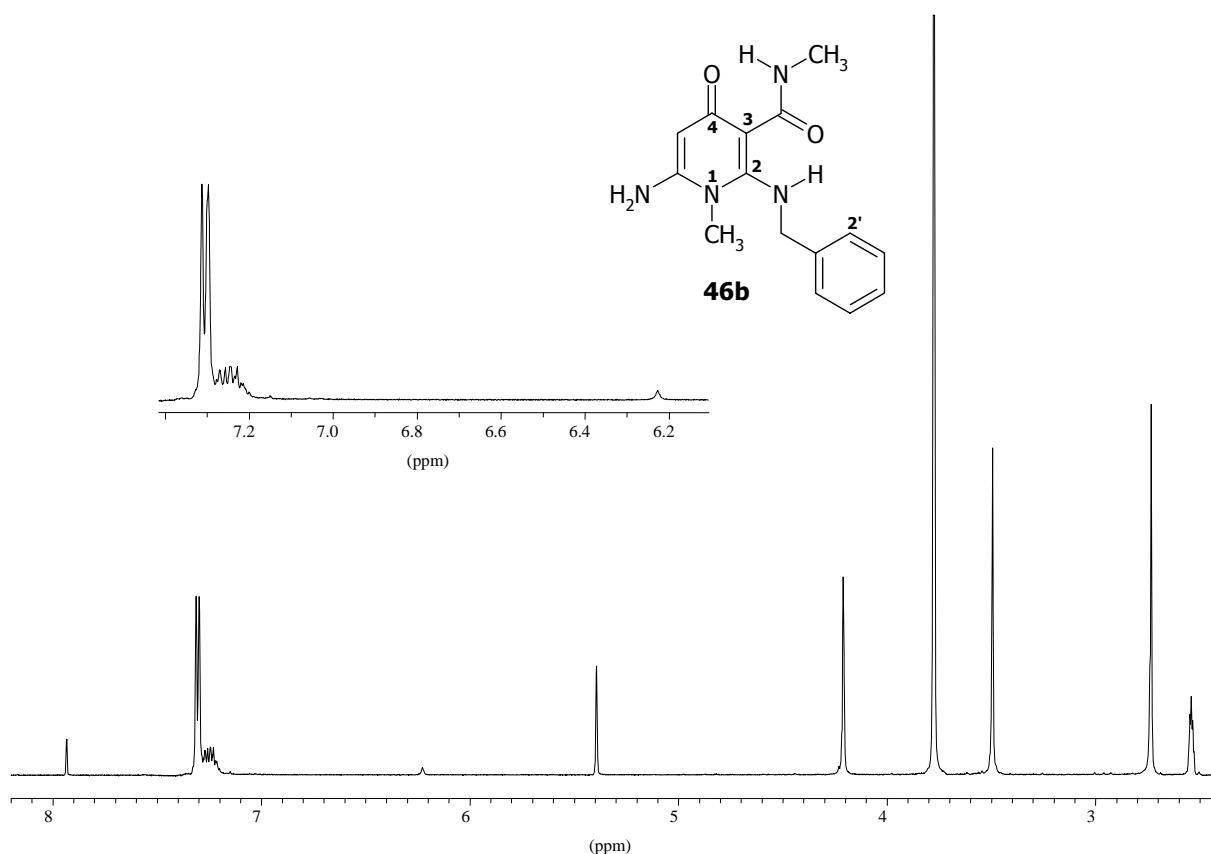


Abb. 4.40: Intensität des Signals von H-5 im Vergleich zu den aromatischen Protonen nach H/D-Tausch.

In Tab. 4.10 sind die chemische Verschiebung, Signalaufspaltung und Kopplungskonstanten zusammengestellt.

Tab. 4.10: Resonanzlagen, Multiplizitäten und Kopplungskonstanten der Protonen von 46b.

Chemische Verschiebung [ppm]	Signalaufspaltung	Kopplungskonstante [Hz]	Anzahl H-Atome	Zuordnung
2,69	d	${}^3J = 4,6$	3	NH-CH ₃
3,46	s	-	3	N ¹ -CH ₃
4,24	d	${}^3J = 6,4$	2	CH ₂
5,25	s, D ₂ O-Austausch: geringere Intensität	-	1	H-5
6,33	s	-	2	NH ₂
7,32	m _c	-	5	Ar
10,57	d, D ₂ O-Austausch: kein Signal	${}^3J = 6,4$	1	NH-CH ₂
11,59	br q, D ₂ O-Austausch: kein Signal	${}^3J = 4,4$	1	NH-CH ₃

4.6.2 Zweidimensionale NMR-Spektroskopie: ^1H , ^1H -Long-Range-COSY

Das ^1H , ^1H -Long-Range-COSY-Spektrum der Verbindung **46b** ist in Abb. 4.41 dargestellt.

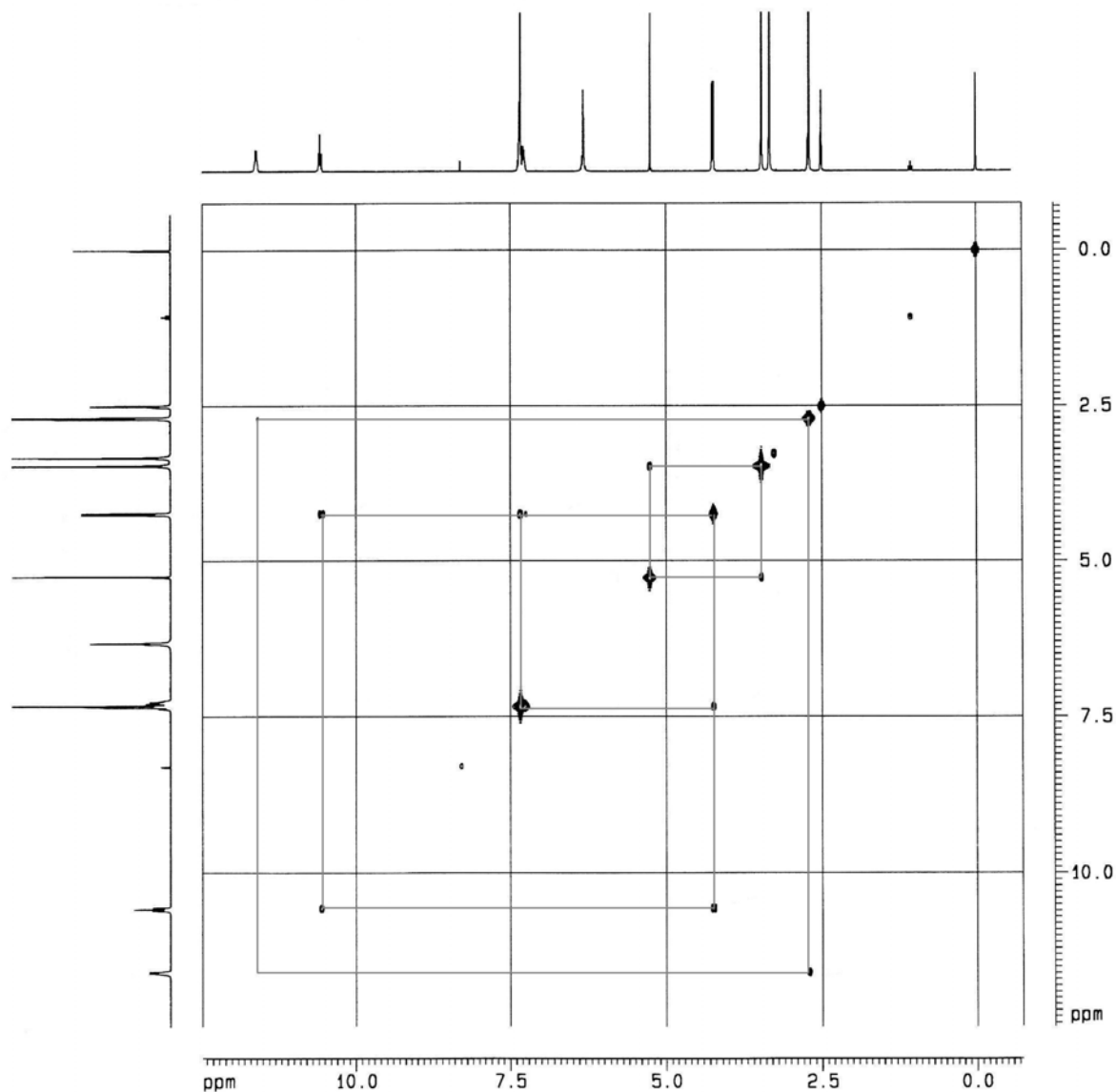


Abb. 4.41: ^1H , ^1H -Long-Range-COSY-Konturdiagramm von Verbindung **46b**.

Die vicinale skalare Kopplung innerhalb der *N*-Methylcarbamoylgruppe (2,69/11,59 ppm) entspricht der Information des ^1H -NMR-Spektrums (vergleiche Kapitel 3.6.1). Die Methylenbrücke zeigt neben der 3J -Kopplung zu NH (10,57/4,24 ppm) noch ein weiteres Kreuzsignal mit den aromatischen Protonen, die entweder vier, fünf oder sogar sechs Bindungen weit von der CH_2 -Gruppe entfernt liegen.

Die beiden Singulets von H-5 und der N^1 -CH₃-Gruppe koppeln über fünf Bindungen. In Abb. 4.42 sind die Kopplungen über drei bis fünf Bindungen in der Strukturformel verdeutlicht.

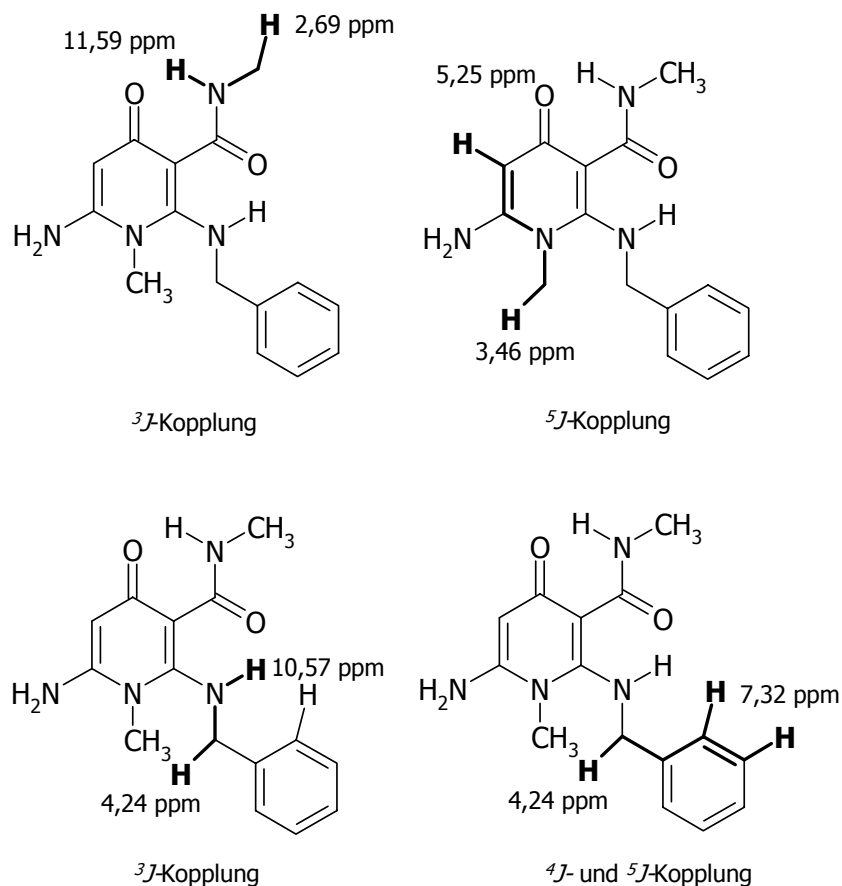


Abb. 4.42: Darstellung der Kopplungen über drei bis fünf Bindungen von Verbindung **46b** (entnommen Abb. 4.41).

4.6.3 Eindimensionale ¹³C-NMR-Spektroskopie

In dem in Abb. 4.43 aufgeführten ¹H-Breitband-entkoppelten ¹³C-NMR-Spektrum finden sich aufgrund der Isochronie der ortho- und meta-ständigen C-Atome 13 statt der erwarteten 15 Signale wieder.

Durch die Aufnahme eines DEPT-135-Spektrums können die Signale den wasserstofftragenden und quartären Kohlenstoffatomen leichter zugeordnet werden. Abb. 4.44 zeigt das DEPT-135-Spektrum von Verbindung **46b**.

Die beiden Methylgruppen liegen bei 24,9 und 36,5 ppm, von denen die N^1 -CH₃-Gruppe bei niedrigeren Frequenzen absorbiert. Der Methylengruppe der Benzylamino-Funktion ist das Signal bei 50,1 ppm zuzuordnen.

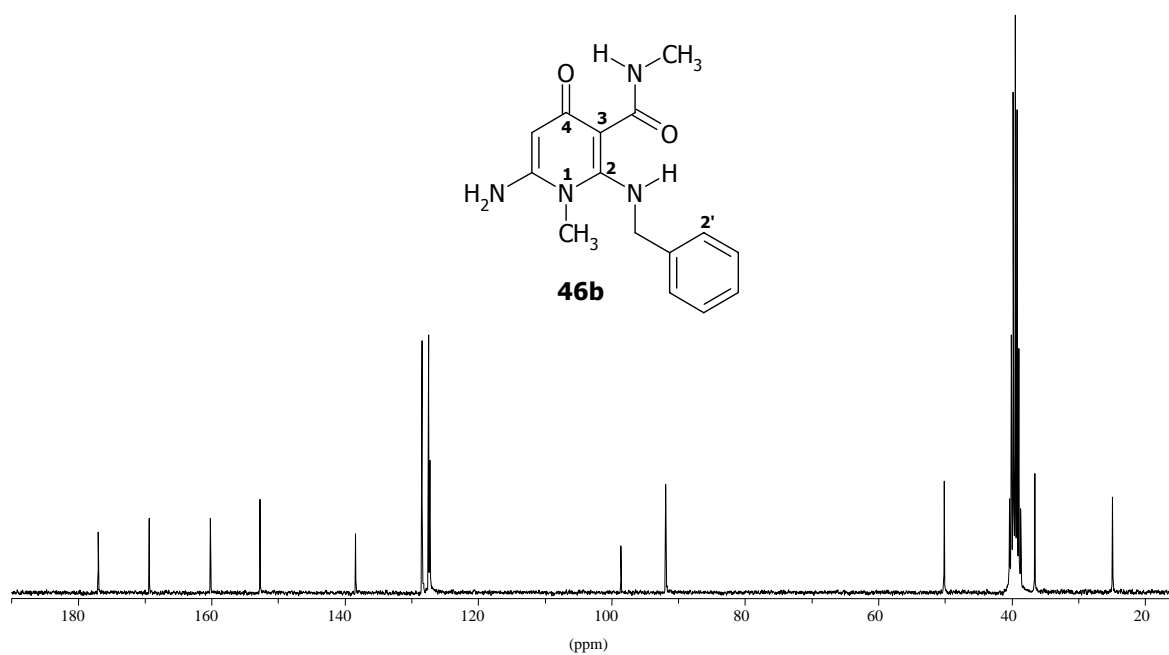


Abb. 4.43: ^{13}C -NMR-Spektrum des 1,4-Dihydro-4-pyridon 46b .

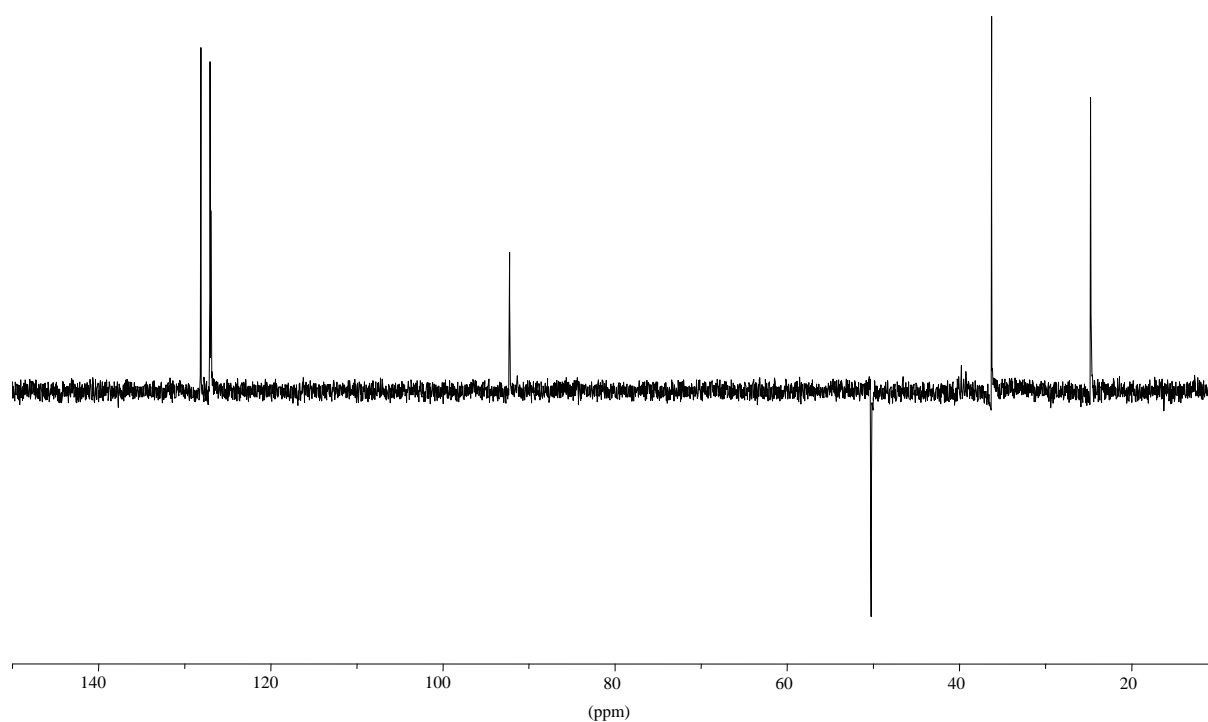


Abb. 4.44: DEPT-135-NMR-Spektrum.

Das sp^2 -hybridisierte C-5 liegt bei 91,9 ppm. Die wasserstofftragenden aromatischen Kohlenstoffatome können anhand ihrer relativen Peakgröße (Abb. 4.45) und der chemischen Verschiebung differenziert werden. C-4' bei 127,3 ppm, C-2' und C-6' bei 127,5 ppm und 128,5 ppm für die meta-ständigen C-Atome.

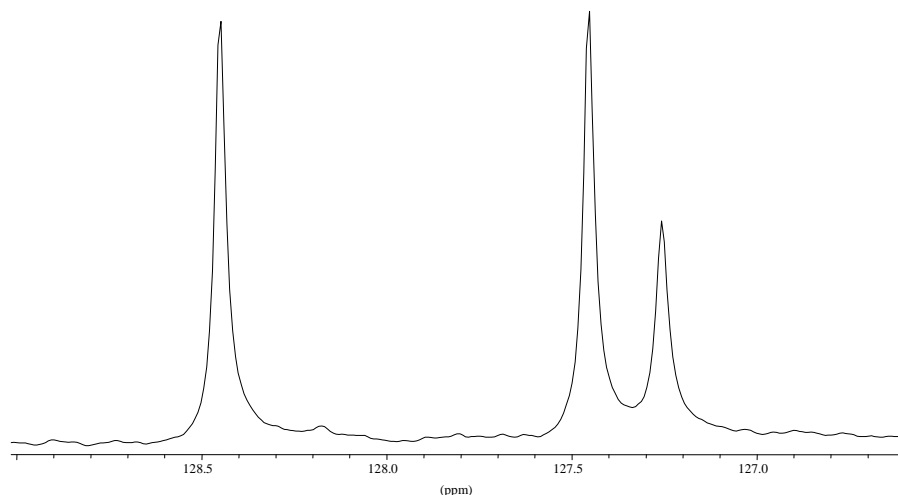


Abb. 4.45: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung 46b: Bereich der aromatischen wasserstofftragenden C-Atome.

Die quartären Kohlenstoffatome befinden sich unter den Signalen bei 98,6, 138,4, 152,7, 160,2, 169,4 und 177,0 ppm. Die weitere Zuordnung erfolgt mit Hilfe der zweidimensionalen Methoden $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COSY und $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COLOC (vergleiche Kapitel 4.6.4 und 4.6.5). Tab. 4.11 zeigt eine Übersicht über den Hybridisierungsgrad und die Anzahl an gebundenen Wasserstoffatomen mit der entsprechenden chemischen Verschiebung.

Tab. 4.11: Zusammenfassung der Informationen bezüglich Hybridisierung und Anzahl der Wasserstoffatome je Kohlenstoffatom.

Chemische Verschiebung [ppm]			
sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffatome		sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffatome	
CH_3	CH_2	CH	quartär
24,9	50,1	91,9	98,6
36,5		127,3	138,4
		127,5	152,7
		128,5	160,2
			169,4
			177,0

4.6.4 Zweidimensionale NMR-Spektroskopie: $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COSY

Anhand eines $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -Korrelationsspektrums können die $^1J_{\text{C,H}}$ -Kopplungen bestimmt werden. In Abb. 4.46 ist das in einem Lösungsmittelgemisch von CDCl_3 und $\text{DMSO}-d_6$ (60:40) aufgenommene Konturdiagramm dargestellt. Dieser Wechsel des Lösungsmittels hat hier eine geringe Veränderung der absorbierten Frequenzen zur Folge. Die Reihenfolge der Signale bleibt jedoch gleich, so dass die Kreuzsignale auf die bisher aus den vorangegangenen Kapiteln zusammengetragenen chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome und Protonen übertragen werden können.

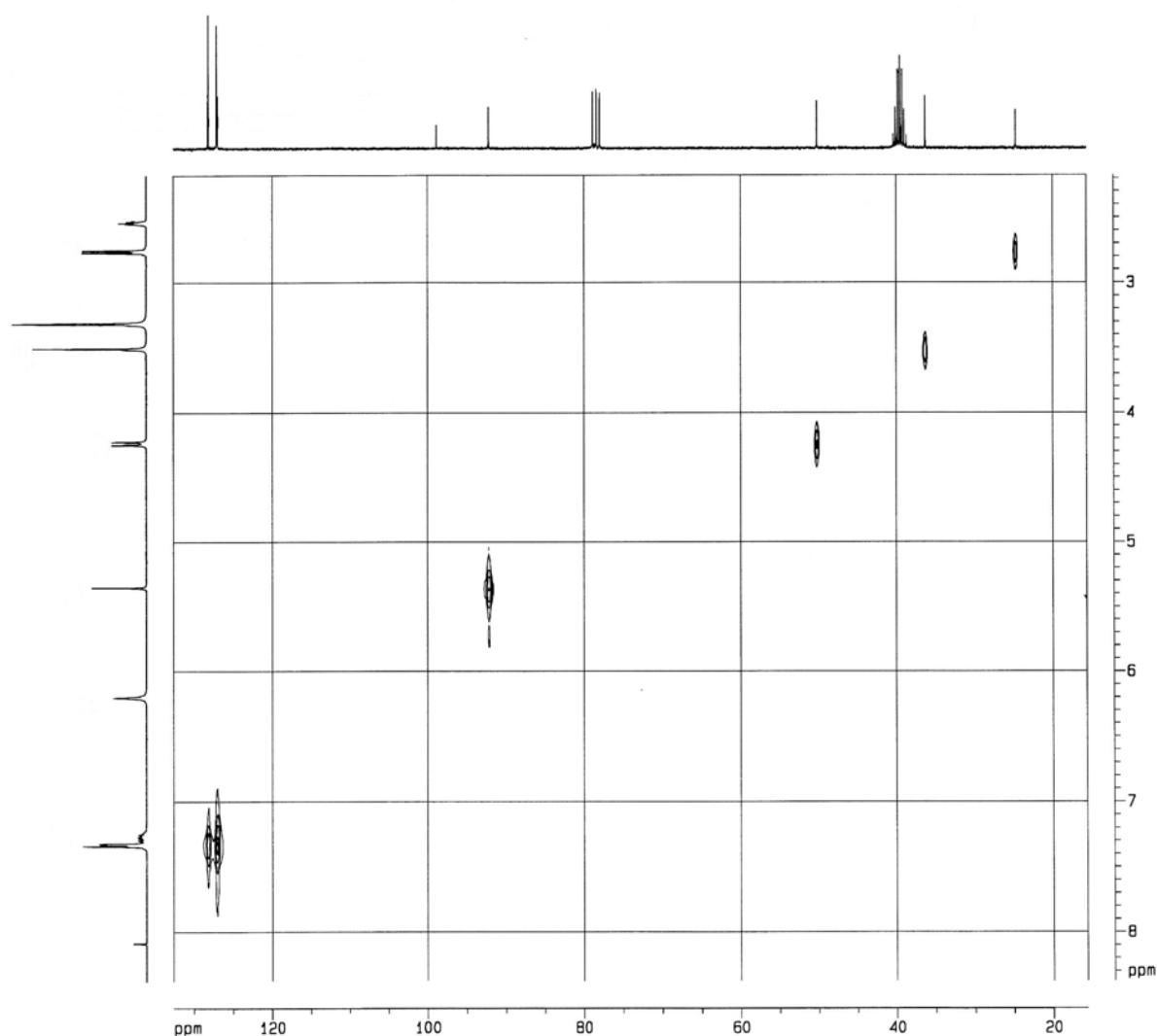


Abb. 4.46: $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COSY-Spektrum von 46b.

In Tab. 4.12 ist dargestellt, welches Wasserstoffatom dem entsprechenden Kohlenstoffatom zugeordnet werden kann.

Tab. 4.12: Zusammenfassung der Ergebnisse der Auswertung des $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -Korrelations-Spektrums Abb. 4.46.

Chemische Verschiebung der C-Atome [ppm]	korrelierte chemische Verschiebung der H-Atome [ppm]	Zuordnung
24,9	2,69	NH-CH ₃
36,5	3,46	N ^l -CH ₃
50,1	4,24	CH ₂
91,9	5,25	H-5
127,3	7,32	Ar
127,5	7,32	Ar
128,5	7,32	Ar

4.6.5 Zweidimensionale NMR-Spektroskopie: $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COLOC

Durch das $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COLOC-Experiment können direkte Kopplungen ($^1J_{\text{C,H}}$), aber auch Fernkopplungen über zwei bis vier Bindungen als Kreuzsignale dargestellt werden. Unter Berücksichtigung der durch die $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektroskopie (vergleiche Kapitel 4.6.4) erhaltenen Informationen können die Signale der quartären C-Atome eindeutig zugeordnet werden. Das Spektrum ist in Abb. 4.47 dargestellt.

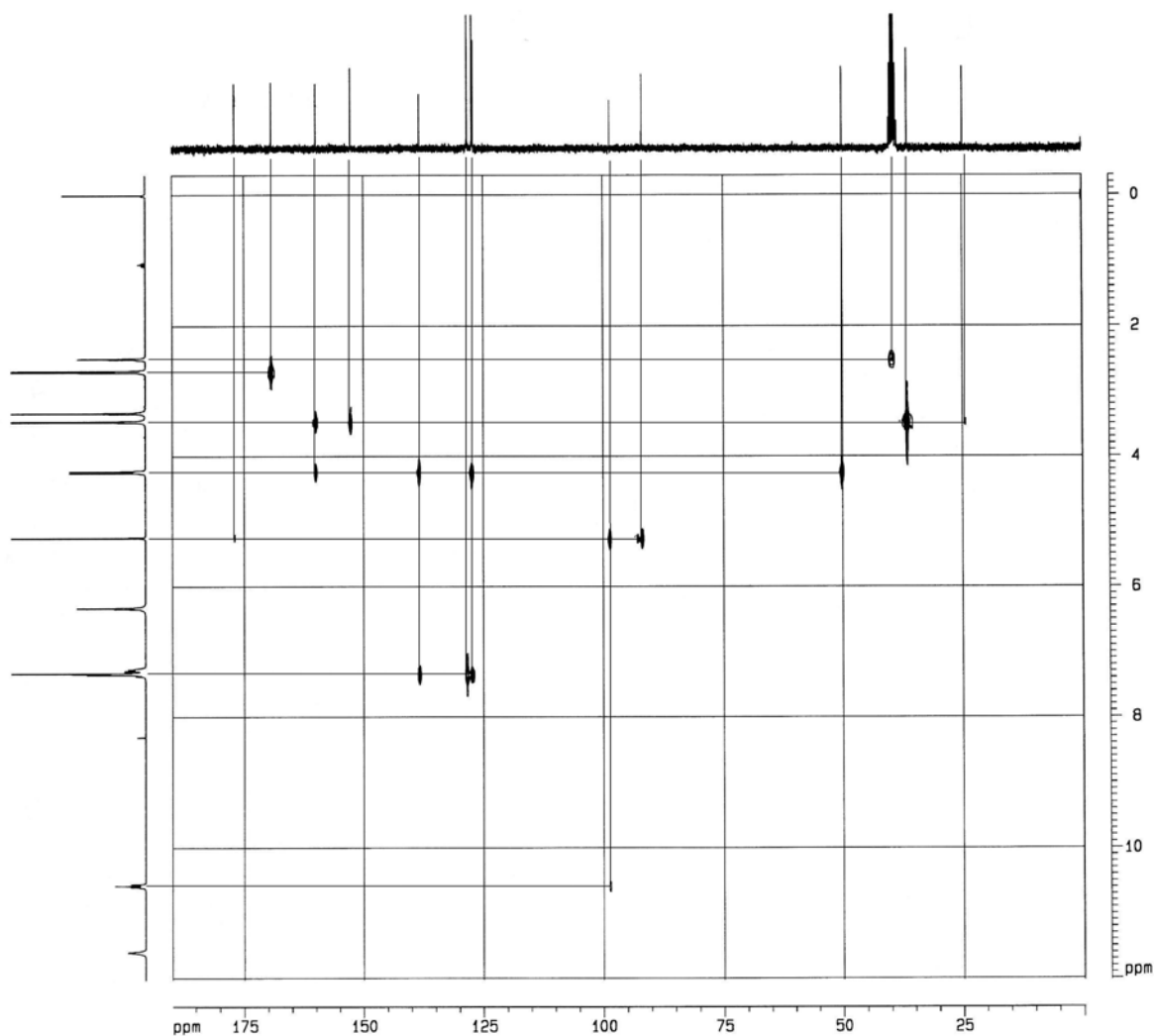


Abb. 4.47: $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COLOC der Verbindung 46b.

Bei den am weitesten ins tiefe Feld verschobenen Signalen im ^{13}C -NMR-Spektrum handelt es sich um die Carbonyl-Kohlenstoffe. Das Signal bei 169,4 ppm ist der Carbonyl-Gruppe zuzuordnen, da es ein Kreuzsignal mit den Protonen der NH-CH_3 -Gruppe zeigt. C-4 koppelt über zwei Bindungen mit H-5 (177,0/5,25 ppm). H-5 zeigt eine 3J -Kopplung mit C-3 (5,25/98,6 ppm). Die Protonen der Methylengruppe des *N*-Benzylamino-Restes zeigen Kreuzsignale mit den Kohlenstoffatomen des Phenylringes, aber auch mit dem Signal bei 160,2 ppm, bei dem es sich um C-2 handelt. Die *N*¹-Methylgruppe koppelt nicht nur mit C-2, sondern auch mit C-6 über 3 Bindungen, so dass C-6 die chemische Verschiebung 152,7 ppm zugeordnet werden kann. Eine Übersicht über die Signallage der Kohlenstoffatome und die korrelierenden Wasserstoffatome ist in Tab. 4.13 zusammengefasst.

Tab. 4.13: Zusammenfassung der detektierten Kreuzsignale aus $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COSY- und $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COLOC-Spektrum (Abb. 4.46 und 4.47) mit der Zuordnung der C-Atome.

Chemische Verschiebung der C-Atome [ppm]	$^1J_{\text{C,H}}$ -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]		$^2J_{\text{C,H}}$ -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]	$^3J_{\text{C,H}}$ -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]	Zuordnung
	aus COLOC	aus $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COSY			
24,9		2,69			NH-CH ₃
36,5	3,46	3,46			<i>N</i> ¹ -CH ₃
50,1	4,24	4,24			CH ₂
91,9	5,25	5,25			C-5
98,6			5,25		C-3
127,3	7,23	7,23	7,23	7,23	C-4'
127,5	7,23	7,23	7,23	7,23	C-2', -6'
128,5	7,23	7,23	7,23	7,23	C-3', -5'
138,4			4,24/7,23	7,23	C-1'
152,7				3,46	C-6
160,2				3,46/4,24	C-2
169,4				2,69	3-CO
177,0			5,25		C-4

4.6.6 Zweidimensionale NMR-Spektroskopie: $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY

Das Spektrum, das bei der NOESY-Methode von Verbindung **46b** erhalten wurde, ist in Abb. 4.48 dargestellt. Die Wechselwirkungen durch die räumliche Nähe sind als Kreuzsignale 1-3 eingezeichnet. Das Kreuzsignal 1 entspricht der skalaren Kopplung über 3 Bindungen, welche auch im $^1\text{H},^1\text{H}$ -Long-Range-COSY erkennbar ist (vergleiche Kapitel 4.6.2). Die gegenseitige Beeinflussung von H-5 und der Aminogruppe in Position 6 ist im NOESY-Spektrum zu erkennen (2). Diese Wechselwirkung entspräche auch einer skalaren 4J -Kopplung, die jedoch in dem $^1\text{H},^1\text{H}$ -Long-Range-COSY (vergleiche Kapitel 4.6.2) nicht ersichtlich ist. Durch die räumliche Nähe der *N*¹-Methyl- und der *N*-Benzylamino-Gruppe kommen viele Kreuzsignale zustande (3). Zusätzlich zu den schon aus Kapitel 4.6.2 bekannten skalaren Kopplungen innerhalb der *N*-Benzylamino-Gruppe, das Kreuzsignal bei 3,46/4,24 ppm bestätigt die vermutete Struktur.

Die Wechselwirkungen sind zusätzlich in Abb. 4.49 in den Strukturformeln verdeutlicht.

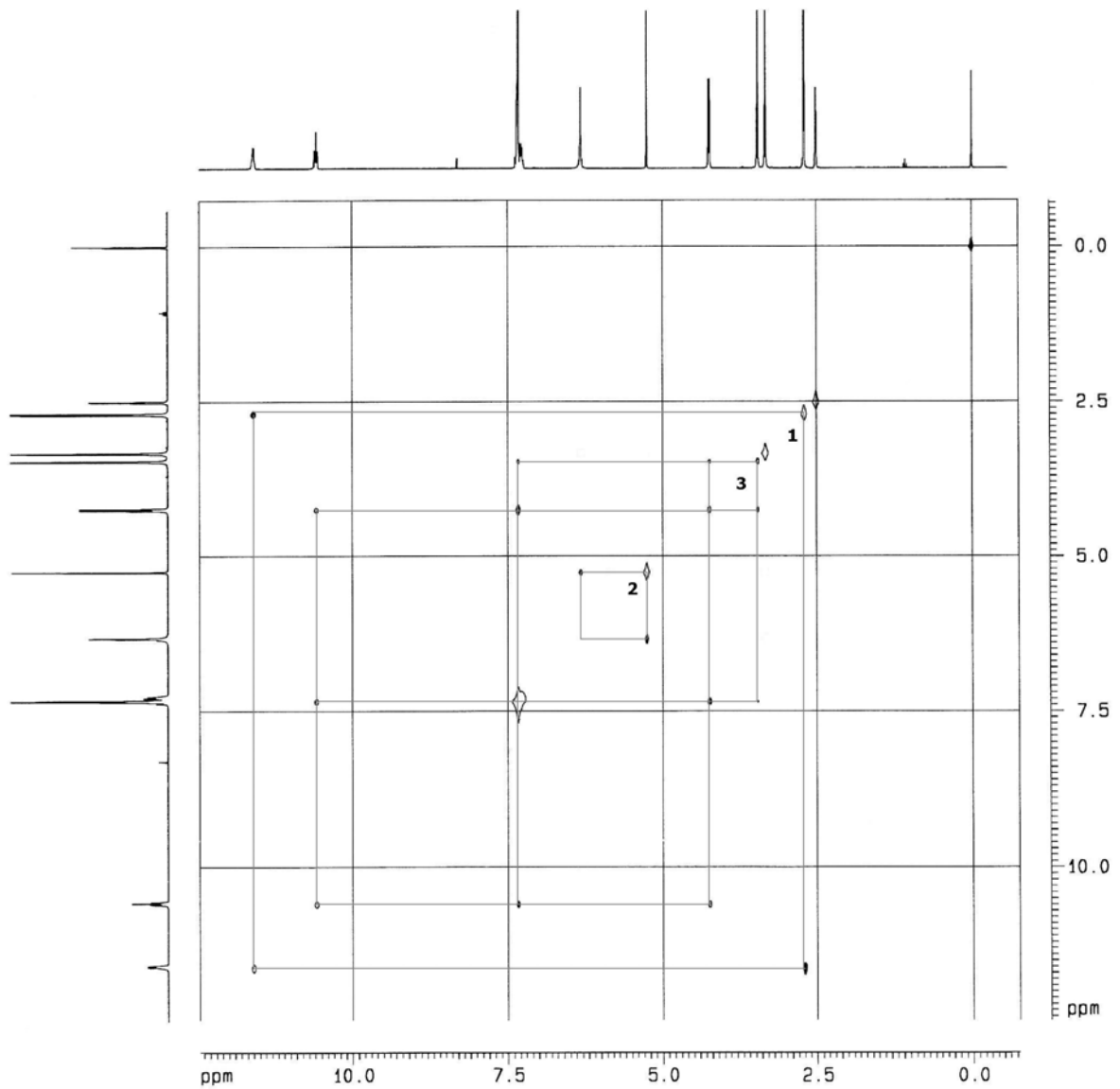


Abb. 4.48: NOESY-Spektrum von Verbindung 46b.

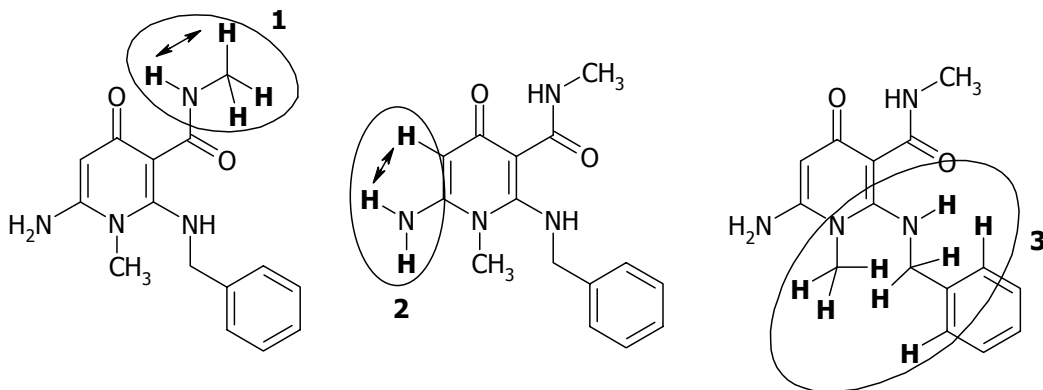


Abb. 4.49: Darstellung der räumlichen Wechselwirkungen innerhalb der Verbindung 46b.

4.7 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-5-phenyl-8-propyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidiniumperchlorat (72)

Bei der Umsetzung von 1,3-Dimethyl-6-propylaminouracil **1d** mit 3-Chlor-3-phenylprop-2-en-1-ylidendimethyliminiumperchlorat **68a** in Isopropanol kann in sehr geringen Ausbeuten ein Feststoff (Verbindung **72**) isoliert werden, dessen Struktur mit Hilfe der zur Verfügung stehenden spektroskopischen Methoden analysiert werden konnte.

Analog BRINKER und HEBER [1987] können die Strukturformeln der beiden möglichen Isomere **I** und **II** formuliert werden (Abb. 4.50).

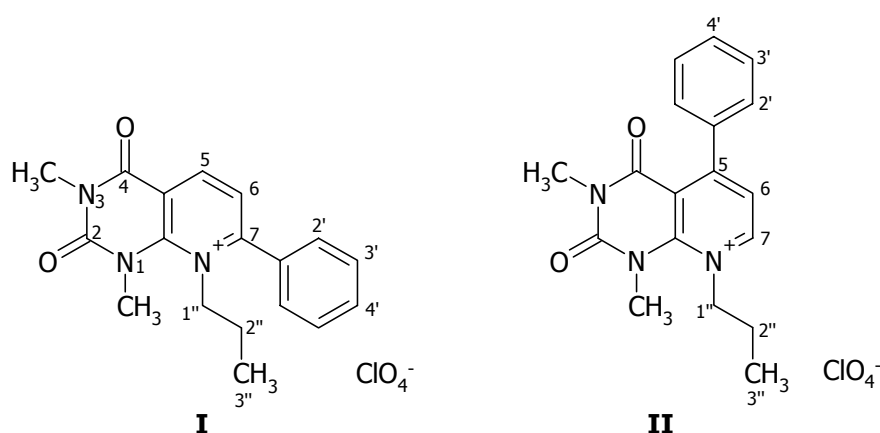


Abb. 4.50: Strukturformeln der beiden möglichen Isomere **I** und **II**.

4.7.1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Das in deuterierter Trifluoressigsäure ($\text{CF}_3\text{COOD-}d_1$) aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit deuteriertem Dimethylsulfoxid ($\text{DMSO-}d_6$) als interner Standard ist in Abb. 4.51 dargestellt.

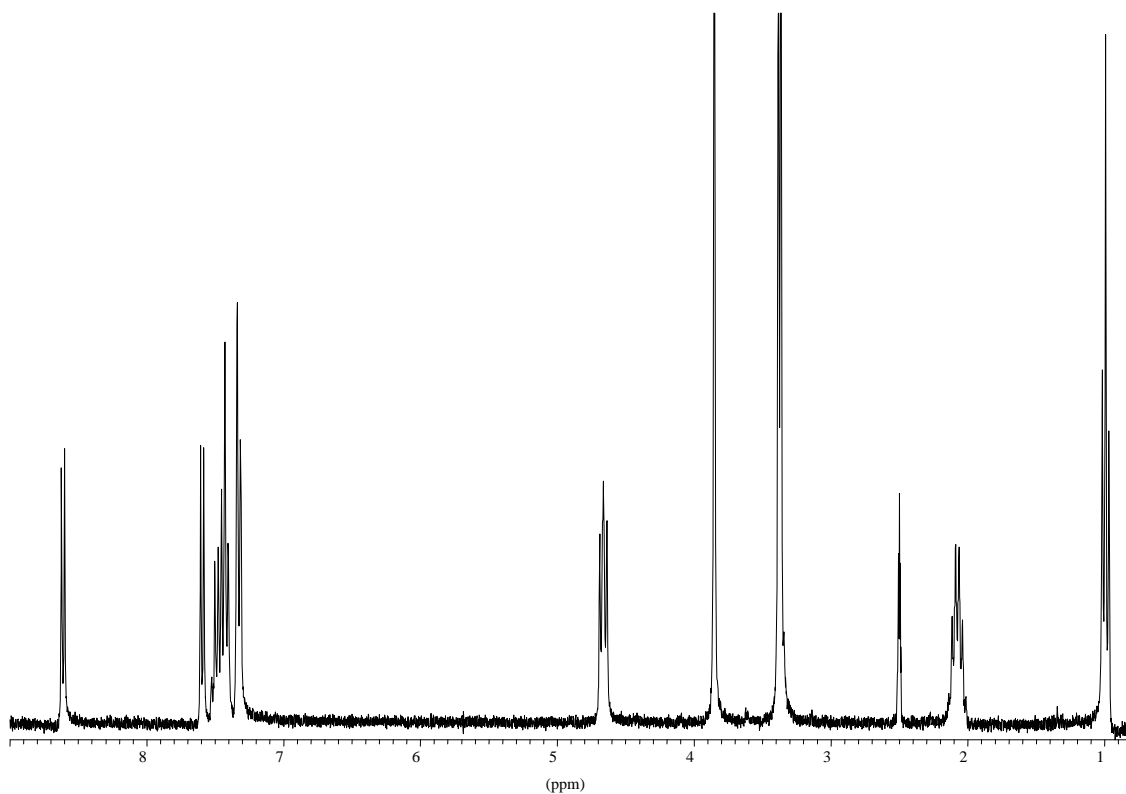


Abb. 4.51: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 72.

Es sind 20 H-Atome zu erkennen. Im Aliphatenbereich lassen sich alle Signale ohne Probleme zuordnen. Der für die Lage des Phenylringes wichtige Aromatenbereich ist in Abb. 4.52 in gespreizter Form abgebildet.

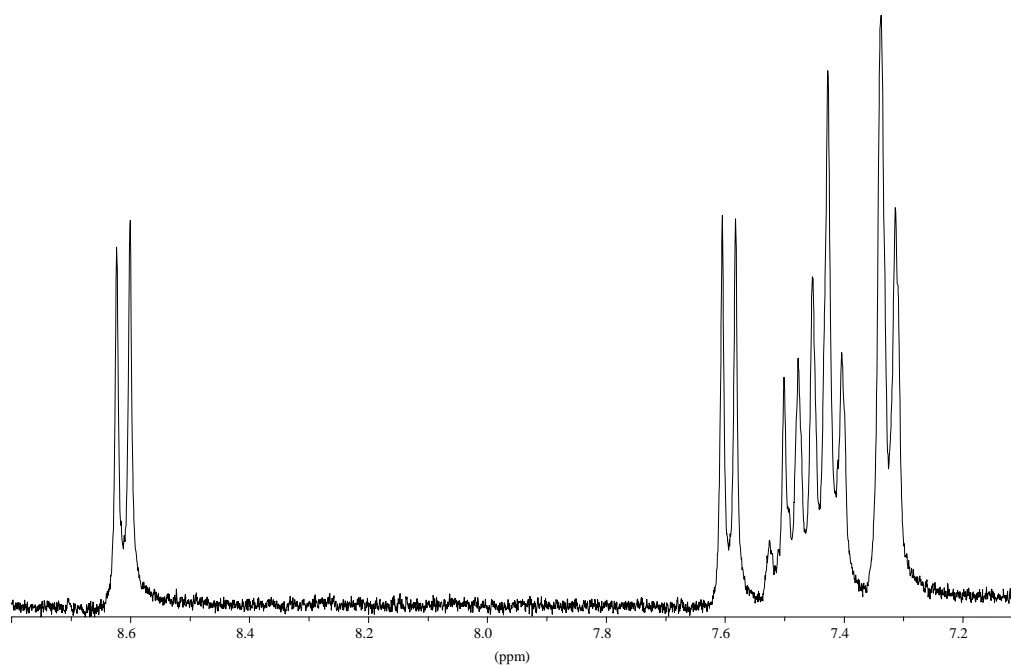


Abb. 4.52: Aromatischer Bereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von 72 in $\text{CF}_3\text{COOD-}d_1$.

Die Signale zwischen 7,31 und 7,52 ppm entsprechen den fünf H-Atomen des Phenylringes. Das Dublett bei 7,33 ppm mit einer Kopplungskonstante von 7,4 Hz ist den beiden ortho-ständigen Protonen zuzuordnen. Das Multiplett, unter dem sich insgesamt drei H-Atome befinden, kann in ein Triplet bei 7,43 ppm ($^3J = 7,4$ Hz) für die meta-ständigen H-Atome und in ein Multiplett bei 7,50 ppm für das para-ständige Proton differenziert werden.

Die beiden am Pyridiniumring befindlichen Protonen liegen weiter im tieferen Feld bei 7,59 und 8,61 ppm. Sie spalten jeweils zu einem Dublett auf und koppeln miteinander ($^3J = 6,7$ Hz). Ein leichter Dacheffekt ist zu erkennen.

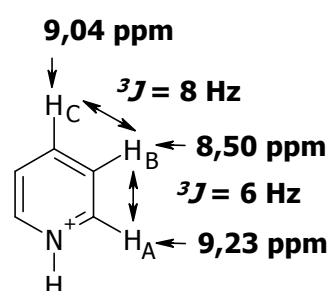


Abb. 4.53: Chemische Verschiebung und ausgewählte Kopplungskonstanten der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie im unsubstituierten Pyridinium-Ion [HESSE ET AL., 2005].

Betrachtet man ein unsubstituiertes Pyridinium-Ion (Abb. 4.53), so fällt auf, dass die zum quartären Stickstoff benachbart und gegenüber liegenden Protonen (H_A und H_C) stärker paramagnetisch verschoben sind als das meta-ständige H-Atom (H_B) [HESSE ET AL., 2005]. Der Grund hierfür liegt in dem elektronenziehenden Einfluss des Pyridin-Stickstoffs, der die Elektronendichte an den Wasserstoffkernen H_A und H_C mehr als an H_B verringert und diese Kerne daher mehr entschirmt sind. Überträgt man dieses auf Verbindung **72**, so kann das Dublett bei 7,59 ppm dem Wasserstoffatom in Position 6 zugeordnet werden. Das Signal bei 8,61 ppm entspricht in Abhängigkeit zu der Substitutionsposition des Phenylringes dem Wasserstoffatom in Position 5 oder 7. Für die beiden Dubletts wird eine Kopplungskonstante von 6,7 Hz bestimmt. Diese entspricht im unsubstituierten Pyridinium-Ion (Abb. 4.53) eher der Kopplung zwischen H_A und H_B mit $^3J = 6$ Hz als der Kopplung zwischen den meta- und para-ständigen H-Atomen mit $^3J = 8$ Hz. Somit befindet sich mit einer hohen Wahrscheinlichkeit der Phenylring in Position 5.

BRINKER und HEBER haben bei ihrer Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyluracil **1a** mit 3-Chlor-3-(4-bromphenyl)-prop-2-en-1-ylidendimethyliminiumperchlorat **68b** beide Isomere isolieren können (vergleiche Kapitel 3.10). Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden ebenfalls in deuterierter Trifluoressigsäure aufgenommen, daher ist eine gute Ver-

gleichbarkeit gegeben. In Abb. 4.54 sind die Strukturformeln der beiden Isomere mit den gefundenen chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten abgebildet.

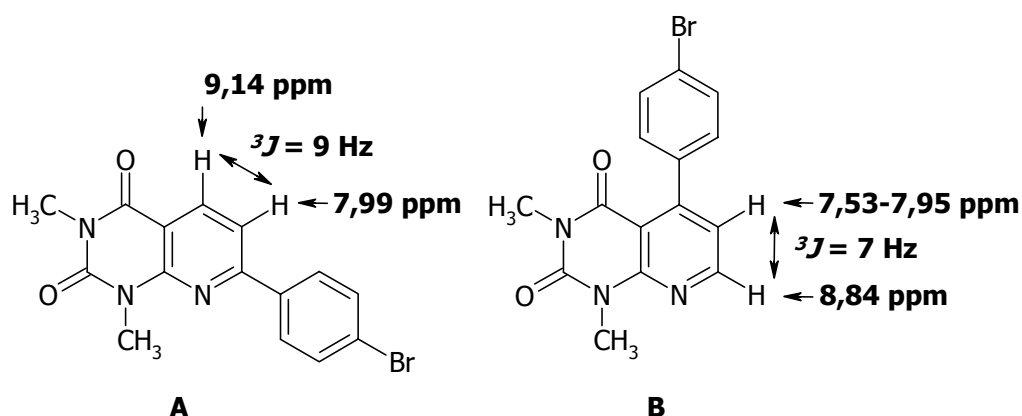


Abb. 4.54: Kopplungskonstanten und chemische Verschiebung der aromatischen Protonen am Pyrimidinring in 7-(4-Bromphenyl)- (A) und 5-(4-Bromphenyl)-1,3-dimethylpyrido[2,3-d]pyrimidin (B) [BRINKER, HEBER, 1987].

Die chemische Verschiebung von 7,59 und 8,61 ppm sowie die Kopplungskonstante von 6,7 Hz, die für Verbindung **72** bestimmt wurden, deuten im Vergleich mit diesen Daten ebenfalls auf eine Substitution des Phenylrings in Position 5 hin.

In Tab. 4.14 sind die chemische Verschiebung, die Signalform und Kopplungskonstanten der Protonen zusammengefasst.

Tab. 4.14 : Resonanzlagen, Multiplizitäten und Kopplungskonstanten der Protonen von Verbindung **72**.

Chemische Verschiebung [ppm]	Signal-aufspaltung	Kopplungskonstante [Hz]	Anzahl H-Atome	Zuordnung
0,99	t	${}^3J = 7,4$	3	H-3''
2,07	sext	${}^3J = 7,5$	2	H-2''
3,38	s	-	3	N-CH ₃
3,85	s	-	3	N-CH ₃
4,66	t	${}^3J = 7,9$	2	H-1''
7,33	d	${}^3J = 7,4$	2	H-2', -6'
7,43	t	${}^3J = 7,4$	2	H-3', -5'
7,50	t	${}^3J = 7,2$	1	H-4'
7,59	d	${}^3J = 6,7$	1	H-6
8,61	d	${}^3J = 6,7$	1	H-5 oder H-7

4.7.2 NOESY

Mit Hilfe der NOESY-NMR-Spektroskopie kann die Lage des Phenylringes eindeutig bestimmt werden. Beide Isomere sind in Abb. 4.55 gezeigt.

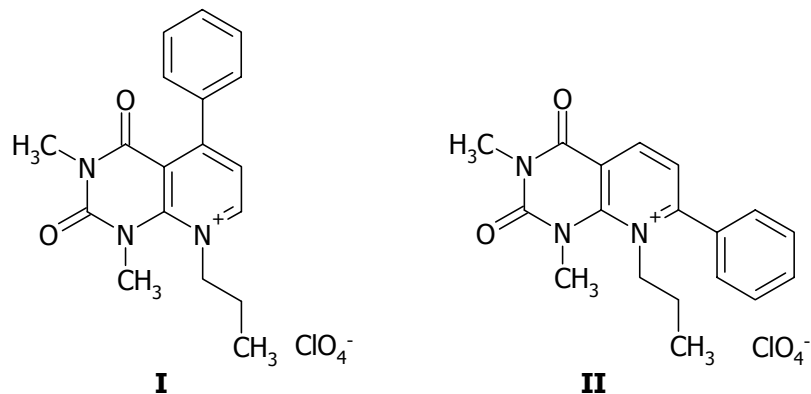


Abb. 4.55: Darstellung der möglichen Isomere **I** und **II** von Verbindung **72**.

In Abb. 4.56 ist das NOESY-Spektrum von Verbindung **72** dargestellt:

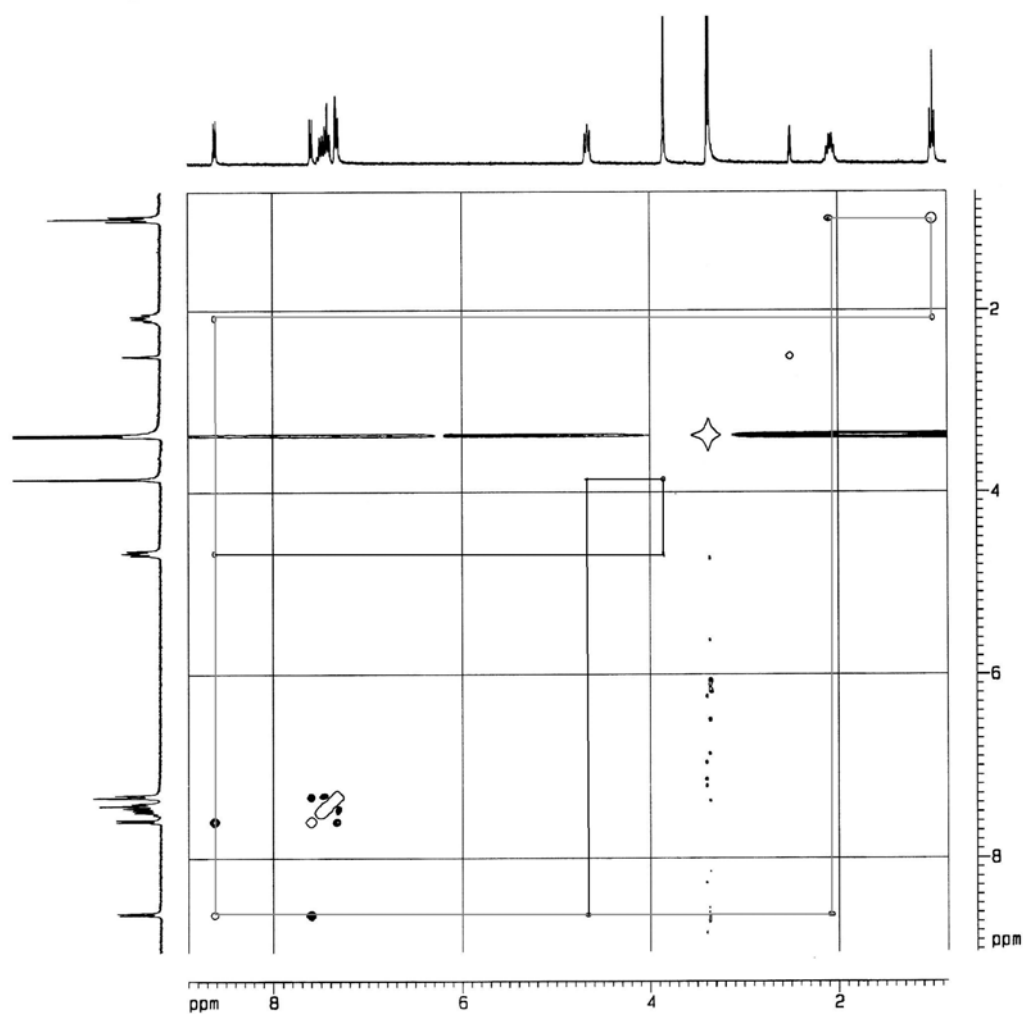


Abb. 4.56: NOESY-Spektrum von Verbindung **72**.

Aus dem Spektrum geht hervor, dass es sich um das Isomer **I** handeln muss und sich der Phenylring demzufolge in Position 5 befindet. Die eingezeichneten Kreuzsignale für die Wechselwirkungen zwischen dem Propylrest und der $N^{\text{Z}}\text{-CH}_3$ -Gruppe und den beiden am Pyridiniumring befindlichen Wasserstoffatome (7,59/8,61 ppm) wären für beide Isomere zutreffend. Zusätzlich kommt es durch die räumliche Nähe des Propylrestes und dem Proton H-7 bei 8,61 ppm zu einem Kreuzsignal.

Der aromatische Bereich ist in Abb. 4.57 vergrößert dargestellt.

Die aromatischen Protonen kommen sich untereinander räumlich nahe, aber es ist auch ein Kreuzsignal zwischen den ortho-ständigen Wasserstoffatomen und H-6 bei 7,59 ppm zu erkennen.

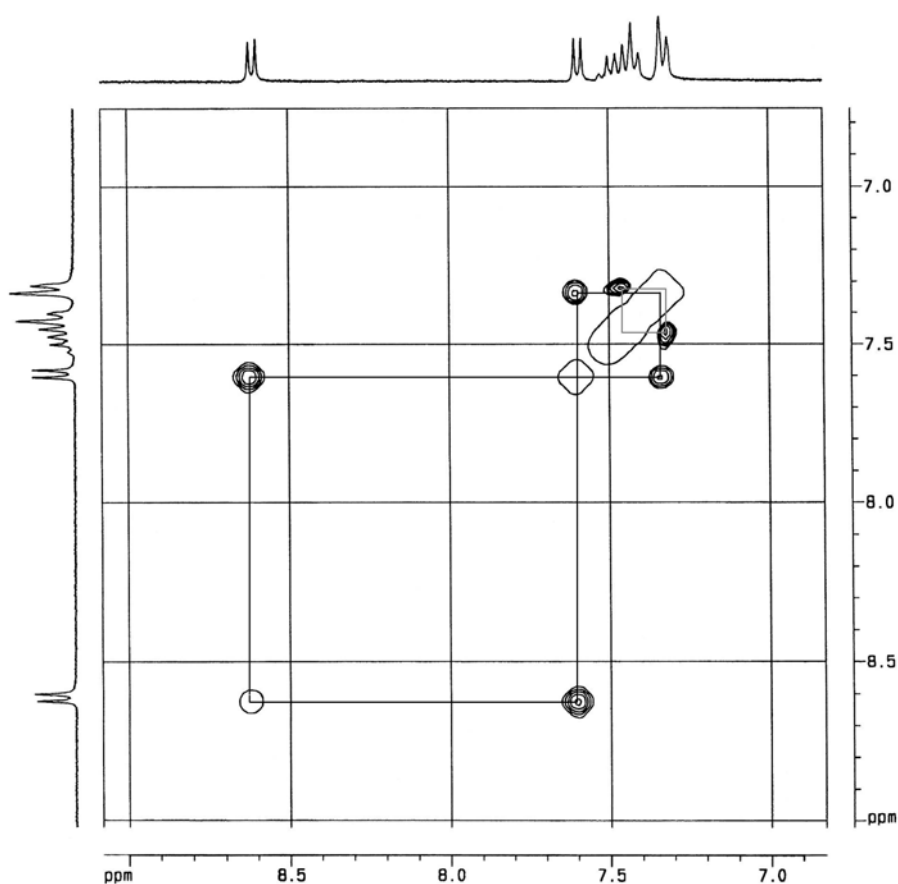


Abb. 4.57: Ausschnitt aus dem Aromatenbereich des in Abb. 4.56 gezeigten Spektrums.

5 TESTUNGEN

5.1 Physikochemische Charakterisierung: Lipophiliebestimmung

Die Lipophilie als physikochemischer Faktor spielt eine entscheidende Rolle bei der präklinischen Entwicklung von neuen potentiellen Arzneistoffen, da sie Einfluss auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften besitzt. Resorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung eines Arzneistoffes können durch die Polarität beeinflusst werden [BÖHM *ET AL.*, 1996]. Eine schlechte Resorption und Permeabilität nach oraler Gabe einer Verbindung ist entsprechend der sogenannten *Rule of five* nach LIPINSKI *ET AL.* [2001] dann gegeben, wenn zwei oder mehr der im Folgenden beschriebenen Kriterien zutreffen:

- > 5 Wasserstoffbrücken-Donatoren (Σ OH, NH)
- > 10 Wasserstoffbrücken-Akzeptoren (Σ O, N)
- Molekulargewicht > 500 g/mol
- $\log P > 5$.

Die Lipophilie wird über den Verteilungskoeffizienten P im System *n*-Oktanol/Wasser bestimmt. Die $\log P$ -Werte stellen ein Maß für diese Lipophilie dar. Um den physiologischen Bedingungen Rechnung zu tragen, wird alternativ der *n*-Oktanol/Phosphatpuffer-Verteilungskoeffizient $\log D_{7,4}$ -Wert angegeben. Alle im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Bestimmungen wurden mit einem Puffersystem statt mit Wasser durchgeführt, so dass es sich bei den bestimmten Lipophilie-Werten um $\log D$ -Werte handelt.

Die ausgewählten Substanzen zeigten in der Berechnung der zu erwartenden $\log P$ -Werte unter Verwendung von Inkrementsystemen [www.logp.com; ChemDraw Ultra 8.0] eine starke Divergenz, so dass entsprechend zwei verschiedene HPLC-Methoden zur experimentellen Bestimmung der $\log D_{7,4}$ -Werte durchgeführt wurden: zum einen eine Oktanolfilm-Methode, bei der Oktanol als stationäre und ein Phosphatpuffer als mobile Phase dient [UNGER, CHIANG, 1981]; zum anderen eine bei KRASS *ET AL.* [1997] beschriebene Gradienten-Methode.

5.1.1 Oktanolfilm-Methode

Zur Bestimmung der $\log D_{7,2}$ -Werte von den Verbindungen **1e**, **1j**, **1k**, **1l**, **18a**, **36a** und **53a** (Strukturformeln, Abb. 5.1) wurde eine RP-18 Säule mit einer isokratischen Flussrate von 1 ml/min verwendet. Als Fließmittel diente ein Oktanol-gesättigter Phosphatpuffer (140,0 mmol/l NaCl, 8,1 mmol/l K_2HPO_4 , 1,5 mmol/l KH_2PO_4 , pH 7,4). Als Standards wurden Benzonitril ($\log P = 1,56$), *p*-Tolunitril (2,07), *p*-Ethylbenzonitril (2,60) und Uracil (zur Bestimmung der Totzeit) eingesetzt [LEO ET AL., 1971]. Die UV-Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von 242 nm. Durch eine lineare Regression der $\log D_{7,4}$ -Werte von den Standards zu den $\log k'$ -Werten können die $\log D_{7,2}$ -Werte der zu untersuchenden Verbindungen bestimmt werden.

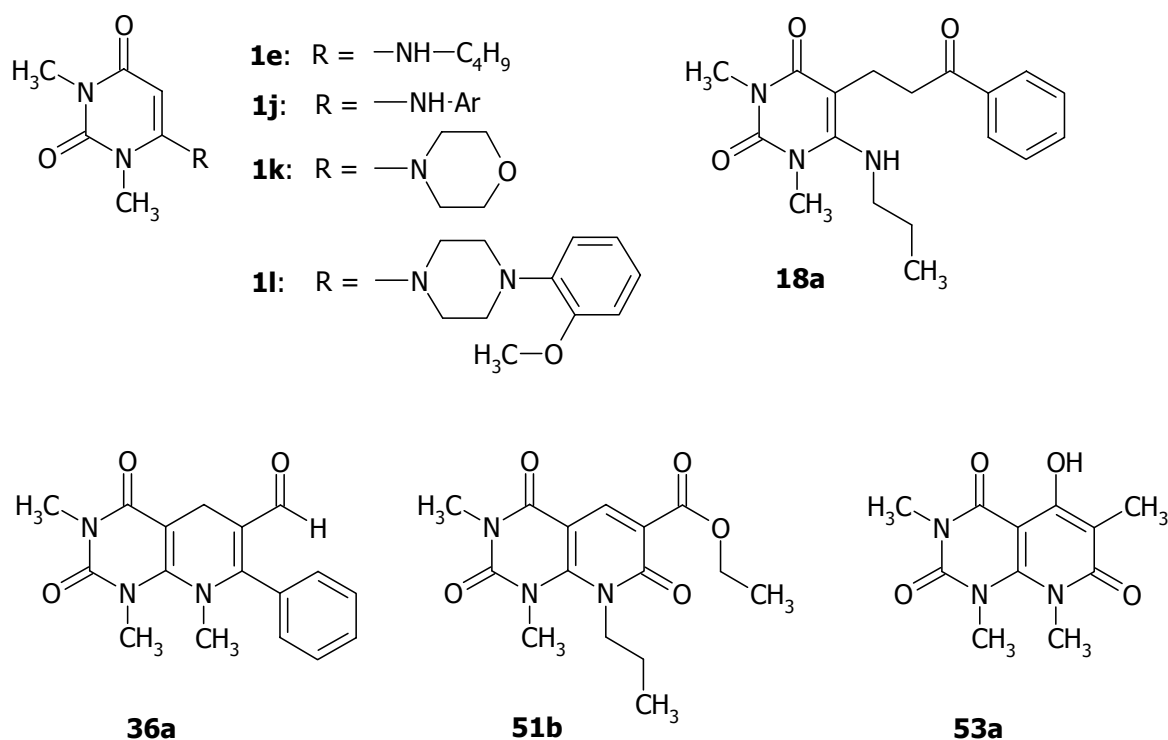


Abb. 5.1: Strukturformeln der mit der Oktanolfilm-Methode untersuchten Verbindungen.

5.1.1.1 Ergebnisse der Oktanolfilm-Methode

In Tab. 5.1 sind die mit der Oktanolfilm-Methode bestimmten $\log D_{7,4}$ - sowie die berechneten $\log P$ -Werte aufgeführt.

Tab. 5.1: Ergebnisse der Lipophiliebestimmung mit der Oktanolfilm-Methode.

Verbindung	gemessener log D _{7,2} -Wert	berechneter log P-Wert (www.logp.com)	berechneter log P-Wert (ChemDraw)
1k	< 0 *	-0,60	-0,54
51b	0,50	1,25	0,05
53a	0,60	-0,94	-1,79
36a	0,89	0,49	0,93
1e	0,94	0,46	0,73
1j	0,98	0,72	1,15
1l	1,66	0,66	1,57
18a	2,77	1,96	1,74

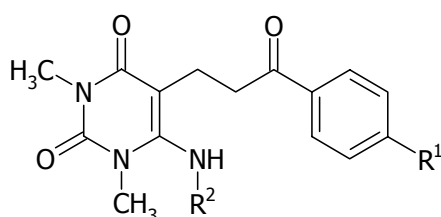
* Verbindung zu hydrophil.

5.1.1.2 Diskussion Oktanolfilm-Methode

Das Morpholin-Derivat **1k** konnte mit der Oktanolfilm-Methode nicht bestimmt werden und besitzt die höchste Hydrophilie. Das Molekül ist relativ klein und kann zu dem in der hydrophilen Phase enthaltenen Wasser sehr gut als Wasserstoffbrücken-Akzeptor fungieren. Die große Hydrophilie der Verbindung **51b** konnte anhand der Struktur nicht vorhergesagt werden. Das Molekül enthält keine Wasserstoffbrücken-Donatoren, einen relativ lipophilen Propylrest sowie eine Esterfunktion. Dennoch wurde es von dem Programm ChemDraw richtig eingeschätzt. Erwartet werden konnte die hohe Hydrophilie der Verbindung **53a**. Die enthaltene Hydroxyl-Gruppe ist ein Wasserstoffbrücken-Donator und Bestandteil einer vinylogenen Carbonsäure, die bei dem pH-Wert von 7,4 der verwendeten hydrophilen Phase eventuell deprotoniert vorliegen könnte. Der Carbaldehyd **36a** zeigt eine unerwartet hohe Hydrophilie. Die Substitution der 6-Position durch einen Butylamino- und Anilinoest bei den Uracil-Derivaten **1e** und **1j** ergibt ähnliche log D_{7,4}-Werte. Verbindung **1l** zeigt im Gegensatz dazu unter anderem auch durch eine fehlende NH-Gruppierung eine um 0,7 Einheiten höhere Lipophilie. Der noch höhere log D_{7,4}-Wert von Verbindung **18a** entspricht den Erwartungen.

5.1.2 Gradienten-Methode

Die Bestimmung der $\log D_{7,2}$ -Werte der Verbindungen **18a**, **18c**, **19c**, **20a**, **37c**, **39a** und **51b** (Strukturformeln, Abb. 5.2) erfolgte unter Verwendung einer RP-18 Säule mit einem linearen Gradienten und einer Flussrate von 1 ml/min. Fließmittel A (Acetonitril) und Fließmittel B (Sörensen-Phosphat-Puffer, 11 mM, pH = 7,4) wurden in einem Anfangsverhältnis von 3:7 eingesetzt. Innerhalb von 35 min wurde die Zusammensetzung des Fließmittelgemisches langsam auf 65:35 geändert. Als Standards wurden Methylbenzaldehyd ($\log P = 2,03$), Toluol (2,69), Ethylbenzol (3,16), Propylbenzol (3,71), Butylbenzol (4,23) und Uracil (zur Bestimmung der Totzeit) verwendet [LEO ET AL., 1971]. Die UV-Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von 210 nm. Durch eine lineare Regression der $\log D_{7,4}$ -Werte von den Standards zu den k' -Werten können die $\log D_{7,4}$ -Werte der zu untersuchenden Verbindungen bestimmt werden.

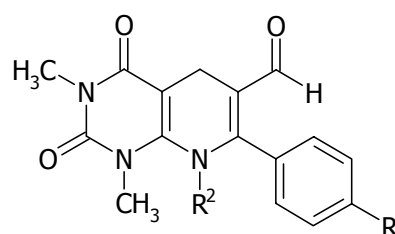


18a: R¹ = H, R² = C₃H₇

18c: R¹ = Br, R² = C₃H₇

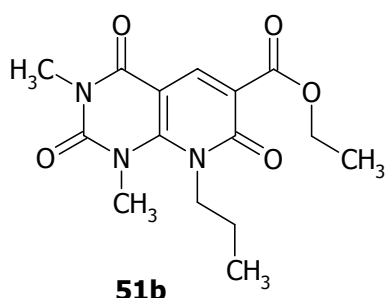
19c: R¹ = Br, R² = CH₂Ar

20a: R¹ = H, R² = Ar



37c: R¹ = Br, R² = C₃H₇

39a: R¹ = H, R² = Ar



51b

Abb. 5.2: Strukturformeln der mit der Gradienten-Methode untersuchten Verbindungen.

5.1.2.1 Ergebnisse der Gradienten-Methode

In Tab. 5.2 sind die bestimmten $\log D_{7,4}$ - und die berechneten $\log P$ -Werte zusammengefasst.

Tab. 5.2: Ergebnisse der Lipophiliebestimmung mit der Gradienten-Methode.

Verbindung	gemessener log D _{7,4} -Wert	berechneter log P-Wert (www.logp.com)	berechneter log P-Wert (ChemDraw)
51b	1,74	1,25	0,05
39a	2,34	4,13	2,76
18a	2,36	1,96	1,74
37c	2,57	2,09	2,58
20a	2,80	2,10	2,58
18c	2,95	2,46	2,57
19c	3,26	2,88	3,62

5.1.2.2 Diskussion Gradienten-Methode

Verbindung **51b** zeigt unter den verwendeten Messbedingungen entgegen den Erwartungen die größte Hydrophilie. Die Carbaldehyde **39a** und **37c** sind überraschend hydrophil. Die Einführung eines Brom-Substituenten lässt die Lipophilie nur verhältnismäßig schwach ansteigen. In der Klasse der 6-substituierten 5-(3-Aryl-3-oxopropyl)-1,3-dimethyluracile nimmt der gemessene log D_{7,4}-Wert mit zunehmender Lipophilie des Substituenten in der 6-Position zu (**18a** < **20a**). Die Einführung eines Brom-Atoms erhöht ebenfalls erwartungsgemäß die Lipophilie. Der log D_{7,4}-Wert der halogenhaltige Verbindung **18c** ist im Vergleich zu der unsubstituierten Verbindung **18a** um fast 0,6 Einheiten erhöht.

5.1.3 Diskussion

Im Folgenden wird die Möglichkeit diskutiert, ob durch Zuhilfenahme von Inkrementssystemen eine Vorhersagbarkeit der Lipophiliewerte gegeben ist. Ein Vergleich der gemessenen log D_{7,4}-Werte mit den nach zwei Methoden berechneten log P-Werten wird durchgeführt.

Die log D_{7,4}-Werte wurden durch eine lineare Regression ermittelt und die log P-Werte im Vorwege anhand der Strukturformel aus Inkrementssystemen auf Grundlage von gesammelten empirischen Daten errechnet. Zum einen wurde das Computerprogramm ChemDraw Ultra 8.0, nachfolgend als „ChemDraw“ bezeichnet, zum

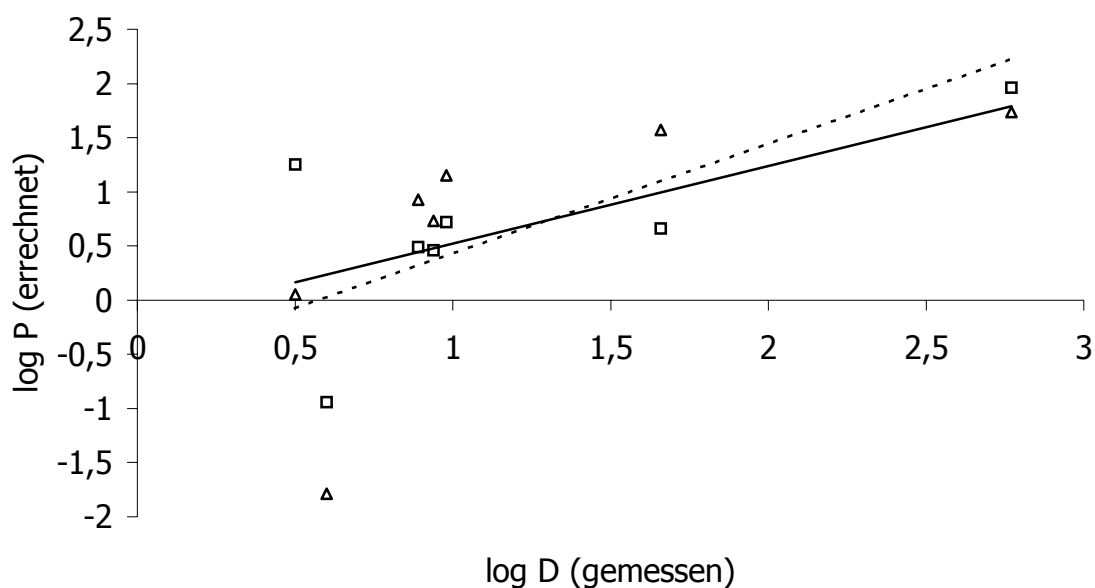
anderen die Einrichtung der Internetseite logp.com, nachfolgend „web“ genannt, genutzt.

Ein $\log D_{7,4}$ -Wert unter 0 konnte mit der durchgeführten Analytik nicht bestimmt werden, somit werden die Werte der Verbindung **1k** bei den durchgeführten linearen Regressionen nicht berücksichtigt.

Zunächst werden die gemessenen mit den theoretischen Werten innerhalb einer Methode anhand der ermittelten Kalibriergeraden verglichen. Dann wird dieser Vergleich für die Verbindungsklassen der 6-substituierten 1,3-Dimethyluracile (Uracile), der 6-substituierten 5-(3-Aryl-3-oxopropyl)-1,3-dimethyluracile (Ketone) und der 8-substituierten Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyde (Carbaldehyde) durchgeführt.

Bei einer linearen Regression der errechneten mit den gemessenen Werten sollte die Gerade bei einer guten Korrelation eine Steigung mit dem Wert von 1 haben und die y-Achse im Nullpunkt schneiden. Der anzustrebende Wert des Bestimmtheitsmaßes r^2 wäre 1,00. Die Geradengleichung würde $\log P = 1,00 \cdot \log D_{7,4} + 0,00$ lauten.

5.1.3.1 Oktanolfilm-Methode



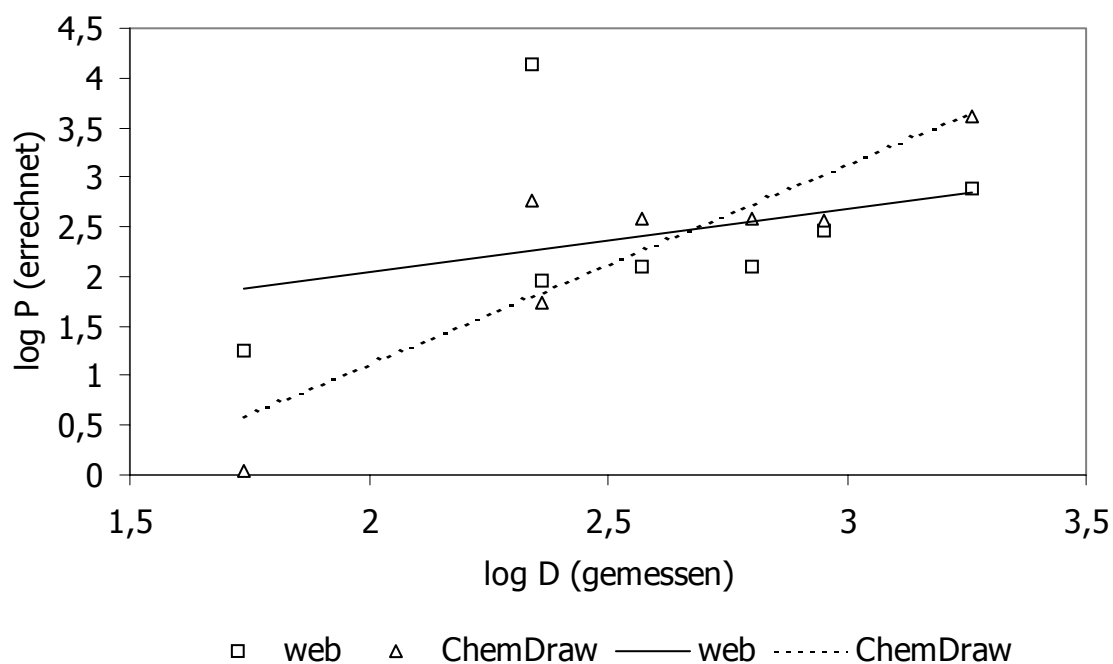
□ web △ ChemDraw — Linear (web) - - - - - Linear (ChemDraw)

□: $\log P = 0,72 \cdot \log D_{7,4} - 0,20$; $r^2 = 0,41$; △: $\log P = 1,02 \cdot \log D_{7,4} - 0,59$; $r^2 = 0,45$

Abb. 5.3: Korrelation $\log P$ - gegen $\log D_{7,4}$ -Werte; Oktanolfilm-Methode.

Aus der Grafik in Abb. 5.3 ist zu erkennen, dass eine große Streuung der Werte und somit keine gute Korrelation vorliegt.

5.1.3.2 Gradienten-Methode



□: $\log P = 0,64 \cdot \log D_{7,4} - 0,76$; $r^2 = 0,12$; Δ : $y = 2,03 \cdot \log D_{7,4} - 2,95$; $r^2 = 0,79$

Abb. 5.4: Korrelation log P- gegen log D_{7,4}-Werte; Gradienten-Methode.

Mit den beiden Inkrementsystemen kann keine gute Korrelation erzielt werden (Abb. 5.4).

Eine tendenzielle Vorhersage kann durch das Herausnehmen des Ausreißers bei 2,34/4,13 mit der web-Methode getroffen werden (web-Werte mit guter Regression siehe Abb. 5.5). Die dann erhaltene Gerade besitzt eine Steigung von 1. Die errechneten Werte liegen alle um eine halbe Einheit niedriger als die theoretischen Werten. Das Bestimmtheitsmaß deutet auf eine gute Korrelation hin.

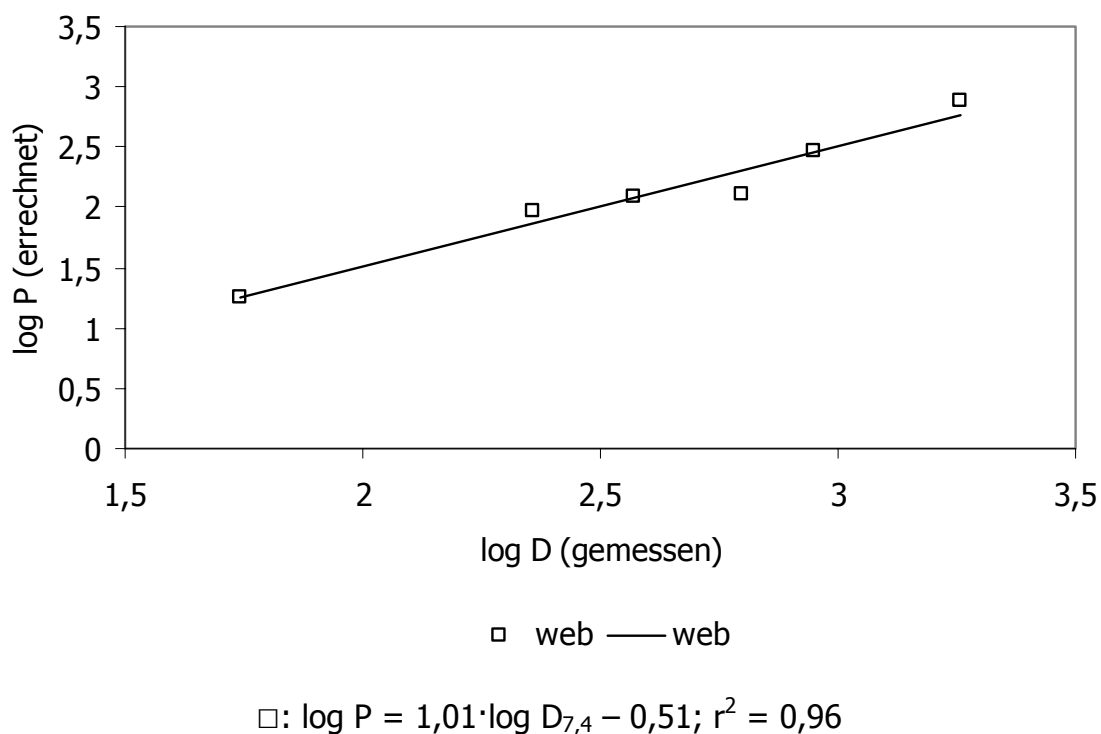


Abb. 5.5: Korrelation der log P-Werte gegen log $D_{7,4}$ -Wert; ohne 2,34/4,13.

5.1.3.3 Vergleich der Substanzklassen

Tab. 5.3: Übersicht über die erhaltenen Regressionsgeraden und das Bestimmtheitsmaß; n = Stichprobenumfang.

Substanzklasse	Methode	n	Regressionsgerade	r^2
Uracile	web	3	$\log P = 0,12 \cdot \log D_{7,4} + 0,48$	0,12
Uracile	ChemDraw	3	$\log P = 0,92 \cdot \log D_{7,4} + 0,05$	0,79
Ketone	web	4	$\log P = 1,03 \cdot \log D_{7,4} - 0,57$	0,87
Ketone	ChemDraw	4	$\log P = 1,99 \cdot \log D_{7,4} - 3,04$	0,94
Carbaldehyde	web	3	$\log P = 1,51 \cdot \log D_{7,4} - 0,68$	0,57
Carbaldehyde	ChemDraw	3	$\log P = 1,08 \cdot \log D_{7,4} - 0,00$	0,95

Uracile

Für die relativ hydrophilen Uracile ist die log P-Wert-Berechnung mit der web-Methode ungeeignet. Die Korrelation der durch das Programm ChemDraw errechneten log P-Werte ergibt dagegen eine relativ gute Gerade.

Ketone

Die Streuung der Werte um die beiden erhaltenen Geraden ist gering. Die Korrelation der log P-Werte, die über das Internetprogramm errechnet worden sind, ergibt eine gute Geradengleichung. Die theoretischen Werte liegen um 0,6 Einheiten niedriger als die gemessenen. Die Geradengleichung aus den ChemDraw-Werten zeigt, dass zwar eine lineare Regression möglich, aber tendenziell falsche Werte bestimmt werden.

Carbaldehyde

Die errechneten Werte durch das Programm ChemDraw ergeben eine gute Gerade mit einer nur geringen Streuung. Für die Klasse der Carbaldehyde ist mit diesem Programm eine gute Möglichkeit der Einschätzung der Lipophilie gegeben.

5.1.4 Zusammenfassung

Keines der beiden Inkrementensysteme (logp.com, ChemDraw) ist in der Lage die log P-Werte der hydrophilen Verbindungen, die in dieser Arbeit mit der Oktanolfilm-Methode bestimmt wurden, vorherzusagen. Die durch die Gradienten-Methode erhaltenen log $D_{7,4}$ -Werte stimmen dagegen annähernd mit den durch das Inkrementensystem der Internetseite logp.com errechneten log P-Werten überein. Dieses Programm ist zur Abschätzung von relativ lipophilen Verbindungen gut geeignet. Für die Substanzklassen der 6-substituierten 1,3-Dimethyluracile und der Carbaldehyde konnte mit dem Programm ChemDraw eine gute Voraussage der log P-Werte getroffen werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die log P-Werte der lipophileren Verbindungen aus dieser Arbeit besser als die der hydrophileren durch Inkrementensysteme vorhergesagt werden konnten.

5.2 Radioligandbindungsstudien

Eine Auswahl der synthetisierten Verbindungen wurde in Radioligandbindungsstudien untersucht. Diese Testungen wurden im Fachbereich der Pharmazeutischen Chemie der Universität Bonn durchgeführt.

In diesen Radioligandbindungsstudien wird die Affinität von Testverbindungen zu den Adenosin-Rezeptor-Subtypen A_1 , A_{2A} und A_3 untersucht. Hierbei wird überprüft, ob die Testsubstanzen einen hoch affinen Radioliganden mit einem bekannten Wert für die Gleichgewichtsdissoziationskonstante K_D kompetitiv von dem entsprechenden Rezeptor verdrängen [MUTSCHLER *ET AL.*, 2001]. Ist eine Kompetition feststellbar, kann aus der Hemmkurve die Inhibitionskonstante K_i nach der Methode von CHENG und PRUSOFF [1973] berechnet werden. Die Konstante K_i ist ein Maß für die Wechselwirkung zwischen dem Rezeptor und dem Liganden. Je stärker diese Wechselwirkung ist, umso kleiner ist der K_i -Wert [BÖHM *ET AL.*, 1996].

5.2.1 Testsysteme

Die A_1 - und A_{2A} -Adenosin-Rezeptoren werden aus dem Rattenkortex bzw. -striatum als natives Gewebe mit einer hohen Rezeptordichte gewonnen. Für den A_3 -Adenosin-Rezeptor werden rekombinante Zelllinien genutzt [KLOTZ *ET AL.*, 1998; SAUER *ET AL.*, 2000; BULICZ *ET AL.*, 2006].

Die Testsubstanzen werden in DMSO gelöst und Verdünnungsreihen hergestellt. Die Endkonzentration an DMSO beträgt 2,5 %.

Für die Untersuchungen am A_1 -Adenosin-Rezeptor wird das Rattenkortex-Membranpräparat und als selektiver Agonist der Radioligand [^3H]2-Chlor- N^6 -cyclopentyladenosin ([^3H]CCPA) eingesetzt [KLOTZ *ET AL.*, 1989; KLOTZ, 2000].

Als Radioligand für die Testungen an Ratten- A_{2A} -Adenosin-Rezeptor aus der Striatum-Membranpräparationen dient der radioaktiv markierte, selektive Antagonist [^3H]3-(3-Hydroxy-propyl)-7-methyl-8-(*m*-methoxystyryl)-1-propargylxanthin ([^3H]MSX-2) [MÜLLER *ET AL.*, 2000].

Die Untersuchungen am humanen, aus CHO-Zellen gewonnenen rekombinanten A_3 -Adenosin-Rezeptor werden mit dem selektiven Antagonist-Radioliganden [^3H]8-Ethyl-4-methyl-2-phenyl-(8R)-4,5,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*f*]purin-5-on ([^3H]PSB-11) durchgeführt [MÜLLER *ET AL.*, 2002].

In Abb. 5.6 sind die als Radioliganden verwendeten Moleküle in der nicht radioaktiv markierten Form aufgezeigt.

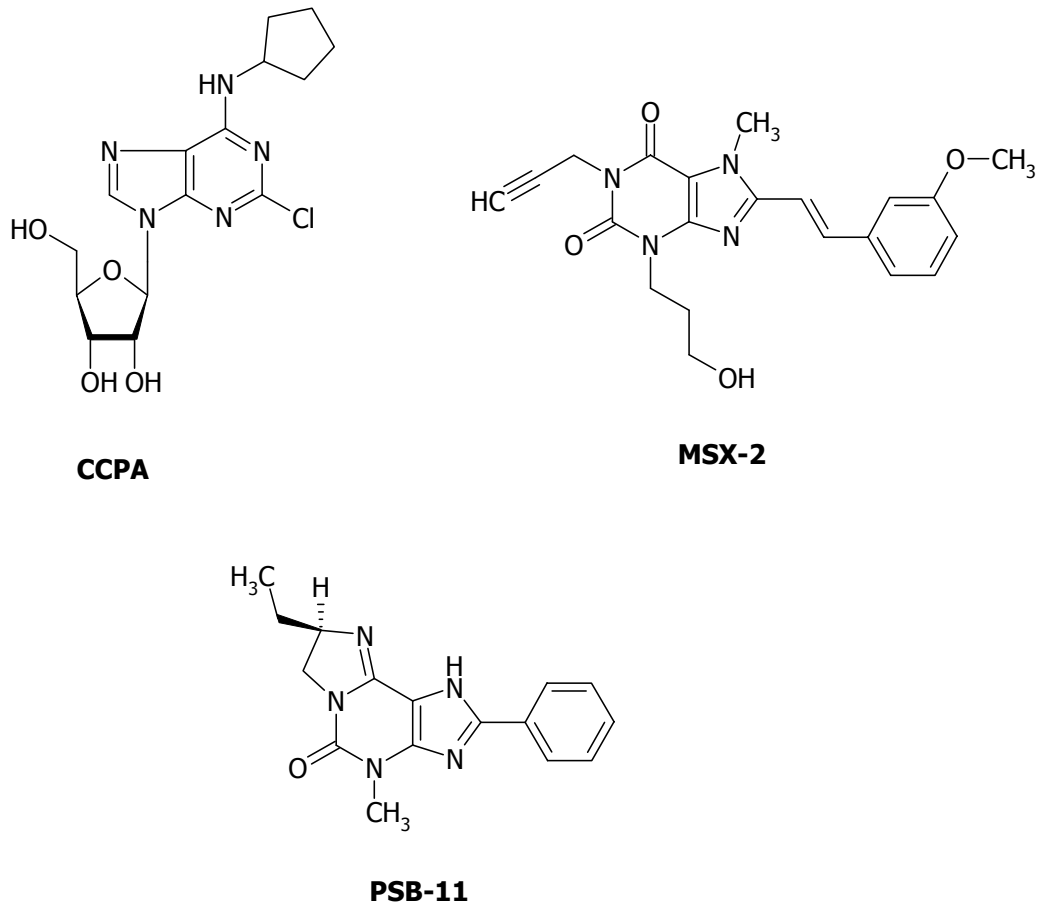


Abb. 5.6: Strukturformeln der verwendeten Radioliganden.

Die in Abb. 5.7 dargestellten Verbindungen sollten in Radioligandbindungsstudien auf ihre Affinität und Selektivität an den A₁-, A_{2A}- und A₃-Adenosin-Rezeptoren überprüft werden.

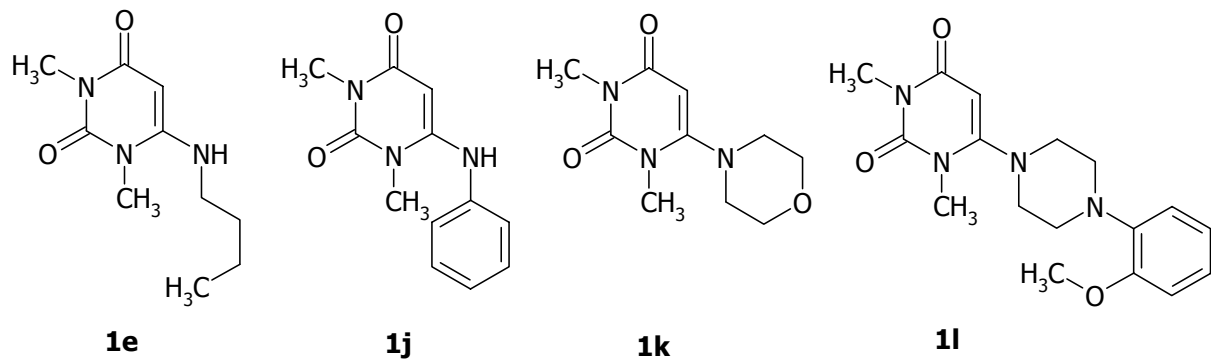
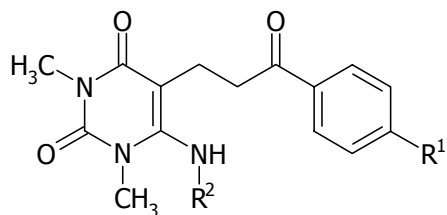


Abb. 5.7: Übersicht über die zu untersuchenden Verbindungen.

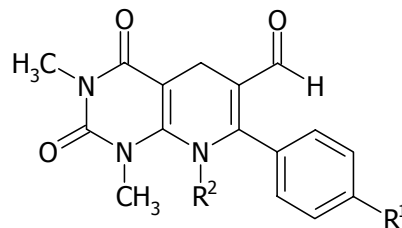


18a: R¹ = H, R² = C₃H₇

18c: R¹ = Br, R² = C₃H₇

19c: R¹ = Br, R² = CH₂Ar

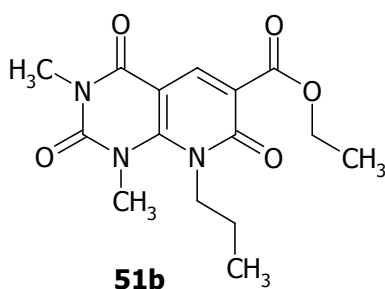
20a: R¹ = H, R² = Ar



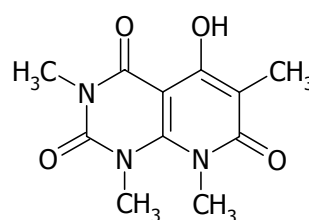
36a: R¹ = H, R² = CH₃

37c: R¹ = Br, R² = C₃H₇

39a: R¹ = H, R² = Ar



51b



53a

Fortsetzung Abb. 5.: Übersicht über die zu untersuchenden Verbindungen.

5.2.2 Ergebnisse

Die Ligandbindungsstudien werden in Kooperation mit dem Fachbereich Pharmazeutische Chemie der Universität Bonn durchgeführt.

Aufgrund von Umbaumaßnahmen und eines Umzuges innerhalb der Pharmazeutischen Chemie von Bonn-Poppelsdorf nach -Enderich lagen die Ergebnisse zum Zeitpunkt des Erstellens dieser Arbeit lagen nicht vor.

6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

6.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der Synthese von verschiedenen 1,3-Dimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dionen sowie der genauen spektroskopischen Strukturaufklärung aller erhaltenen Zwischen- und Endprodukte. Eine Auswahl der dargestellten Verbindungen wurde an den Fachbereich Pharmazeutische Chemie der Universität Bonn gesandt, wo sie in Radioligandbindungsstudien auf ihre Affinität und Selektivität zum Adenosin-Rezeptor untersucht werden sollten. Für diese ausgewählten Substanzen wurde die Lipophilie bestimmt und ein Vergleich mit empirisch ermittelten log P-Werten dieser Verbindungen durchgeführt. Eine Diskussion bezüglich einer Struktur-Wirkungs-Beziehung konnte aufgrund fehlender pharmakologischer Daten nicht erfolgen, da letztere wegen des Umzuges des Fachbereichs von Bonn-Poppelsdorf nach -Enderich nicht mehr rechtzeitig erhoben wurden.

Ausgehend von 7-Aryl-1,3-dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dionen wurde die Mannich-Reaktion durchgeführt. Als Hauptprodukte dieser Umsetzung wurden nicht wie erwartet die Mannich-Verbindungen sondern die voll oxidierten 6-substituierten 7-Aryl-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione erhalten (Abb. 6.1).

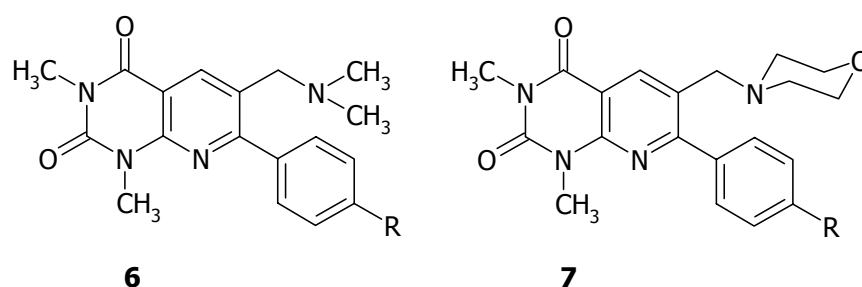


Abb. 6.1: Neue 6-substituierte 7-Aryl-1,3-dimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione.

Des Weiteren konnte ein Nebenprodukt dieser Mannich-Reaktion quantitativ isoliert (Abb. 6.2) werden. Der postulierte Reaktionsmechanismus für dessen Bildung wurde vorgestellt.

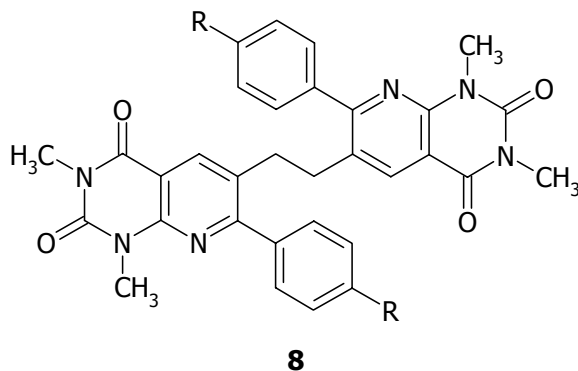


Abb. 6.2: Nebenprodukt.

Durch Variation der Reaktionsbedingungen konnte die Mannich-Verbindung als Zwischenstufe isoliert werden, deren Struktur durch eine umfassende spektroskopische Charakterisierung bestätigt werden konnte (Abb. 6.3).

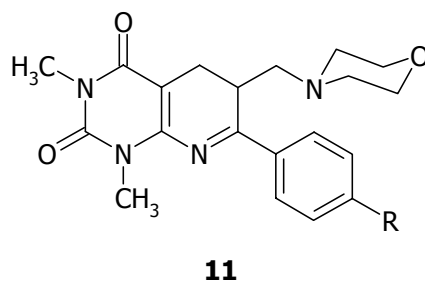


Abb. 6.3: Zwischenprodukt: Mannich-Verbindung.

Es wurden unterschiedliche 6-Alkylamino- und 6-Arylamino-1,3-dimethyluracile hergestellt, die als Ausgangsprodukte für eine Vielzahl von weiteren Reaktionen dienten.

Durch die Umsetzung mit Aryl-Keton-Mannichbasen konnte die neue Verbindungsklasse der 6-substituierten 5-(3-Aryl-3-oxopropyl)-1,3-dimethyluracile synthetisiert werden (Abb. 6.4).

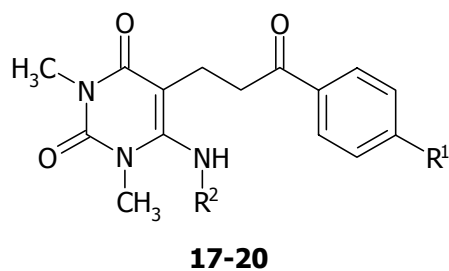
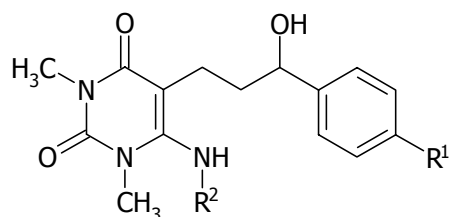


Abb. 6.4: Neue Verbindungsklasse der 6-substituierten 5-(3-Aryl-3-oxopropyl)-1,3-dimethyluracile.

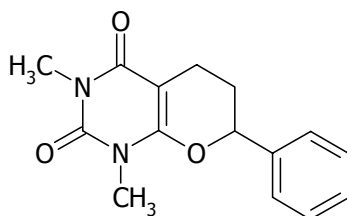
Eine Auswahl an 6-substituierten 5-(3-Aryl-3-oxopropyl)-1,3-dimethyluracilen wurde zu den entsprechenden, ebenfalls noch nicht beschriebenen Hydroxyl-Derivaten reduziert (Abb. 6.5). Die Struktur von 5-(3-Hydroxy-3-phenylpropyl)-1,3-dimethyl-6-propylaminouracil wurde durch ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie-Methoden bestätigt.



29, 30

Abb. 6.5: Neue Klasse der 6-substituierten 5-(3-Aryl-3-hydroxypropyl)-1,3-dimethyluracile.

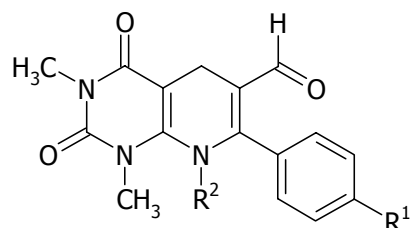
Ausgehend von unterschiedlich 6-substituierten 5-(3-Aryl-3-hydroxypropyl)-1,3-dimethyluracilen konnte bei der Umsetzung mit konzentrierter Schwefelsäure ein bereits in der Literatur bekanntes Pyrano[2,3-*d*]pyrimidin isoliert werden (Abb. 6.6). Die Struktur wurde mithilfe von ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie bestätigt.



33

Abb. 6.6: Bekanntes Pyrano[2,3-*d*]pyrimidin.

Bei der Umsetzung von 6-substituierten 5-(3-Aryl-3-oxopropyl)-1,3-dimethyluracilen wurde unter Vilsmeier-Bedingungen die neue Substanzklasse der 6-substituierten 7-Aryl-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyde erhalten (Abb. 6.7).



36-39

Abb. 6.7: Neue Klasse der 6-substituierten 7-Arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyde.

Durch eine Cyanacetylierung konnten bereits bekannte, aber auch neue 3-Oxo-3-(pyrimidin-5-yl)nitrile erhalten werden. Sie wurden weiter umgesetzt zu 8-substituierten 7-Aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidinen, von denen für das in der Literatur nicht bekannte Propylderivat **44b** eine Enonamin-Enolimin-Tautomerie durch die in unterschiedlichen Lösungsmitteln aufgenommenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nachgewiesen werden konnte (Abb. 6.8).

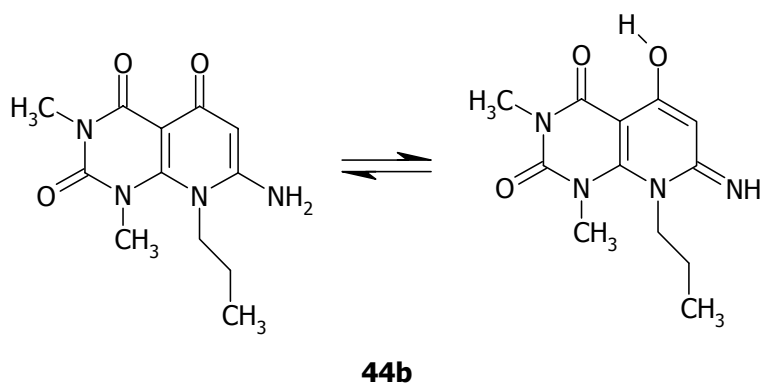


Abb. 6.8: Tautomere Formen von 7-Amino-8-propyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,5-trion.

Des Weiteren entstand bei der Reaktion von 6-substituierten 3-Oxo-3-(pyrimidin-5-yl)propionitrilen in Natriummethanolat die entsprechenden 6-substituierten 6-Amino-1-methyl-3-(*N*-methylcarbamoyl)-1,4-dihydro-4-pyridon-Derivate (Abb. 6.9). Ein für diese Umsetzung postulierter Reaktionsmechanismus sowie eine umfassende spektroskopische Charakterisierung der Benzylamino-Verbindung wurden vorgestellt.

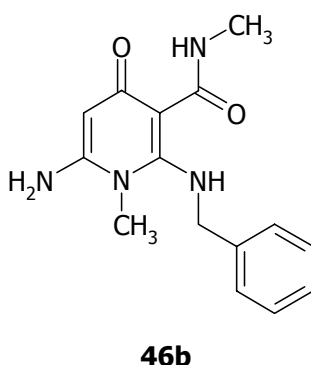
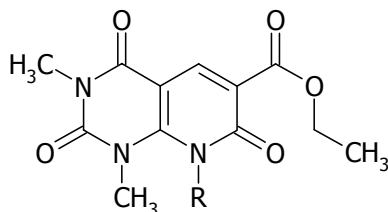


Abb. 6.9: 6-Amino-2-(*N*-benzylamino)-1-methyl-3-(*N*-methylcarbamoyl)-1,4-dihydro-4-pyridon.

Durch Umsetzung mit Diethylethoxymethylenmalonat (EMME) wurden 8-substituierte 6-Carboethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trione (Abb. 6.10) erhalten, von denen sich das Propylderivat als in der Literatur unbe-

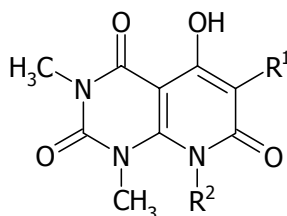
kannt und überraschend hydrophil bei der Lipophiliebestimmung herausgestellt hat.



51a, b

Abb. 6.10: 8-Substituierte 6-Carbethoxypyrido[2,3-d]pyrimidine.

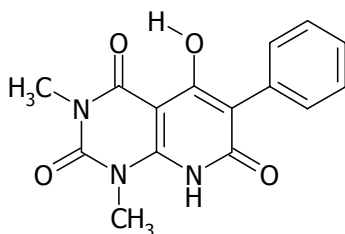
Des Weiteren konnten durch die Reaktion von 6-substituierten 1,3-Dimethyluracilen mit Malonsäure-Derivaten 5-Hydroxypyrido[2,3-d]pyrimidine mit verschiedenen Substituenten in 6- und 8-Position erhalten werden (Abb. 6.11).



52-54

Abb. 6.11: Verschieden substituierte 5-Hydroxypyrido[2,3-d]pyrimidine.

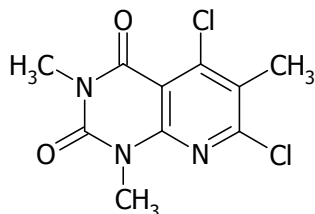
Bei der Umsetzung von 1,3-Dimethyl-6-(1-phenylethylamino)uracil mit Phenylmalonsäurediethylester wurde nicht das erwartete Produkt erhalten, sondern unter Abspaltung der 1-Phenylethylamin-Gruppe das 5-Hydroxy-1,3-dimethyl-6-phenyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4,7-trion (Abb. 6.12).



56

Abb. 6.12: 5-Hydroxy-1,3-dimethyl-6-phenyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4,7-trion.

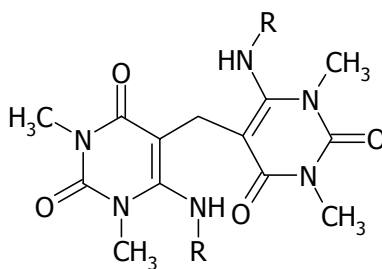
Die Vilsmeier-Reaktion von den erhaltenen 6-substituierten 5-Hydroxypyrido[2,3-*d*]pyrimidinen wurde durchgeführt. Als unerwartetes Produkt konnte das Dichlor-Derivat erhalten werden (Abb. 6.13).



59

Abb. 6.13: 5,7-Dichlor-1,3,6-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion.

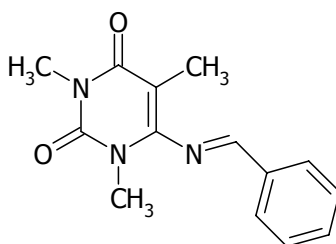
Durch eine Mannich-Reaktion konnten die 6-substituierten Bis(1,3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)methan-Derivate erhalten werden (Abb. 6.14).



61

Abb. 6.14: 6-Substituierte Bispyrimidin-5-ylmethan-Derivate

Außerdem brachte die thermischen Behandlung des Bis(6-benzylamino-1,3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)methan nicht wie erwartet eine tricyclische Verbindung, sondern es wurde das noch nicht beschriebene 6-Benzylidenamino-1,3,5-trimethyluracil isoliert (Abb. 6.15). Ein postulierter Reaktionsmechanismus für diese Umsetzung wurde vorgestellt.



67

Abb. 6.15: 6-Benzylidenamino-1,3,5-trimethyluracil.

Durch die Umsetzung von 1,3-Dimethyl-6-propylaminouracil mit 3-Chlor-3-phenylprop-2-en-1-ylidendimethyliminiumperchlorat konnte das nicht in der Literatur bekannte 1,3-Dimethyl-2,3-dioxo-5-phenyl-8-propyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidiniumperchlorat erhalten werden (Abb. 6.16). Mit Hilfe der ^1H , ^1H -NOESY-NMR-Spektroskopie wurde die genaue Lage des Phenylringes geklärt.

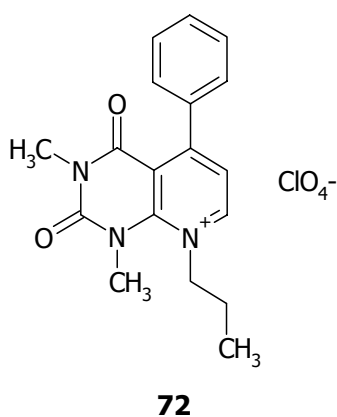


Abb. 6.16: 1,3-Dimethyl-2,3-dioxo-5-phenyl-8-propyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidiniumperchlorat.

6.2 Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit sind eine Reihe an neuen Verbindungen und einige neue Reaktionen vorgestellt worden. Die angestrebten Strukturmodifikationen der Positionen 6- und 8 der Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine konnten umgesetzt werden (Abb. 6.17).

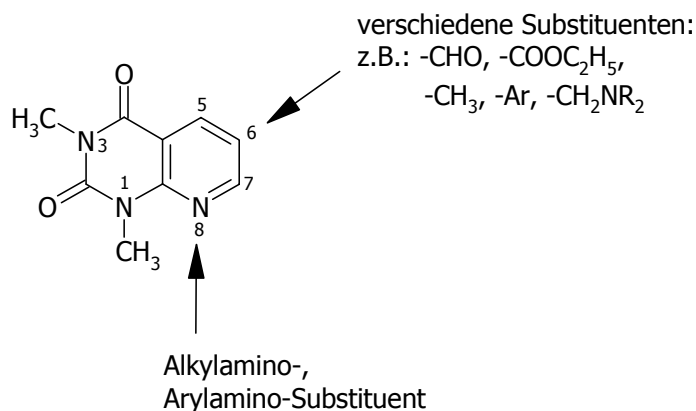


Abb. 6.17: Durchgeführte Strukturmodifikationen der Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine.

In weiteren Arbeiten sollte zusätzlich eine Abwandlung der Position 5 durch Einführung von Alkyl- oder Arylamino-Gruppen durchgeführt werden. Eine weitere Variationsmöglichkeit liegt in der Abänderung des Substitutionsmusters an den beiden Stickstoffen in den Positionen 1 und 3. So könnten z.B. 1,3-Dipropyl-, 1-Methyl-3-propyl-, 3-Propargylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine synthetisiert werden (Abb. 6.18).

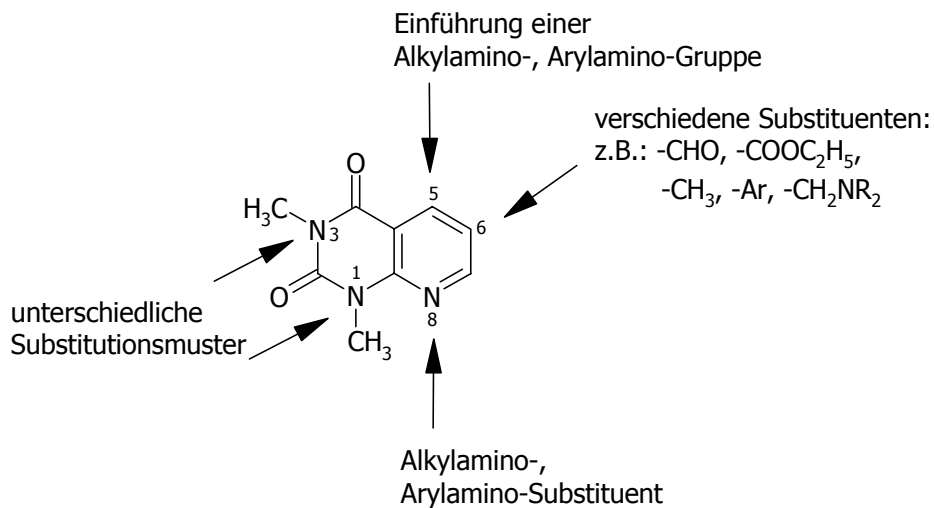


Abb. 6.18: Mögliche Strukturmodifikationen der Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine.

Ausgehend von 6-Amino-1,3-dimethyluracil könnten andere stickstoffhaltige Ringsysteme anneliert werden, so dass z.B. Pyrimidodiazepine erhalten werden.

Die 6-substituierten 5-(3-Aryl-3-oxopropyl)-1,3-dimethyluracile können als Edukte für weitere Reaktionen fungieren. Die durch die Umsetzung mit Hydroxylamin entstehenden Ketoxime könnten in einer Beckmann-Umlagerung zu Amiden reagieren (Abb. 6.19a, b); auch ließe sich eine Kombination einer Beckmann-Umlagerung mit einer Vilsmeier-Reaktion realisieren (Abb. 6.19c).

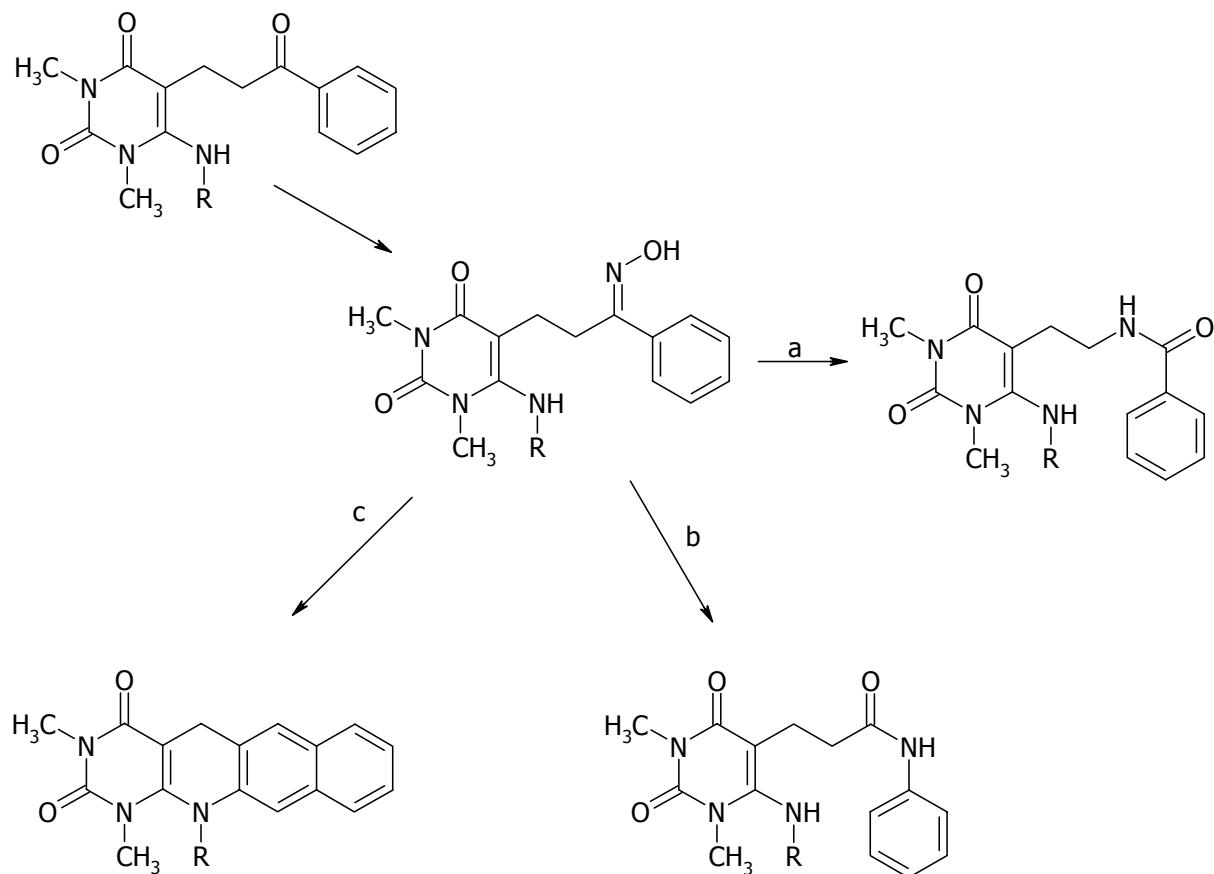


Abb. 6.19: Weitere mögliche Umsetzungsprodukte.

Die Sequenz zur Synthese der 6-substituierten 7-Aryl-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyde kann auf andere Verbindungen zur Darstellung von Dihydroverbindungen mit einer Aldehydgruppe als funktionelle Gruppe übertragen werden (Abb. 6.20). Eine solche Teilstruktur ist durch eine Redoxreaktion nicht darstellbar.

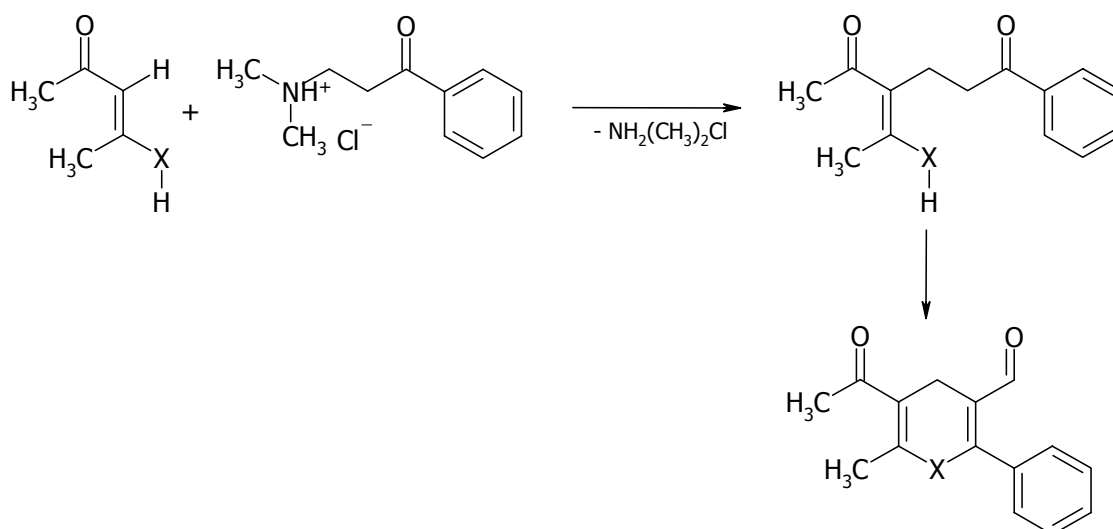


Abb. 6.20: Reaktionsfolge zur Darstellung von Dihydrocarbaldehydverbindungen.

Des Weiteren könnten auch die 6-substituierten 7-Aryl-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyde Edukte für weitere Funktionalisierungsreaktionen darstellen (Abb. 6.20). Eine Umsetzung in einer Grignard-Reaktion zu sekundären Alkoholen (1), mit Hydroxylamin zum Oxim und anschließender Wassereliminierung zum Carbonitril wäre denkbar (2). Ebenso könnte eine selektive Oxidation zur Carbonsäure (3) oder Reduktion zum primären Alkohol (4) durchgeführt werden.

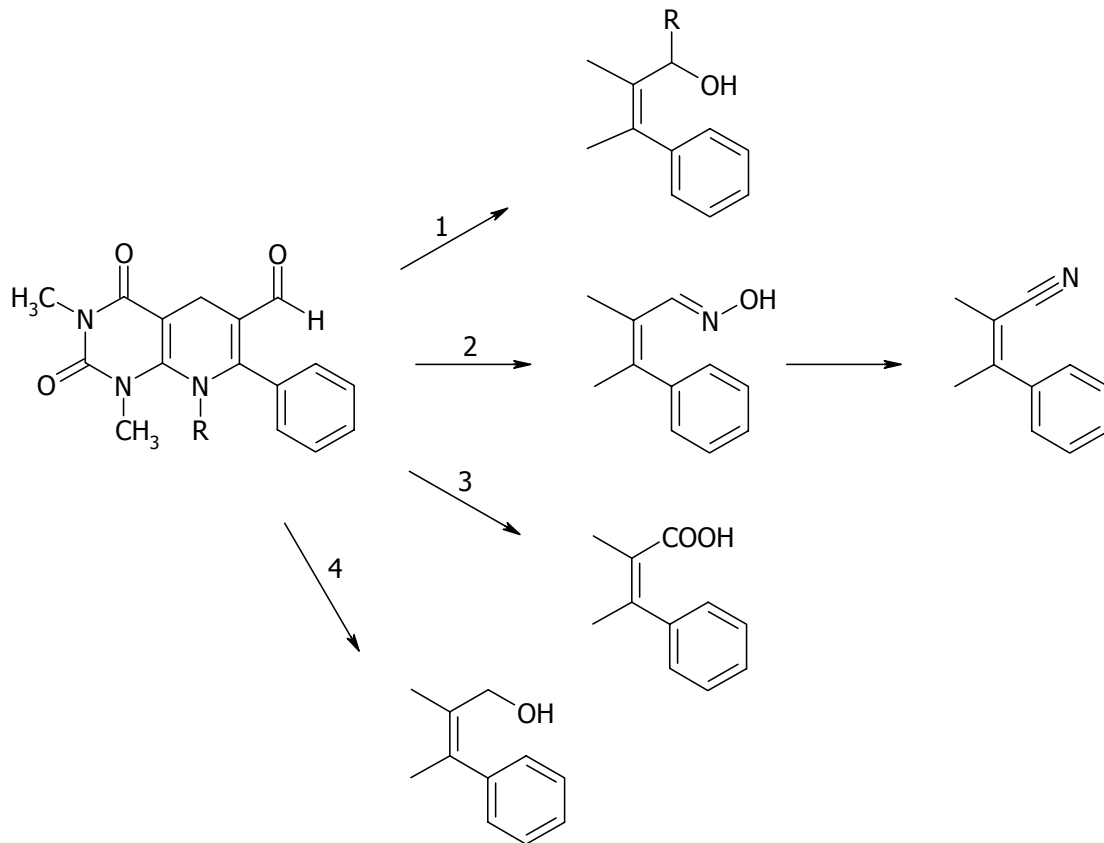


Abb. 6.20: Weitere Umsetzungsprodukte der Carbaldehyde.

Nach Vorlage der Daten aus den Radioligandbindungsstudien an den Adenosin-Rezeptor-Subtypen A₁, A_{2A} und A₃ sollte, aber konnte aus den oben dargelegten Gründen eine Diskussion der Struktur-Wirkungs-Beziehung nicht durchgeführt werden. Die daraus resultierenden Erkenntnisse sollten in die weiteren Strukturmodifikationen mit einfließen.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Hinweise

Die für die Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen verwendeten Geräte und Materialien sowie die in Anspruch genommenen Institutionen sind in der nachfolgenden Liste aufgeführt:

Schmelzpunkte:

Schmelzpunktapparatur Stuart Scientific, SMP03

Die Angabe der Schmelzpunkte erfolgt unkorrigiert.

Elementaranalysen:

Institut für Anorganische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
(CHNS Analysator der Fa. HEKAtech GmbH).

IR-Spektroskopie:

Perkin-Elmer 16 PC FT-IR.

Messung als Kaliumbromid-Presslinge

Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet:

s = stark (strong), ms = mittelstark, m = mittel, w = schwach (weak), ν = Valenzschwingung, δ = Deformationsschwingung, oop = out of plane, aliphatic = aliphatisch, aromat. = aromatisch.

NMR-Spektroskopie:

Kernresonanzspektrometer ARX 300 (Bruker, Rheinstetten).

^1H -NMR: Messfrequenz: 300,13 MHz

^{13}C -NMR: Messfrequenz: 75,47 MHz

Interner Standard: Tetramethylsilan (TMS)

Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, ddd = Dublett eines Dubletts eines Dubletts, ddt = Dublett eines Dubletts eines Tripletts, t = Triplet, dt = Dublett eines Tripletts, td = Triplet eines Dubletts, tt = Triplet eines Tripletts, q = Quartett, dq = Dublett eines Quartetts, dtd = Dublett eines Tripletts eines Dubletts, quint = Quintett, sext = Sextett, m_c = Multiplettzentrum, br = verbreitertes Signal, J = Kopplungskonstante in Hz, Ar = Aromat, die Auswertung erfolgt nach den Regeln für Spektren 1. Ordnung.

Massenspektrometrie:

Hewlett-Packard MS-Engine 5989 A

Elektronenstoßionisierung (EI) bei 70 eV,

Direkteinlass: Schubstange IGT (Instrumente und Geräte Technik GmbH),

Wolframwendel, Temperatur der Ionenquelle: 250 °C,

Quadrupol-Temperatur: 120 °C, Lösungsmittel: Methanol;

Bruker Esquire-LC, Elektrosprayionisierung (ESI),

Direkteinlass als Methanol-wässrige Ammoniumformiat-Lösung.

m/z = Masse pro Ladung.

Hochauflösende Massenspektrometrie:

Institut für Organische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

(Finnigan MAT 8230, 70 eV).

Chemikalien:

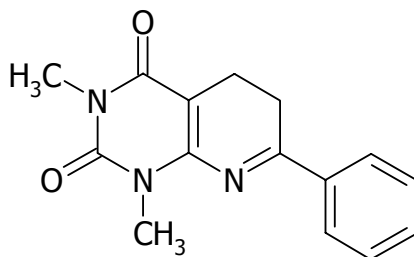
Alle verwendeten Reagenzien wurden von den Firmen Merck, Sigma-Aldrich, Fluka und Lancaster bezogen.

7.2 Synthese 7-substituierter 1,3-Dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione

Allgemeine Synthesevorschrift in Anlehnung an GIRRESER *ET AL.* [2004]:

Eine Lösung von 620 mg (4 mmol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil **1a** und 4 mmol des Hydrochlorides der entsprechenden Aryl-Keton-Mannichbase **2** werden 90 min unter Rückfluss in 20 ml deoxygeniertem Wasser unter Stickstoff-Atmosphäre gekocht. Nach Abkühlen auf RT wird der Niederschlag abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

7.2.1 1,3-Dimethyl-7-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (**3a**)



3a

Edukt: 855 mg (4 mmol) 3-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-on-Hydrochlorid **2a**

Ausbeute: 540 mg (50 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 180 °C

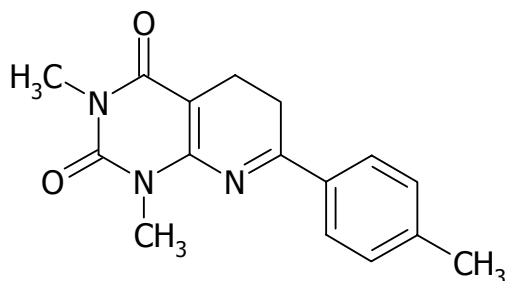
Lit.: 180 °C [TROSCHÜTZ, ROTH, 1978],

180 °C [GIRRESER *ET AL.*, 2004]

C₁₅H₁₅N₃O₂ (269,31)

Spektroskopische Daten stimmen mit der Literatur überein.

7.2.2 1,3-Dimethyl-7-(4-tolyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (3b)

**3b**

Edukt: 900 mg (4 mmol) 3-Dimethylamino-1-(4-tolyl)propan-1-on-Hydrochlorid **2b**

Ausbeute: 690 mg (61 % der Theorie)

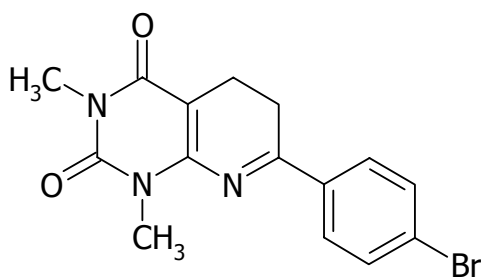
Schmelzpunkt: 180 °C

Lit.: 181 °C [GIRRESER *ET AL.*, 2004]

C₁₆H₁₇N₃O₂ (283,33)

Spektroskopische Daten stimmen mit der Literatur überein.

7.2.3 7-(4-Bromphenyl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (3c)

**3c**

Edukt: 1,17 g (4 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-3-dimethylaminopropan-1-on-Hydrochlorid **2c**

Ausbeute: 1,09 g (78 % der Theorie)
Schmelzpunkt: 179 °C
Lit.: 178-180 °C [GIRRESER *ET AL.*, 2004]
C₁₅H₁₄N₃O₂Br (348,20)

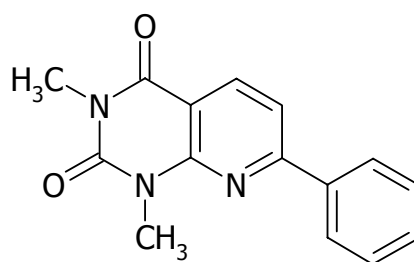
Spektroskopische Daten stimmen mit der Literatur überein.

7.3 Synthese 7-substituierter 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione

Allgemeine Synthesevorschrift in Anlehnung an GIRRESER *ET AL.* [2004]:

Eine Lösung von 620 mg (4 mmol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil **1a** und 4 mmol des entsprechenden Hydrochlorides der Aryl-Keton-Mannichbase **2** werden 90 min unter Rückfluss in Eisessig gekocht. Nach Abkühlen auf RT wird der Niederschlag abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

7.3.1 1,3-Dimethyl-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (**4a**)



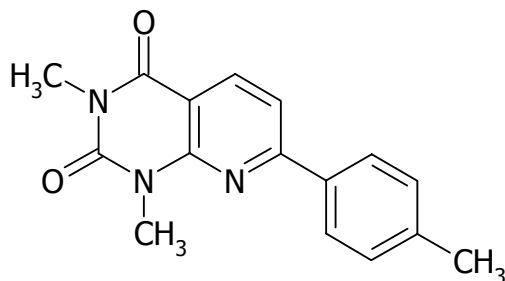
4a

Edukt: 855 mg (4 mmol) 3-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-on-Hydrochlorid **2a**

Ausbeute: 570 mg (54 % der Theorie)
Schmelzpunkt: 184 °C
Lit.: 156-157 °C [TROSCHÜTZ, ROTH, 1978],
184 °C [GIRRESER *ET AL.*, 2004]
C₁₅H₁₃N₃O₂ (267,29)

Spektroskopische Daten stimmen mit der Literatur überein.

7.3.2 1,3-Dimethyl-7-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (4b)

**4b**

Edukt: 910 mg (4 mmol) 3-Dimethylamino-1-(4-tolyl)propan-1-on-Hydrochlorid **2b**

Ausbeute: 550 mg (49 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 183 °C

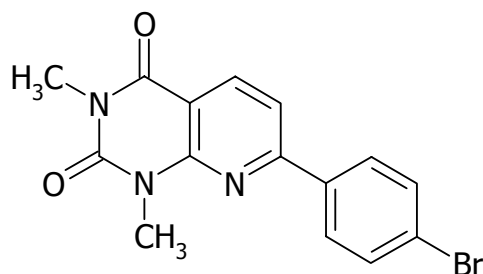
Lit.: 173-174 °C [TROSCHÜTZ, ROTH, 1978],

183 °C [GIRRESER *ET AL.*, 2004]

C₁₆H₁₅N₃O₂ (281,32)

Spektroskopische Daten stimmen mit der Literatur überein.

7.3.3 7-(4-Bromphenyl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (4c)

**4c**

Edukt: 1,17 g (4 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-3-dimethylaminopropan-1-on-Hydrochlorid **2c**

Ausbeute: 910 mg (66 % der Theorie)
Schmelzpunkt: 216 °C
Lit.: 216 °C [GIRRESER *ET AL.*, 2004]
C₁₅H₁₂N₃O₂Br (346,19)

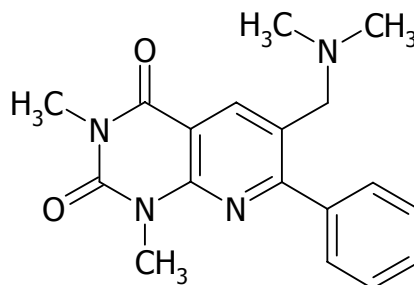
Spektroskopische Daten stimmen mit der Literatur überein.

7.4 Synthese 7-substituierter 1,3-Dimethyl-6-(*N,N*-dimethylaminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione

Allgemeine Synthesevorschrift in Anlehnung an BISCHOFF *ET AL.* [2006]:

Eine Mischung aus 4 mmol der Verbindung **3a-c** und 940 mg (10 mmol) *N,N*-Dimethylmethyleniminiumchlorid werden in 80 ml Ethanol (160 ml für Verbindung **6c**) für 3 h bei 65 °C auf dem Ölbad erwärmt. Nach Abkühlen auf RT werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Niederschlag wird zweimal mit je 50 ml kochendem Ethylacetat gewaschen. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst und nach Abfiltrieren der unlöslichen Bestandteile zu der Mutterlauge 2 ml Ammoniaklösung (3 M) hinzugefügt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, getrocknet und aus dem entsprechenden Lösungsmittel umkristallisiert.

7.4.1 1,3-Dimethyl-6-(*N,N*-dimethylaminomethyl)-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (**6a**)



6a

Edukt: 1,08 g (4 mmol) **3a**

Ausbeute: 400 mg (31 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 136 °C (Diethylether)

C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ (324,69)	ber.: C 66,65	H 6,21	N 17,27
	gef.: C 66,92	H 6,30	N 17,14

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 2,22 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,46 (s, 2H, 6-CH₂), 3,51 (s, 3H, N¹-CH₃), 3,75 (s, 3H, N³-CH₃), 7,49 (m_c, 3H, H-3', -4', -5'), 7,77 (m_c, 2H, H-2', -6'), 8,58 (s, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 28,5 (N¹-CH₃), 29,5 (N³-CH₃), 45,0 (N(CH₃)₂), 60,0 (6-CH₂), 109,0 (C-4a), 127,8 (C-6), 128,1 (C-2', -6'), 129,2 (C-4'), 129,7 (C-3', -5'), 139,0 (C-1'), 140,2 (C-5), 149,1 (C-8a), 151,7 (C-2), 161,5 (C-4), 163,6 (C-7).

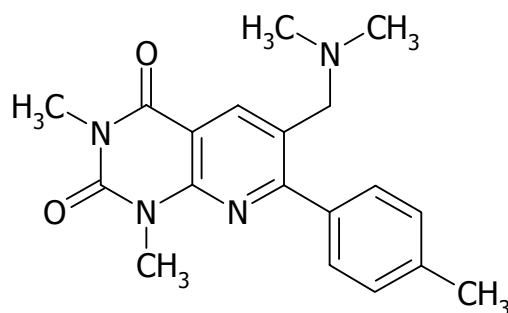
IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 2774 (w, ν CH aliph.), 1712 (s, ν C=O, Imid), 1666 (s, ν C=O, Harnstoff), 1606 (s, ν C=C), 1442 (m, ν C=C), 1362 (ms, δ CH aliph.), 782 (m, δ oop CH arom.), 706 (m, δ oop CH arom.).

MS (ESI):

m/z = 325 [M+H]⁺.

7.4.2 1,3-Dimethyl-6-(*N,N*-dimethylaminomethyl)-7-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (6b)



6b

Edukt: 1,13 g (4 mmol) **3b**

Ausbeute: 700 mg (52 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 136 °C (Ethanol)

C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ (338,41)	ber.:	C 67,44	H 6,55	N 16,56
	gef.:	C 67,52	H 6,62	N 16,26

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 2,25 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,44 (s, 3H, 4'-CH₃), 3,45 (s, 2H, 6-CH₂), 3,50 (s, 3H, N¹-CH₃), 3,73 (s, 3H, N³-CH₃), 7,28 (m_c, 2H, H-3', -5'), 7,69 (m_c, 2H, H-2', -6'), 8,55 (s, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 21,4 (4'-CH₃), 28,4 (N¹-CH₃), 29,4 (N³-CH₃), 45,0 (N(CH₃)₂), 60,1 (6-CH₂), 108,7 (C-4a), 127,7 (C-6), 128,9 (C-2', -6'), 129,7 (C-3', -5'), 136,2 (C-1'), 139,4 (C-4'), 140,2 (C-5), 149,2 (C-8a), 151,8 (C-2), 161,5 (C-4), 163,6 (C-7).

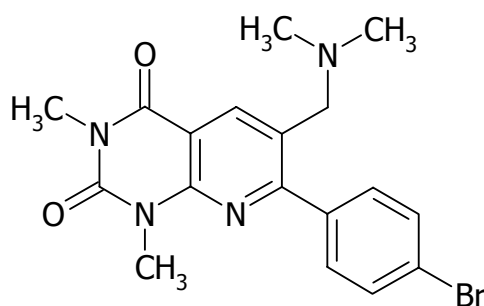
IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 2948 (w, v CH aliph.), 2812 (w, v CH aliph.), 2768 (w, v CH aliph.), 1702 (s, v C=O, Imid), 1652 (s, v C=O, Harnstoff), 1604 (s, v C=C), 1458 (m, v C=C), 1364 (ms, δ CH aliph.), 826 (m, δ oop CH arom.), 792 (m, δ oop CH arom.).

MS (ESI):

m/z = 339 [M+H]⁺.

7.4.3 7-(4-Bromphenyl)-1,3-dimethyl-6-(*N,N*-dimethylaminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (6c)



6c

Edukt: 1,39 g (4 mmol) **3c**

Ausbeute: 600 mg (37 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 146-147 °C (Ethanol)

C ₁₈ H ₁₉ N ₄ O ₂ Br (403,28)	ber.:	C 53,61	H 4,75	N 13,89
	gef.:	C 53,74	H 4,78	N 13,66

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 2,23 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,40 (s, 2H, 6-CH₂), 3,51 (s, 3H, N¹-CH₃), 3,73 (s, 3H, N³-CH₃), 7,61 (m_c, 2H, H-3', -5'), 7,75 (m_c, 2H, H-2', -6'), 8,52 (s, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 28,5 (N¹-CH₃), 29,5 (N³-CH₃), 44,9 (N(CH₃)₂), 60,1 (6-CH₂), 109,0 (C-4a), 124,0 (C-4'), 127,6 (C-6), 131,3 (C-2', -6'), 131,5 (C-3', -5'), 137,8 (C-1'), 140,6 (C-5), 149,3 (C-8a), 151,6 (C-2), 161,4 (C-4), 162,5 (C-7).

IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 2942 (w, v CH aliph.), 2818 (w, v CH aliph.), 2764 (w, v CH aliph.), 1708 (s, v C=O, Imid), 1662 (s, v C=O, Harnstoff), 1606 (s, v C=C), 1462 (m, v C=C), 1362 (ms, δ CH aliph.), 790 (m, δ oop CH arom.), 748 (m, δ oop CH arom.).

MS (ESI):

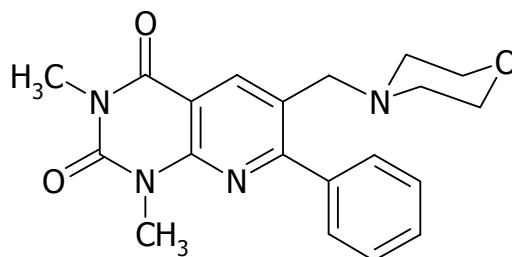
m/z = 403 [(M+H)⁺, ⁷⁹Br].

7.5 Synthese 7-substituierter 1,3-Dimethyl-6-(N-morpholinomethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]-pyrimidin-2,4-dione

Allgemeine Synthesevorschrift in Anlehnung an BISCHOFF ET AL. [2006]:

Eine Mischung aus 4 mmol Verbindung **3a-c**, 1 g (8 mmol) Morpholinhydrochlorid und 300 mg (10 mmol) Paraformaldehyd werden in 80 ml Ethanol (160 ml für Verbindung **7c**) für 3 h bei 65 °C auf dem Ölbad erwärmt. Nach Abkühlen auf RT werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Niederschlag wird zweimal mit je 50 ml kochendem Ethylacetat gewaschen. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst und nach Abfiltrieren der unlöslichen Bestandteile werden zur Mutterlauge 2 ml Ammoniaklösung (3 M) hinzugefügt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert.

7.5.1 1,3-Dimethyl-6-(*N*-morpholinomethyl)-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (7a)



7a

Edukt: 1,08 g (4 mmol) **3a**

Ausbeute: 900 mg (64 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 166 °C

C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃ (366,42)	ber.:	C 65,56	H 6,05	N 15,29
	gef.:	C 65,84	H 6,12	N 15,21

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2,42 (t, ³J = 4,6 Hz, 4H, Morpholin N-CH₂), 3,52 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 3,53 (s, 2H, 6-CH₂), 3,68 (t, ³J = 4,6 Hz, 4H, Morpholin O-CH₂), 3,75 (s, 3H, *N*³-CH₃), 7,49 (m_c, 3H, H-3', -4', -5'), 7,74 (m_c, 2H, H-2', -6'), 8,57 (s, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 28,5 (*N*¹-CH₃), 29,5 (*N*³-CH₃), 53,1 (Morpholin N-CH₂), 59,1 (6-CH₂), 66,9 (Morpholin O-CH₂), 107,9 (C-4a), 127,7 (C-6), 128,2 (C-2', -6'), 129,3 (C-4'), 129,5 (C-3', -5'), 138,9 (C-1'), 140,1 (C-5), 149,4 (C-8a), 151,7 (C-2), 161,5 (C-4), 163,9 (C-7).

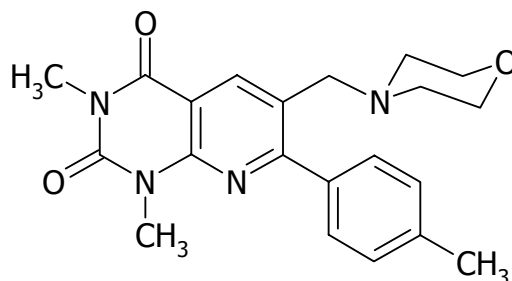
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 2950 (w, ν CH aliph.), 1708 (s, ν C=O, Imid), 1662 (s, ν C=O, Harnstoff), 1608 (s, ν C=C), 1442 (m, ν C=C), 1364 (ms, δ CH aliph.), 780 (m, δ oop CH arom.), 704 (m, δ oop CH arom.).

MS (ESI):

m/z = 367 [M+H]⁺.

7.5.2 1,3-Dimethyl-6-(*N*-morpholinomethyl)-7-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (7b)



7b

Edukt: 1,13 g (4 mmol) **3b**

Ausbeute: 900 mg (60 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 173-174 °C

C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₃ (380,45)	ber.:	C 66,30	H 6,36	N 14,73
	gef.:	C 66,90	H 6,52	N 15,00

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2,43 (t, ³J = 4,6 Hz, 4H, Morpholin N-CH₂), 2,45 (s, 3H, 4'-CH₃), 3,52 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 3,53 (s, 2H, 6-CH₂), 3,69 (t, ³J = 4,6 Hz, 4H, Morpholin O-CH₂), 3,74 (s, 3H, *N*³-CH₃), 7,29 (m_c, 2H, H-3', -5'), 7,67 (m_c, 2H, H-2', -6'), 8,56 (s, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 21,4 (4'-CH₃), 28,5 (*N*¹-CH₃), 29,5 (*N*³-CH₃), 53,2 (Morpholin N-CH₂), 59,2 (6-CH₂), 66,9 (Morpholin O-CH₂), 108,7 (C-4a), 126,5 (C-6), 128,9 (C-2', -6'), 129,6 (C-3', -5'), 136,1 (C-1'), 139,5 (C-4'), 140,1 (C-5), 149,3 (C-8a), 151,7 (C-2), 161,6 (C-4), 163,9 (C-7).

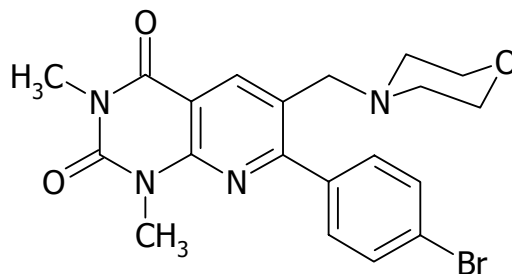
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 2942 (w, ν CH aliph.), 1704 (s, ν C=O, Imid), 1654 (s, ν C=O, Harnstoff), 1602 (s, ν C=C), 1452 (m, ν C=C), 1362 (ms, δ CH aliph.), 790 (m, δ oop CH arom.).

MS (ESI):

m/z = 381 [M+H]⁺.

7.5.3 7-(4-Bromphenyl)-1,3-dimethyl-6-(*N*-morpholino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (7c)



7c

Edukt: 1,39 g (4 mmol) **3c**

Ausbeute: 460 mg (34 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 149-150 °C

C ₂₀ H ₂₁ N ₄ O ₂ Br (445,32)	ber.:	C 53,94	H 4,75	N 12,58
	gef.:	C 54,33	H 5,03	N 12,45

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2,23 (t, ³J = 4,2 Hz, 4H, Morpholin N-CH₂), 3,48 (s, 2H, 6-CH₂), 3,51 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 3,68 (t, ³J = 4,5 Hz, 4H, Morpholin O-CH₂), 3,73 (s, 3H, *N*³-CH₃), 7,62 (m_c, 2H, H-3', -5'), 7,71 (m_c, 2H, H-2', -6'), 8,52 (s, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 28,5 (*N*¹-CH₃), 29,5 (*N*³-CH₃), 53,1 (Morpholin N-CH₂), 59,3 (6-CH₂), 66,9 (Morpholin O-CH₂), 109,0 (C-4a), 124,0 (C-4'), 126,4 (C-6), 131,3 (C-2', -6'), 131,4 (C-3', -5'), 137,8 (C-1'), 140,5 (C-5), 149,5 (C-8a), 151,6 (C-2), 161,4 (C-4), 162,8 (C-7).

IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 2828 (w, ν CH aliph.), 1708 (s, ν C=O, Imid), 1660 (s, ν C=O, Harnstoff), 1610 (s, ν C=C), 1450 (m, ν C=C), 1362 (ms, δ CH aliph.), 788 (m, δ oop CH arom.), 746 (m, δ oop CH arom.).

MS (ESI):

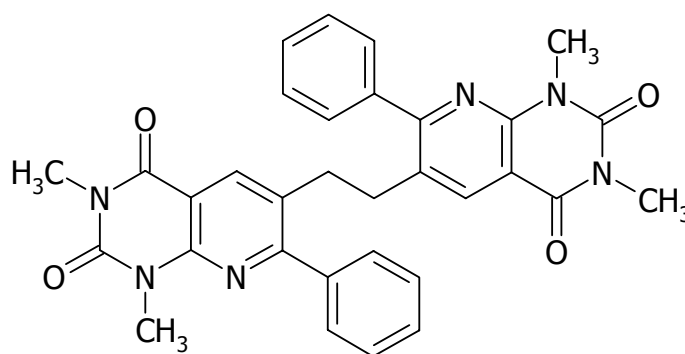
m/z = 445 [(M+H)⁺, ⁷⁹Br].

7.6 Synthese 7-substituierter 1,2-Bis(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)ethane

Allgemeine Synthesevorschrift in Anlehnung an BISCHOFF *ET AL.* [2006]:

Eine Mischung aus 4 mmol Verbindung **3a-c** und 750 mg (8 mmol) *N,N*-Dimethylmethyleniminiumchlorid werden in 20 ml DMF für 2 h bei 125 °C auf dem Ölbad erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser und Ethanol gewaschen, getrocknet und aus DMF umkristallisiert.

7.6.1 1,2-Bis(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)ethan (**8a**)



8a

Edukt: 1,08 g (4 mmol) **3a**

Ausbeute: 380 mg (34 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 305-306 °C

C ₃₂ H ₂₈ N ₆ O ₄ (560,62)	ber.:	C 68,56	H 5,03	N 14,99
	gef.:	C 68,05	H 5,16	N 15,24

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 2,98 (s, 4H, 6-CH₂), 3,47 (s, 6H, *N*¹-CH₃), 3,70 (s, 6H, *N*³-CH₃), 7,30 (m_c, 4H, H-2', -6'), 7,39 (m_c, 6H, H-3', -4', -5'), 8,05 (s, 2H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 29,1 (*N*¹-CH₃), 30,1 (*N*³-CH₃), 33,7 (6-CH₂), 109,9 (C-4a), 129,0 (C-6), 129,3 (C-3', -5'), 129,6 (zwei überlappende Signale C-2', C-4', -6'), 139,5 (C-1', C-5), 149,4 (C-8a), 152,2 (C-2), 161,9 (C-4), 163,6 (C-7).

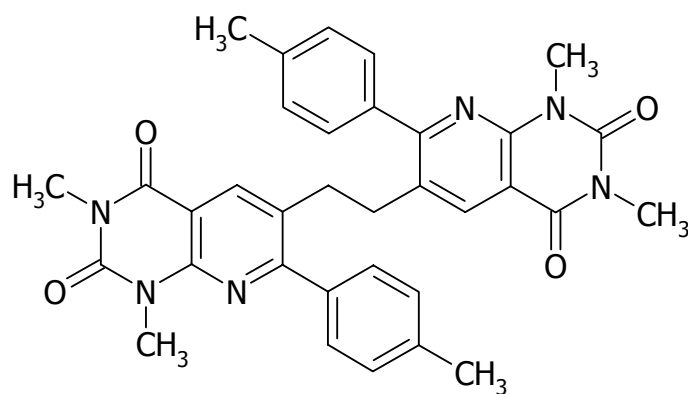
IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 1708 (s, ν C=O, Imid), 1670 (s, ν C=O, Harnstoff), 1606 (s, ν C=C), 1442 (m, ν C=C), 1364 (ms, δ CH aliph.), 780 (m, δ oop CH arom.), 750 (m, δ oop CH arom.).

MS (ESI):

m/z = 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.6.2 1,2-Bis(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-7-[4-tolyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)ethan (8b)

**8b**

Edukt: 1,13 g (4 mmol) **3b**

Ausbeute: 350 mg (30 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 323-324 °C

$\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4$ (588,67)	ber.: C 69,37	H 5,48	N 14,28
	gef.: C 69,65	H 5,54	N 14,54

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 2,37 (s, 6H, 4'- CH_3), 3,01 (s, 4H, 6- CH_2), 3,49 (s, 6H, N^1 - CH_3), 3,70 (s, 6H, N^3 - CH_3), 7,14 (m_c, 8H, Ar-H), 8,00 (s, 2H, H-5).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 21,2 (4'- CH_3), 28,4 (N^1 - CH_3), 29,4 (N^3 - CH_3), 33,1 (6- CH_2), 109,1 (C-4a), 128,6 (C-2', -6'), 128,7 (C-3', -5'), 136,0 (C-1'), 138,9 (C-6, -4'), 139,1 (C-5), 148,7 (C-8a), 151,6 (C-2), 161,1 (C-4), 162,8 (C-7).

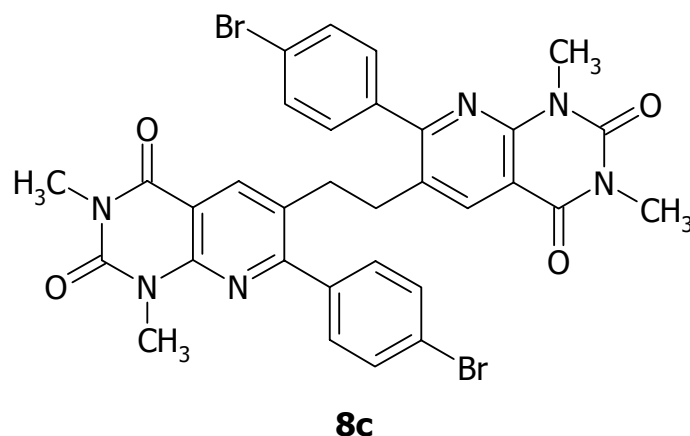
IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 2944 (w, ν CH aliph.), 1712 (s, ν C=O, Imid), 1670 (s, ν C=O, Harnstoff), 1608 (s, ν C=C), 1460 (m, ν C=C), 1362 (ms, δ CH aliph.), 796 (m, δ oop CH arom.).

MS (ESI):

m/z = 589 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.6.3 1,2-Bis(7-[4-bromphenyl]-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)ethan (8c)



Edukt: 1,39 g (4 mmol) **3c**

Ausbeute: 420 mg (29 % der Theorie)

Schmelzpunkt: > 350 °C

$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{Br}_2$ (718,41)	ber.:	C 53,50	H 3,65	N 11,70
	gef.:	C 53,41	H 3,64	N 11,51

^1H - und ^{13}C -NMR-Daten konnten nicht erhalten werden, da Verbindung **9c** in allen zur Verfügung stehenden Lösungsmitteln eine unzureichende Löslichkeit zeigte.

IR (KBr):

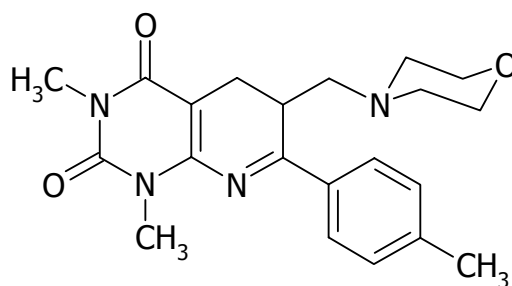
ν/cm^{-1} = 2932 (w, ν CH aliph.), 1706 (s, ν C=O, Imid), 1666 (s, ν C=O, Harnstoff), 1602 (s, ν C=C), 1462 (m, ν C=C), 1364 (ms, δ CH aliph.), 794 (m, δ oop CH arom.).

MS (ESI):

$m/z = 719 [(M+H)^+, ^{79}\text{Br}]$.

7.7 1,3-Dimethyl-6-(*N*-morpholinomethyl)-7-(4-tolyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (11)

Eine Mischung aus 1,13 g (4 mmol) **3b**, 1 g (8 mmol) Morpholinhydrochlorid und 300 mg (10 mmol) Paraformaldehyd werden in 80 ml Ethanol unter einer Stickstoffatmosphäre für 3 h bei 65 °C auf dem Ölbad erwärmt. Nach Abkühlen auf RT werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Niederschlag wird zweimal mit je 50 ml kochendem Ethylacetat gewaschen. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst und nach Abfiltrieren der unlöslichen Bestandteile wird die Mutterlauge mit 2 ml Ammoniaklösung (3 M) versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert.



11

Ausbeute: 65 mg (4 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 168 °C

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ (382,47) ber.: C 65,95 H 6,85 N 14,65

gef.: C 65,96 H 6,51 N 14,81

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 2,25 (dd, $^2J = 12,6$ Hz, $^3J = 4,7$ Hz, 1H, H-1'a), 2,38 (m_c , 4H, H-5a, H-1'b, Morpholin $\text{CH}_a\text{-N-CH}_a$), 2,46 (s, 3H, 4''- CH_3), 2,52 (m_c , 2H, Morpholin $\text{CH}_e\text{-N-CH}_e$), 3,29 (d, $^2J = 17,5$ Hz, 1H, H-5b), 3,43 (s, 3H, $N^1\text{-CH}_3$), 3,58 (m_c , 1H, H-6), 3,64 (m_c , 4H, Morpholin O-CH_2), 3,67 (s, 3H, $N^3\text{-CH}_3$), 7,32 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 2H, H-3'', -5''), 7,99 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 2H, H-2'', -6'').

$^1\text{H}, ^1\text{H-COSY}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

Kreuzsignale: 2,25/2,38, 2,38/2,52, 2,38/3,29, 2,38/3,58, 2,38/3,64, 2,52/3,64,

7,32/7,99.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 19,6 (C-5), 21,6 ($4''\text{-CH}_3$), 28,2 ($N^1\text{-CH}_3$), 30,0 ($N^3\text{-CH}_3$), 31,4 (C-6), 53,8 (Morpholin N- CH_2), 57,3 (C-1'), 66,8 (Morpholin O- CH_2), 92,2 (C-4a), 128,2 (C-2'', -6''), 129,7 (C-3'', -5''), 133,6 (C-1''), 143,8 (C-4''), 148,7 (C-8a), 152,1 (C-2), 163,5 (C-4), 176,6 (C-7).

^{13}C , ^1H -COSY (CDCl_3 , 300 MHz: CDCl_3 , 75 MHz):

Kreuzsignale: 19,6/2,38, 19,6/3,29, 21,6/2,46, 28,2/3,43, 30,0/3,67, 31,4/3,58, 53,8/2,38, 53,8/2,52, 57,3/2,25, 57,3/2,38, 66,8/3,64, 128,2/7,99, 129,7/7,32.

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 2954 (w, ν CH aliph.), 2800 (w, ν CH aliph.), 1694 (s, ν C=O, Imid), 1646 (s, ν C=O, Harnstoff), 1544 (ms, ν C=C), 1472 (ms, δ CH aliph.), 1114 (ms, ν C-O), 758 (m, δ oop CH arom.).

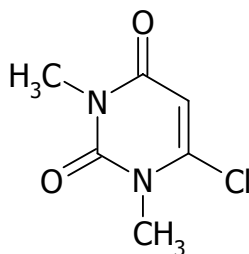
MS (EI):

m/z (%) = 382 M^+ (1), 380 M^+-2H , 282 $\text{M}^+[\text{CH}_2\text{-Morpholin}]$ (2), 281 (2), 169 (2), 168 (2), 101 (16), 100 $[\text{CH}_2\text{-Morpholin}]^+$ (100), 70 (5), 56 (11), 44 (3), 43 (5), 42 (5).

7.8 6-Chlor-1,3-dimethyluracil (13)

Synthesevorschrift in Anlehnung an PFLEIDERER, SCHÜNDEHÜTTE [1958]:

5 g (32 mmol) 1,3-Dimethylbarbitursäure **12** werden mit 2 ml Wasser vorgelegt und portionsweise mit 40 ml (436 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Nach Abklingen der anfangs stark exothermen Reaktion wird 40 min unter Rückfluss gekocht. Überschüssiges Phosphorylchlorid wird im Vakuum entfernt und der Kolbenrückstand noch heiß vorsichtig auf Eis gegossen. Nach beendeter Hydrolyse wird die wässrige Phase fünfmal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert und anschließend die organische Phase nach Trocknung über Natriumsulfat im Vakuum eingengt. Die Kristalle werden aus Wasser umkristallisiert.



13

Ausbeute: 3,8 g (68 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 110 °C

Lit.: 110-111 °C [PFLEIDERER, SCHÜNDEHÜTTE, 1958]

C ₆ H ₇ N ₂ O ₂ Cl (174,59)	ber.:	C 41,28	H 4,04	N 16,05
	gef.:	C 41,16	H 4,20	N 16,38

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3,34 (s, 3H, N³-CH₃), 3,57 (s, 3H, N¹-CH₃), 5,94 (s, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 28,4 (N³-CH₃), 33,6 (N¹-CH₃), 101,8 (C-5), 146,0 (C-6), 151,3 (C-2), 160,8 (C-4).

IR (KBr):

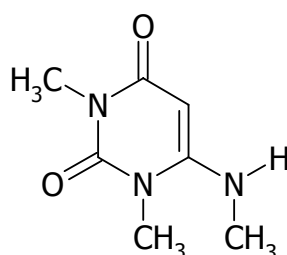
ν/cm⁻¹ = 3070 (m, ν CH arom.), 2958 (w, ν CH aliph.), 1704 (s, ν C=O, Imid), 1650 (s, ν C=O, Harnstoff), 1604 (s, ν C=C), 1380 (m, δ CH aliph.), 1026 (Gerüstschwingung, C-Cl).

7.9 Synthese 6-substituierter 1,3-Dimethyluracile

7.9.1 1,3-Dimethyl-6-methylaminouracil (**1b**)

Synthesevorschrift in Anlehnung an PFLEIDERER, SCHÜNDEHÜTTE (1958):

5 g (28,6 mmol) **13** werden mit 15 ml einer wässrigen 40 %igen Methylamin-Lösung versetzt. Während der stark exothermen Reaktion verflüssigt sich der Ansatz. Beim Abkühlen erstarrt das Gemisch. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert.



1b

Ausbeute: 3,5 g (72 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 244 °C

Lit.: 244-245 °C [PFLEIDERER, SCHÜNDEHÜTTE, 1958]

C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₂ (169,18)	ber.: C 49,70	H 6,55	N 24,84
	gef.: C 49,56	H 6,86	N 24,52

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2,84 (d, ³J = 4,7 Hz, 3H, NH-CH₃), 3,31 (s, 3H, N³-CH₃), 3,42 (s, 3H, N¹-CH₃), 4,79 (s, 1H, H-5), 5,40 (br s, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 28,4 (NH-CH₃), 29,4 (N³-CH₃), 30,4 (N¹-CH₃), 75,5 (C-5), 152,6 (C-2), 154,9 (C-6), 163,9 (C-4).

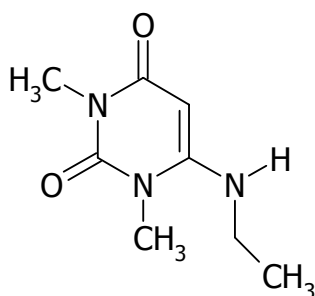
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3320 (s, ν NH), 1698 (s, ν C=O, Imid), 1680 (s, ν C=O, Harnstoff), 1676 (s, ν C=C), 1616 (s, ν C=C, δ NH), 1548 (s, ν C=C), 1424 (m, δ CH aliph.).

7.9.2 6-Ethylamino-1,3-dimethyluracil (**1c**)

Synthesevorschrift in Anlehnung an PFLEIDERER, SCHÜNDEHÜTTE [1958]:

5 g (28,6 mmol) **13** werden mit 15 ml 30 %iger Ethylamin-Lösung versetzt. Während der stark exothermen Reaktion verflüssigt sich der Ansatz. Beim Abkühlen erstarrt das Gemisch. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert.



1c

Ausbeute: 2,0 g (38 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 163 °C

Lit.: 163-165 °C [PFLEIDERER, SCHÜNDEHÜTTE, 1958],
163-165 °C [GOLDNER *ET AL.*, 1966 (BAND 691)]

C₈H₁₃N₃O₂ (183,21)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1,31 (t, ³J = 7,2 Hz, 3H, H-2'), 3,16 (dq, 2H, ³J_{H-1'/H-2'} = 7,2 Hz, ³J_{H-1'/NH} = 2,1 Hz, H-1'), 3,31 (s, 3H, N³-CH₃), 3,40 (s, 3H, N¹-CH₃), 4,46 (br s, 1H, NH), 4,86 (s, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 14,0 (C-2'), 27,8 (N³-CH₃), 28,6 (N¹-CH₃), 38,0 (C-1'), 75,5 (C-5), 151,9 (C-2), 153,0 (C-6), 163,1 (C-4).

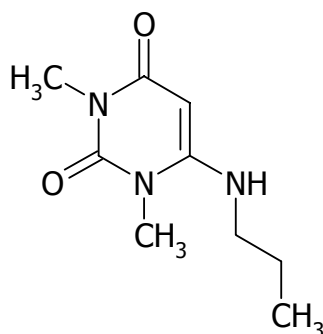
IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 3266 (s, ν NH), 3090 (s, ν CH aromat.), 2966 (m, ν CH aliph.), 1698 (s, ν C=O, Imid), 1650 (ms, ν C=O, Harnstoff), 1620 (s, ν C=C, δ NH), 1546 (s, ν C=C), 1368 (m, δ CH aliph.).

7.9.3 1,3-Dimethyl-6-propylaminouracil (**1d**)

Synthesevorschrift in Anlehnung an GOLDNER *ET AL.* [1966 (BAND 691)]:

3,5 g (20 mmol) **13** werden mit 2,7 g (45 mmol) Propylamin in 20 ml Ethanol für 1 h unter Rückfluss gekocht. Anschließend wird der Ethanol abrotiert und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert.



1d

Ausbeute: 2,8 g (71 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 170 °C

Lit.: 170-170,5 °C [GOLDNER *ET AL.*, 1966 (BAND 691)]

C₉H₁₅N₃O₂ (197,24) ber.: C 54,81 H 7,67 N 21,30

gef.: C 54,65 H 8,01 N 21,57

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1,00 (t, ³J = 7,4 Hz, 3H, H-3'), 1,69 (sext, ³J = 7,3 Hz, 2H, H-2'), 3,08 (q, ³J = 7,1 Hz, 2H, H-1'), 3,31 (s, 3H, N³-CH₃), 3,41 (s, 3H, N¹-CH₃), 4,62 (br s, 1H, NH), 4,85 (s, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 11,4 (C-3'), 21,7 (C-2'), 27,8 (N³-CH₃), 28,6 (N¹-CH₃), 45,0 (C-1'), 75,4 (C-5), 151,9 (C-6), 153,1 (C-2), 163,1 (C-4).

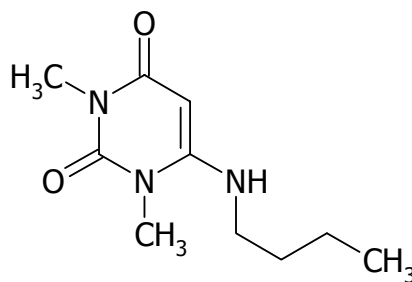
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3306 (sm, ν NH), 3073 (w, ν CH aromat.), 2968 (w, ν CH aliph.), 2878 (w, ν CH₃), 1695 (s, ν C=O, Imid), 1616 (s, ν C=O, Harnstoff), 1600 (m, ν C=C, δ NH), 1431 (m, δ CH aliph.).

7.9.4 6-Butylamino-1,3-dimethyluracil (**1e**)

Synthesevorschrift in Anlehnung an PFLEIDERER, SCHÜNDEHÜTTE [1958]:

3,5 g (20 mmol) **13** werden mit 10 ml Butylamin für 5 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag aus Wasser umkristallisiert.



1e

Ausbeute: 850 mg (50 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 143 °C

Lit.: 143 °C [PFLEIDERER, SCHÜNDEHÜTTE, 1958]

C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ (211,27)	ber.:	C 56,85	H 8,11	N 19,89
	gef.:	C 56,96	H 8,21	N 19,96

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 0,97 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 3H, H-4'), 1,42 (sext, $^3J = 7,4$ Hz, 2H, H-3'), 1,65 (quint, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, H-2'), 3,11 (td, $^3J_{H-1'/H-2'} = 7,1$ Hz, $^3J_{H-1'/NH} = 4,5$ Hz, 2H, H-1'), 3,31 (s, 3H, N³-CH₃), 3,41 (s, 3H, N¹-CH₃), 4,58 (br s, 1H, NH), 4,87 (s, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 13,7 (C-4'), 20,1 (C-3'), 27,8 (C-2'), 28,5 (N³-CH₃), 30,5 (N¹-CH₃), 43,0 (C-1'), 75,5 (C-5), 151,9 (C-6), 153,0 (C-2), 163,1 (C-4).

IR (KBr):

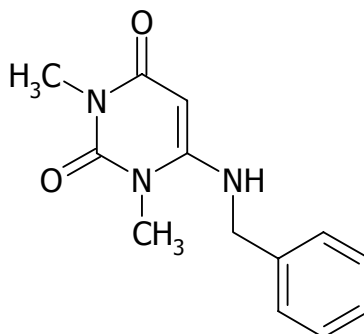
ν /cm⁻¹ = 3290 (s, ν NH), 2954 (m, ν CH aliphat.), 1698 (s, ν C=O, Imid), 1620 (s, ν C=C, δ NH), 1432 (m, δ CH aliphat.).

MS (EI):

m/z (%) = 211 M⁺ (45), 169 (84), 141 (73), 127 (77), 82 (100), 70 [C₄H₈N]⁺ (66), 55 (95), 42 [C₃H₆]⁺ (49), 41 (43).

7.9.5 6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil (1f)

3,5 g (20 mmol) **13** werden mit 10,7 g (100 mmol) Benzylamin in 100 ml Ethanol für 4 h unter Rückfluss gekocht. Anschließend wird der Ethanol abrotiert und der viskose Rückstand mit Eiswasser aufgenommen. Über Nacht kristallisiert das Produkt im Kühlschrank aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.



1f

Ausbeute: 4,1 g (84 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 150 °C

Lit.: 149,5-150,5 °C [GOLDNER *ET AL.*, 1966 (BAND 691)]

C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ (245,28)	ber.:	C 63,66	H 6,16	N 17,13
	gef.:	C 63,79	H 6,14	N 17,18

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3,29 (s, 3H, N³-CH₃), 3,41 (s, 3H, N¹-CH₃), 4,25 (d, ³J = 5,0 Hz, 2H, CH₂), 4,89 (s, 1H, H-5), 4,87 (br s, 1H, NH), 7,36 (m_c, 5H, Ar).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 27,8 (N³-CH₃), 28,8 (N¹-CH₃), 47,3 (CH₂), 76,2 (C-5), 127,5 (C-4'), 128,3 (C-2', -6'), 129,1 (C-3', -5'), 136,0 (C-1'), 151,9 (C-2), 152,9 (C-6), 163,1 (C-4).

IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3238 (m, ν N-H), 1698 (s, ν C=O, Imid), 1626 (s, ν C=O, Harnstoff), 1559 (m, ν C=C), 1471 (w, ν C=C), 779 (w, δ oop CH arom.).

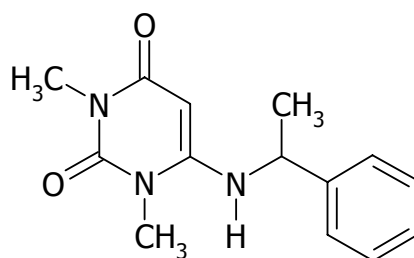
MS (EI):

m/z (%) = 245 M⁺ (18), 141 (12), 91 [CH₂-C₆H₅]⁺ (100), 65 (12), 55 (12).

7.9.6 1,3-Dimethyl-6-(1-phenylethylamino)uracil (**1g**)

Synthesevorschrift in Anlehnung an GOLDNER *ET AL.* [1966 (BAND 692)]:

0,87 g (5 mmol) **13** werden mit 1,3 g (10,7 mmol) 1-Phenylethylamin in 20 ml Ethanol für 1 h unter Rückfluss gekocht. Anschließend wird der Ethanol abrotiert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Die Kristalle werden abgesaugt und aus 30 %igem Ethanol umkristallisiert.



1g

Ausbeute: 640 mg (49 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 186 °C

Lit.: 185-187 °C [GOLDNER *ET AL.*, 1966 (BAND 692)]

C₁₄H₁₇N₃O₂ (259,31) ber.: C 64,85 H 6,61 N 16,20

gef.: C 64,45 H 7,06 N 16,08

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1,57 (d, ³J = 6,7 Hz, 3H, CH(Ar)-CH₃), 3,27 (s, 3H, N³-CH₃), 3,46 (s, 3H, N¹-CH₃), 4,45 (quint, ³J = 6,4 Hz, 1H, CH(Ar)-CH₃), 4,62 (br d, ³J = 4,7 Hz, 1H, NH), 4,74 (s, 1H, H-5), 7,31 (m_c, 5H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 23,8 (CH(Ar)-CH₃), 27,8 (N³-CH₃), 28,7 (N¹-CH₃), 53,3 (CH(Ar)-CH₃), 77,3 (C-5), 125,5 (C-2', -6'), 127,9 (C-4'), 129,1 (C-3', -5'), 141,8 (C-1'), 151,9 (C-6), 152,0 (C-2), 162,8 (C-4).

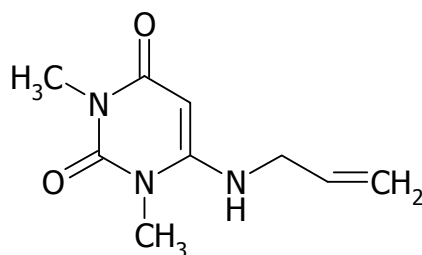
IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 3292 (m, ν NH), 3066 (w, ν CH aromat.), 2972 (m, ν CH aliph.), 1698 (s, ν C=O, Imid), 1690 (s, ν C=O, Harnstoff), 1620 (s, ν C=C, δ NH), 1552 (s, ν C=C), 1374 (m, δ CH aliph.).

7.9.7 6-Allylamino-1,3-dimethyluracil (**1h**)

Synthesevorschrift in Anlehnung an NEMCEKOVÁ *ET AL.* [1995]:

500 mg (3 mmol) Verbindung **13** werden mit 630 mg (11 mmol) Allylamin in Wasser für 1 h unter Rückfluss gekocht. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum kann der Rückstand aus Wasser umkristallisiert werden.



1h

Ausbeute: 230 mg (39 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 165-165,5 °C

Lit.: 162-163 °C [NEMCEKOVÁ *ET AL.*, 1995]

C₉H₁₃N₃O₂ (195,22)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3,09 (s, 3H, N³-CH₃), 3,29 (s, 3H, N¹-CH₃), 3,73 (m_c, 2H, H-1'), 4,60 (s, 1H, H-5), 5,15 (dq, ²J = 1,6 Hz, ³J = 10,3 Hz, 1H, H-3'a), 5,23 (dq, ³J = 17,3 Hz, 1H, H-3'b), 5,81 (ddt, ³J = 17,3 Hz, ³J = 10,3 Hz, ³J = 5,2 Hz, 1H, H-2'), 6,99 (t, 1H, ³J = 5,3 Hz, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 27,0 (N³-CH₃), 29,2 (N¹-CH₃), 44,4 (C-1'), 74,0 (C-5), 116,1 (C-3'), 133,8 (C-2'), 151,5 (C-6), 153,2 (C-2), 161,5 (C-4).

IR (KBr):

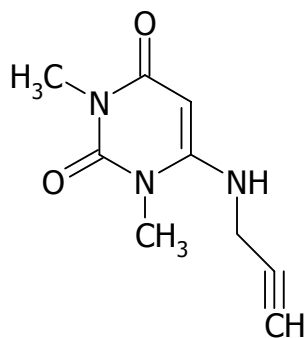
ν /cm⁻¹ = 3302 (s, ν NH), 1688 (s, ν C=O, Imid), 1622 (s, ν C=C, δ NH), 1548 (s, ν C=C), 1370 (m, δ CH aliph.), 990 (s, δ CH *sp*²-hybridisiert), 930 (s, δ CH *sp*²-hybridisiert).

MS (EI):

m/z (%) = 195 M⁺ (63), 180 M⁺-CH₃ (48), 109 (42), 95 (35), 82 (95), 68 (54), 56 (49), 55 [C₃H₅N]⁺ (100), 42 (51), 41 [C₃H₅]⁺ (92).

7.9.8 1,3-Dimethyl-6-prop-2-ynylaminouracil (**1i**)

350 mg (2 mmol) **13** werden mit 500 mg (9 mmol) Prop-2-ynylamin in 5 ml Ethanol 2 h unter Rückfluss gekocht. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.



1i

Ausbeute: 100 mg (26 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 218,5 °C
 Lit.: 218-218,5 °C [RYBAR *ET AL.*, 1987]

C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₂ (193,20)	ber.:	C 55,95	H 5,74	N 21,75
	gef.:	C 55,86	H 5,96	N 22,09

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2,92 (br s, 1H, H-3'), 3,12 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3,26 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 3,86 (b d, ³*J* = 2,0 Hz, 2H, H-1'), 4,77 (s, 1H, H-5), 7,03 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 27,1 (*N*³-CH₃), 29,2 (*N*¹-CH₃), 31,6 (C-1'), 74,3 (C-5), 74,8 (C-3'), 79,7 (C-2'), 151,4 (C-6), 152,8 (C-2), 161,5 (C-4).

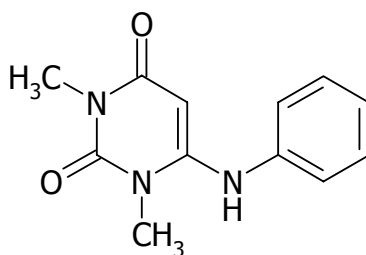
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3258 (s, ν NH), 2120 (w, ν C≡C), 1700 (s, ν C=O, Imid), 1620 (s, ν C=C, δ NH), 1552 (s, ν C=C), 1370 (m, δ CH aliph.).

6-Anilino-1,3-dimethyluracil (**1j**)

Synthesevorschrift in Anlehnung an GOLDNER *ET AL.* [1966 (BAND 694)]:

3,5 g (20 mmol) Verbindung **13** werden mit 4,7 g (50 mmol) Anilin in 30 ml Butanol für 4 h unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten der Lösung wird das überschüssige Butanol und Anilin weitestgehend abdestilliert. Der Rückstand wird mit Diethylether versetzt und kräftig gerührt. Der Niederschlag wird aus einem Ethanol-Wasser-Gemisch (1:1) umkristallisiert.



1j

Ausbeute: 3,5 g (76 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 191 °C

Lit.: 186,5-187,5 °C [GOLDNER *ET AL.*, 1966 (BAND 694)]

C₁₂H₁₃N₃O₂ (231,26) ber.: C 62,33 H 5,67 N 18,17

gef.: C 62,21 H 5,71 N 18,19

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3,12 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3,44 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 4,65 (s, 1H, H-5), 7,24 (m_c, 3H, H-3', -4', -5'), 7,44 (m_c, 2H, H-2', -6'), 8,51 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 27,1 (*N*³-CH₃), 29,9 (*N*¹-CH₃), 77,1 (C-5), 124,9 (C-2', -6'), 125,5 (C-4'), 129,3 (C-3', -5'), 138,3 (C-1'), 151,5 (C-2), 153,3 (C-6), 161,5 (C-4).

IR (KBr):

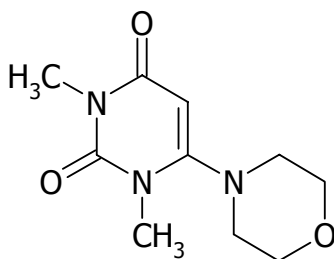
ν /cm⁻¹ = 3184 (w, ν NH), 3030 (w, ν CH arom.), 1682 (s, ν C=O, Imid), 1640 (s, ν C=O, Harnstoff), 1595 (s, ν C=C, δ NH), 1544 (s, ν C=C), 1474 (m, δ CH aliph.), 762 (m, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 231 M⁺ (100), 230 M⁺-H (51), 146 (17), 145 (66), 127 (92), 117 (28), 82 (51), 77 [C₆H₅]⁺ (61), 55 (36), 51 (30).

7.9.9 1,3-Dimethyl-6-morpholin-4-yluracil (**1k**)

1,74 g (10 mmol) **13** werden mit 1,74 g (20 mmol) Morpholin in 20 ml Ethanol für 3 h unter Rückfluss gekocht. Der Reaktionsansatz wird bei RT stehen gelassen. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.



1k

Ausbeute: 1,12 g (50 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 160-161 °C

Lit.: 159-160 °C [SCHMIDT *ET AL.*, 1996]

C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ (225,25)	ber.: C 53,32	H 6,71	N 18,67
	gef.: C 53,31	H 7,15	N 18,79

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2,95 (t, ³J = 4,7 Hz, 4H, Morpholin N-CH₂), 3,33 (s, 3H, N³-CH₃), 3,40 (s, 3H, N¹-CH₃), 3,83 (t, ³J = 4,6 Hz, 4H, Morpholin O-CH₂), 5,28 (s, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 27,8 (N³-CH₃), 32,6 (N¹-CH₃), 50,7 (C-2', -6'), 66,1 (C-3', -5'), 88,2 (C-5), 153,0 (C-2), 159,3 (C-6), 163,2 (C-4).

IR (KBr):

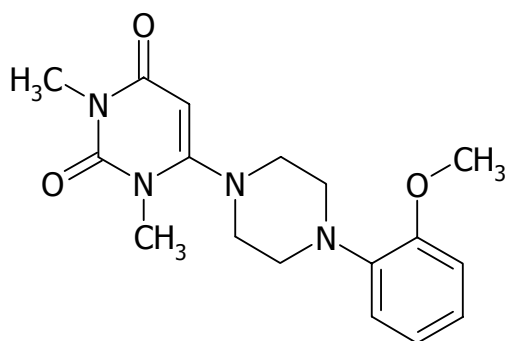
ν /cm⁻¹ = 2980 (m, ν CH aliph.), 2852 (m, ν CH aliph.), 1694 (s, ν C=O, Imid), 1646 (s, ν C=O, Harnstoff), 1595 (s, ν C=C), 1428 (m, δ CH aliph.), 1194 (ms, ν C-O), 1119 (ms, ν C-O).

MS (EI):

m/z (%) = 225 M⁺ (54), 182 (27), 168 (54), 111 (22), 86 (28), 82 (100), 69 (19), 56 (23), 55 (60), 42 (25).

7.9.10 6-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-1,3-dimethyluracil (**11**)

1,74 g (10 mmol) **13** werden mit 3,90 g (20 mmol) 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin in 20 ml Ethanol für 11 h unter Rückfluss gekocht. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert.



11

Ausbeute: 1,6 g (48 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 193-194 °C

Lit.: 193-194 °C [HARTLEBEN *ET AL.*, 1975]

C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃ (330,39)	ber.: C 61,80	H 6,71	N 16,96
	gef.: C 62,02	H 7,09	N 16,82

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3,15 (br t, ³J = 4,5 Hz, 4H, H-2', H-6'), 3,20 (br d, ³J = 4,5 Hz, 4H, H-3', H-5'), 3,33 (s, 3H, N³-CH₃), 3,43 (s, 3H, N¹-CH₃), 3,89 (s, 3H, O-CH₃), 5,31 (s, 1H, H-5), 6,82 (m_c, 3H, Ar), 7,05 (m_c, 1H, Ar).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 27,8 (N³-CH₃), 32,6 (N¹-CH₃), 50,0 (Morpholin N-CH₂), 50,6 (Morpholin O-CH₂), 55,5 (O-CH₃), 88,2 (C-5), 111,5 (C-6''), 118,4 (C-3''), 121,1 (C-4''), 123,8 (C-5''), 140,3 (C-1''), 152,3 (-2''), 153,1 (C-6), 159,6 (C-2), 163,3 (C-4).

IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 2952 (m, ν CH aliph.), 2820 (m, ν CH aliph.), 1698 (s, ν C=O, Imid), 1654 (s, ν C=O, Harnstoff), 1602 (s, ν C=C), 1502 (s, ν C=C), 1434 (m, δ CH aliph.), 762 (ms, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 330 M⁺ (10), 162 (100), 149 (31), 134 (28), 120 (18), 82 (17), 56 (11).

7.10 Synthese 6-substituierter 5-(3-Aryl-3-oxopropyl)-1,3-dimethyluracile

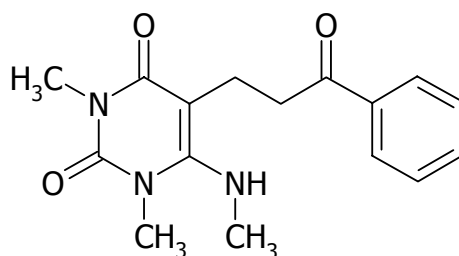
Allgemeine Arbeitsvorschrift in Anlehnung an BISCHOFF *ET AL.* [2006]:

Eine Lösung von 4 mmol des entsprechenden 6-substituierten 1,3-Dimethyluracils **1** und 8 mmol des Hydrochlorides der korrespondierenden Aryl-Keton-Mannichbase **2** werden in 20 ml eines Ethanol-Wasser-Gemisches (1:1) für 2 h unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch lässt man auf Raumtemperatur abkühlen.

Methode A: Der gebildete Niederschlag wird filtriert und aus dem entsprechenden Lösungsmittel umkristallisiert.

Methode B: Bildet sich kein Niederschlag, wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, 20 ml Diethylether zugegeben und die Mischung kräftig auf dem Eisbad gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus dem entsprechenden Lösungsmittel umkristallisiert.

7.10.1 1,3-Dimethyl-6-methylamino-5-(3-oxo-3-phenylpropyl)uracil (**17a**)



17a

Edukte: 680 mg (4 mmol) **1b**, 1,7 g (8 mmol) 3-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-on-Hydrochlorid **2a**; Methode B.

Ausbeute: 800 mg (66 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 128 °C (Isopropanol)

C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃ (301,35)	ber.:	C 63,77	H 6,36	N 13,94
	gef.:	C 63,50	H 6,40	N 13,80

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2,80 (m_c, 2H, H-1'), 2,87 (d, ³J = 5,8 Hz, 3H, NH-CH₃), 3,32 (s, 3H, N³-CH₃), 3,40 (m_c, 2H, H-2'), 3,43 (s, 3H, N¹-CH₃), 5,69 (br q, ³J = 5,6 Hz, 1H, NH), 7,44 (m_c, 2H, H-3'', -5''), 7,56 (tt, ³J = 7,4 Hz, ⁴J = 1,5 Hz, 1H, H-4''), 7,97 (m_c, 2H, H-2'', -6'').

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 20,1 (C-1'), 28,6 (N³-CH₃), 33,7 (N¹-CH₃), 34,8 (NH-CH₃), 38,5 (C-2''), 98,2 (C-4a), 128,9 (C-1''), 129,3 (C-4''), 134,2 (C-2'', -6''), 137,2 (C-3'', -5''), 153,3 (C-6), 156,0 (C-2), 164,4 (C-4), 202,6 (C-3').

IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3311 (m, ν NH), 2921 (w, ν CH aliph.), 1696 (s, ν C=O, Imid), 1682 (s, ν C=O, Keton), 1630 (s, ν C=O, Harnstoff), 1595 (s, ν C=C, δ NH), 1451 (m, ν C=C), 757 (m, δ oop CH arom.)

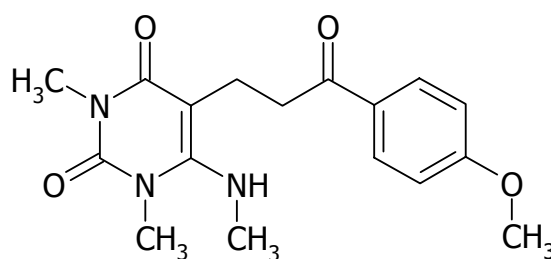
MS (ESI):

m/z = 302 [M+H]⁺, 324 [M+Na]⁺.

MS (EI):

m/z (%) = 301 M⁺ (8), 196 (43), 182 (87), 169 (100), 125 (39), 105 (19), 96 (16), 77 [C₆H₅]⁺ (30), 71 (46), 44 [C₂H₄O]⁺ (12), 42 (16).

7.10.2 5-[3-(4-Methoxyphenyl)-3-oxopropyl]-1,3-dimethyl-6-methylaminouracil (17b)

**17b**

Edukte: 350 mg (2 mmol) **1b**, 1 g (4 mmol) 3-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid **2d**; Methode A.

Ausbeute: 200 mg (30 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 141 °C (Isopropanol)

C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₄ (331,37)	ber.:	C 61,62	H 6,39	N 12,68
	gef.:	C 61,55	H 6,40	N 12,87

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 2,66 (m_c, 2H, H-1'), 2,81 (d, ³J = 5,3 Hz, 3H, NH-CH₃), 3,03 (m_c, 2H, C-2'), 3,14 (s, 3H, N³-CH₃), 3,30 (s, 3H, N¹-CH₃), 3,83 (s, 3H, O-CH₃), 5,77 (q, ³J = 5,3 Hz, 1H, NH), 7,02 (m_c, 2H, H-3'', -5''), 7,95 (m_c, 2H, H-2'', -6'').

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 19,7 (C-1'), 27,6 (N³-CH₃), 32,3 (N¹-CH₃), 33,5 (NH-CH₃), 37,7 (C-2'), 55,5 (O-CH₃), 92,0 (C-5), 113,8 (C-3'', -5''), 129,5 (C-1''), 130,1 (C-2'', -6''), 151,5 (C-6), 154,2 (C-2), 162,5 (C-4''), 163,0 (C-4), 198,4 (C-3').

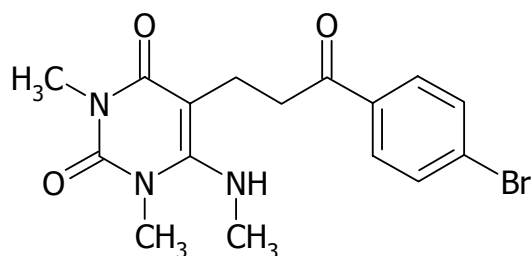
IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 3380 (ms, ν NH), 2950 (w, ν CH aliph.), 1688 (s, ν C=O, Imid), 1666 (s, ν C=O, Keton), 1611 (s, ν C=C, δ NH), 1500 (m, ν C=C), 1428 (m, δ CH aliph.), 852 (m, δ oop CH arom.).

MS (ESI):

m/z = 331 M⁺ (8), 196 (41), 182 (65), 169 (100), 135 (19), 125 (24), 77 (16), 71 (35), 68 (16), 42 (13).

7.10.3 5-[3-(4-Bromphenyl)-3-oxopropyl]-1,3-dimethyl-6-methylaminouracil (17c)



17c

Edukte: 680 mg (4 mmol) **1b**, 2,3 g (8 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid **2c**; Methode A.

Ausbeute: 500 mg (33 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 150 °C (Isopropanol)

C ₁₆ H ₁₈ N ₃ O ₃ Br (380,24)	ber.:	C 50,54	H 4,77	N 11,05
	gef.:	C 50,36	H 4,56	N 10,57

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 2,77 (br t, ³J = 5,5 Hz, 2H, H-1'), 2,86 (d, ³J = 5,8 Hz, 3H, NH-CH₃), 3,31 (s, 3H, N³-CH₃), 3,34 (br t, ³J = 5,7 Hz, 2H, H-2'), 3,43 (s, 3H, N¹-CH₃), 5,58 (br q, ³J = 8,5 Hz, 1H, NH), 7,58 (2H, H-3'', -5''), 7,82 (m_c, 2H, H-2'', -6'').

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 19,4 (C-1'), 27,9 (N³-CH₃), 33,0 (N¹-CH₃), 34,1 (NH-CH₃), 37,8 (C-2'), 97,2 (C-4a), 128,7 (C-4''), 129,7 (C-2'', -6''), 131,9 (C-3'', -5''), 135,2 (C-1''), 152,5 (C-6), 155,3 (C-2), 163,7 (C-4), 200,8 (C-3').

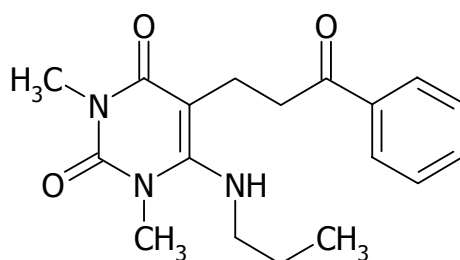
IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 3358 (m, ν NH), 2934 (w, ν CH aliph.), 1734 (s, ν C=O, Imid), 1674 (s, ν C=O, Keton), 1616 (s, ν C=O, Harnstoff), 1582 (m, ν C=C, δ NH), 1496 (m, ν C=C), 1070 (m, ν Br-Ar), 806 (m, δ oop CH arom.), 772 (m, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 379 M⁺ [⁷⁹Br] (2), 381 M⁺ [⁸¹Br] (2), 196 (41), 183 (15), 182 (92), 169 (100), 125 (37), 96 (15), 82 (17), 71 (46), 68 (32), 44 (15), 42 (19).

7.10.4 1,3-Dimethyl-5-(3-oxo-3-phenylpropyl)-6-propylamino-uracil (18a)



18a

Edukte: 1,23 g (6 mmol) **1d**, 2,5 g (12 mmol) 3-Dimethylamino-1-phenyl-propan-1-on-Hydrochlorid **2a**; Methode A.

Ausbeute: 800 mg (40 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 131-132 °C (Isopropanol)

C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₃ (329,40)	ber.:	C 65,63	H 7,04	N 12,76
	gef.:	C 65,83	H 7,08	N 12,65

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)}$ = 0,90 (t, $^3J = 7,4$ Hz, 3H, H-3'''), 1,57 (sext, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, H-2'''), 2,69 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, H-1'), 3,01 (q, $^3J = 7,0$ Hz, 2H, H-1'''), 3,15 (s und t, $^3J = 7,3$ Hz, 5H, *N*³-CH₃, H-2'), 3,32 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 5,60 (t, $^3J = 6,5$ Hz, 1H, austauschend, NH), 7,52 (br tt, $^3J = 7,5$ Hz, 2H, H-3'', -5''), 7,63 (tt, $^3J = 7,3$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 2.1 Hz, 1H, H-4''), 7,97 (dt, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 1,7$ Hz, 2H, H-2'', -6'').

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)}$ = 11,2 (C-3'''), 19,7 (C-2'''), 23,1 (C-1'), 27,6 (*N*³-CH₃), 32,6 (*N*¹-CH₃), 37,8 (C-2'), 48,4 (C-1'''), 94,4 (C-5), 127,8 (C-3'', -5''), 128,6 (C-2'', -6''), 133,1 (C-4''), 136,5 (C-1''), 151,6 (C-6), 153,5 (C-2), 162,5 (C-4), 200,2 (C-3').

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3294 (m, ν NH), 2933 (w, ν CH aliph.), 1694 (s, ν C=O, Imid), 1686 (s, ν C=O, Keton), 1644 (s, ν C=O, Harnstoff), 1598 (s, ν C=C, δ NH), 1498 (m, ν C=C), 1445 (ms, ν C=C), 1393 (m, δ CH aliph.), 769 (w, δ oop CH arom.), 696 (m, δ oop CH arom.).

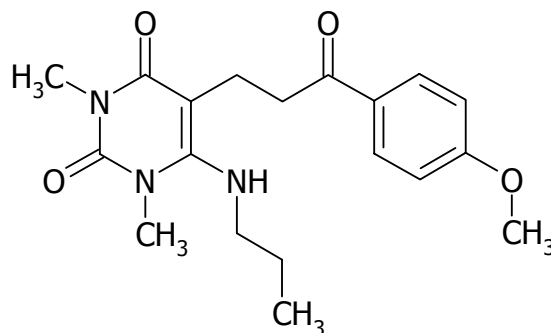
MS (ESI):

m/z = 330 [M+H]⁺, 352 [M+Na]⁺.

MS (EI):

m/z = 329 M⁺ (10), 210 (97), 197 (100), 105 (37), 96 (26), 77 (43), 68 (29), 57 (42), 43 [C₃H₇]⁺ (33), 42 (27).

7.10.5 5-[3-(4-Methoxyphenyl)-3-oxopropyl]-1,3-dimethyl-6-propylaminouracil (**18b**)



18b

Edukte: 630 mg (3 mmol) **1d**, 1,46 g (6 mmol), 3-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-on-Hydrochlorid **2d**, Methode B.

Ausbeute: 300 mg (28 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 131-132 °C (Isopropanol)

C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₄ (359,43)	ber.:	C 63,49	H 7,01	N 11,69
	gef.:	C 63,55	H 7,07	N 11,58

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 0,90 (t, ³J = 7,4 Hz, 3H, H-3'''), 1,56 (sext, ³J = 7,4 Hz, 2H, H-2'''), 2,66 (t, ³J = 7,4 Hz, 2H, H-1'), 3,00 (q, ³J = 6,7 Hz, 2H, H-1'''), 3,08 (t, ³J = 7,4 Hz, 2H, H-2'), 3,15 (s, 3H, N³-CH₃), 3,31 (s, 3H, N¹-CH₃), 3,84 (s, 3H, O-CH₃), 5,62 (t, ³J = 6,5 Hz, 1H, NH), 7,03 (dt, ³J = 8,9 Hz, ⁴J = 2,5 Hz, 2H, H-3'', -5''), 7,96 (dt, ³J = 8,9 Hz, ⁴J = 2,4 Hz, 2H, H-2'', -6'').

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 11,2 (C-3'''), 19,8 (C-1'), 23,1 (C-2'''), 27,5 (N³-CH₃), 32,5 (N¹-CH₃), 37,3 (C-2'), 48,4 (C-1'''), 55,4 (O-CH₃), 94,6 (C-5), 113,8 (C-3'', -5''), 129,4 (C-1''), 130,1 (C-2'', -6''), 151,6 (C-6), 153,3 (C-2), 162,4 (C-4''), 163,0 (C-4), 198,5 (C-3').

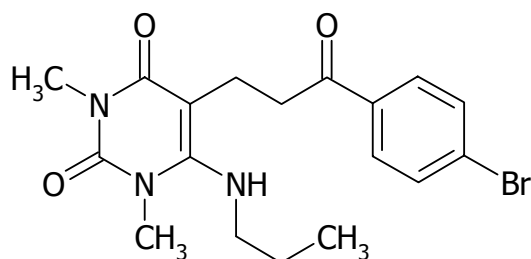
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3326 (m, ν NH), 2934 (m, ν CH aliph.), 1694 (ms, ν C=O, Imid), 1672 (ms, ν C=O, Keton), 1636 (s, ν C=O, Harnstoff), 1610 (s, ν C=C, δ NH), 1454 (m, ν C=C, δ CH aliph.).

MS (EI):

m/z (%) = 359 M⁺ (9), 224 (40), 210 (65), 198 (100), 135 (30), 77 [C₆H₅]⁺ (18), 68 (19), 57 [C₃H₇N]⁺ (29), 43 [C₃H₇]⁺ (24), 41 (19).

7.10.6 5-[3-(4-Bromphenyl)-3-oxopropyl]-1,3-dimethyl-6-propylaminouracil (**18c**)

**18c**

Edukte: 790 mg (4 mmol) **1d**, 2,34 g (8 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid **2c**; Methode A.

Ausbeute: 700 mg (43 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 162 °C (Isopropanol)

C ₁₈ H ₂₂ N ₃ O ₃ Br (408,30)	ber.: C 52,95	H 5,43	N 10,29
	gef.: C 53,04	H 5,66	N 10,67

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 0,88 (t, ³J = 7,4 Hz, 3H, H-3'''), 1,55 (sext, ³J = 7,3 Hz, 2H, H-2'''), 2,66 (t, ³J = 7,3 Hz, 2H, H-1'), 3,00 (q, ³J = 7,0 Hz, 2H, H-1'''), 3,11 (t, ³J = 4,7 Hz, 2H, H-1'''), 3,13 (s, 3H, N³-CH₃), 3,31 (s, 3H, N¹-CH₃), 5,57 (t, ³J = 6,4 Hz, 1H, NH), 7,72 (dt, ³J = 8,6 Hz, ⁴J = 2,1 Hz, 2H, H-3'', -5''), 7,89 (dt, ³J = 8,6 Hz, ⁴J = 2,1 Hz, 2H, H-2'', -6'').

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 11,2 (C-3'''), 19,7 (C-1'), 23,1 (C-2'''), 27,6 (N³-CH₃), 32,6 (N¹-CH₃), 37,8 (C-2'), 48,4 (C-1'''), 94,2 (C-5), 127,2 (C-4''), 129,9 (C-2'', -6''), 131,7 (C-3'', -5''), 135,5 (C-1''), 151,6 (C-2), 153,4 (C-6), 162,5 (C-4), 199,4 (C-3').

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3306 (m, ν N-H), 2953 (w, ν CH, aliph.), 1685 (s, ν C=O, Imid), 1640 (s, ν C=O, Harnstoff), 1601 (s, ν C=C, δ N-H), 1497 (ms, ν C=C), 1447 (ms, ν C=C), 836 (w, δ oop CH arom.).

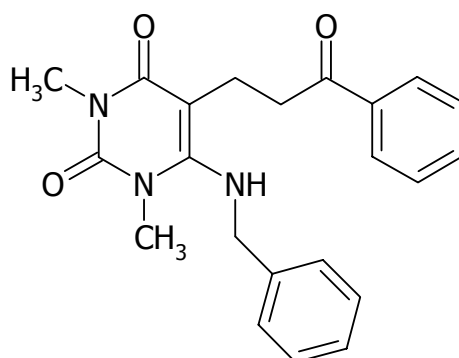
MS (ESI):

m/z = 408 $[(M+H)^+, ^{79}\text{Br}]$, 410 $[(M+H)^+, ^{81}\text{Br}]$, 430 $[(M+Na)^+, ^{79}\text{Br}]$, 432 $[(M+Na)^+, ^{81}\text{Br}]$.

MS (EI):

m/z (%) = 407 $M^+ [^{79}\text{Br}]$ (4), 409 $M^+ [^{81}\text{Br}]$ (4), 224 $[M^+-\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_4\text{Br}]$ (49), 210 $[\text{C}_9\text{H}_7\text{O}^{79}\text{Br}]^+$ (100), 197 $[\text{C}_8\text{H}_6\text{O}^{79}\text{Br}]^+$ (95), 155 (15), 96 (18), 82 (13), 57 (25), 43 $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$ (22), 42 (19).

7.10.7 6-Benzyl-1,3-dimethyl-5-(3-oxo-3-phenylpropyl)uracil (19a)

**19a**

Edukte: 980 mg (4 mmol) **1f**, 1,7 g (8 mmol) 3-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-on-Hydrochlorid **2a**; Methode A.

Ausbeute: 360 mg (24 %)

Schmelzpunkt: 107 °C (Isopropanol)

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ (377,45)	ber.: C 70,01	H 6,14	N 11,13
	gef.: C 69,94	H 6,18	N 11,15

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 2,54$ (t, $^3J = 7,4$ Hz, 2H, H-1'), 2,95 (t, $^3J = 7,4$ Hz, 2H, H-2'), 3,13 (s, 3H, $N^3\text{-CH}_3$), 3,38 (s, 3H, $N^1\text{-CH}_3$), 4,26 (d, $^3J = 7,0$ Hz, 2H, NH-CH₂), 6,11 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 1H, NH), 7,23 (m_c, 1H, H-4'''), 7,31 (m_c, 4H, H-2''', -3''', -5''', -6'''), 7,50 (m_c, 2H, H-3'', -5''), 7,62 (m_c, 1H, H-4''), 7,89 (m_c, 2H, H-2'', -6'').

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 19,5$ (C-1'), 27,6 ($N^3\text{-CH}_3$), 32,9 ($N^1\text{-CH}_3$), 37,7 (C-2'), 49,8 (NH-CH₂), 95,4 (C-5), 127,3 (C-4'''), 127,6 (C-2''', -6'''), 127,8 (C-3''', -5'''), 128,4 (C-2'', -6''), 128,6 (C-3'', -5''), 133,1 (C-4''), 136,5 (C-1'''), 138,8 (C-1''), 151,7 (C-6), 152,9 (C-2), 162,5 (C-4), 200,0 (C-3').

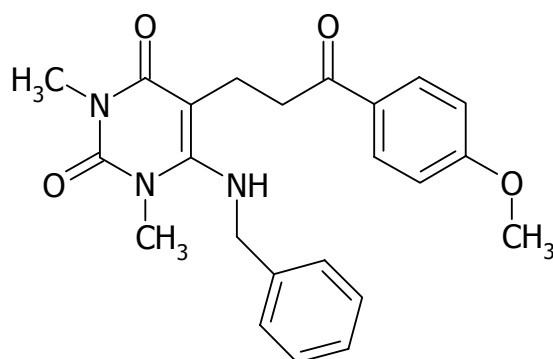
IR (KBr):

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3298$ (m, ν NH), 2948 (w, ν CH aliph.), 1684 (s, ν C=O, Imid), 1670 (s, ν C=O, Keton), 1634 (s, ν C=O, Harnstoff), 1616 (s, ν C=C, δ NH), 1450 (ms, ν C=C), 1426 (ms, δ CH aliph.), 770 (m, δ oop CH aromat.), 688 (m, δ oop CH aromat.).

MS (EI):

m/z (%) = 377 M⁺ (4), 272 (7), 258 (12), 245 (27), 141 (5), 105 [C₇H₅O]⁺ (14), 92 (8), 91 [C₇H₇]⁺ (100), 77 [C₆H₅]⁺ (10), 65 (8).

7.10.8 6-Benzylamino-5-[3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropyl]-1,3-dimethyluracil (19b)

**19b**

Edukte: 980 mg (4 mmol) **1f**, 2,0 g (8 mmol) 3-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-on-Hydrochlorid **2d**;

Lösungsmittel im Vakuum entfernen, Rückstand zweimal mit Wasser waschen, weitere Aufreinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Dichlormethan/Methanol 20:0,5). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, nach Zugabe von Toluol kristallisiert das Produkt aus.

Ausbeute: 330 mg (20 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 124-125 °C (Toluol)

C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₄ (407,47)	ber.:	C 67,80	H 6,18	N 10,31
	gef.:	C 67,95	H 6,38	N 10,28

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2,50 (t, ³J = 5,6 Hz, 2H, H-1'), 3,24 (t, ³J = 5,6 Hz, 2H, H-2'), 3,32 (s, 3H, N³-CH₃), 3,50 (s, 3H, N¹-CH₃), 3,84 (s, 3H, O-CH₃), 4,21 (d, ³J = 6,9 Hz, 2H, NH-CH₂), 6,17 (t, ³J = 6,9 Hz, 1H, NH), 6,88 (dt, ³J = 8,9 Hz, ⁴J = 2,4 Hz, 2H, H-3'', -5''), 7,34 (m_c, 5H, Ar'''), 7,91 (dt, ³J = 9,0 Hz, ⁴J = 2,4 Hz, 2H, H-2'', -6'').

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 19,5 (C-1'), 28,0 (N³-CH₃), 33,1 (N¹-CH₃), 37,2 (C-2'), 51,5 (NH-CH₂), 55,4 (O-CH₃), 99,4 (C-5), 113,7 (C-3'', -5''), 127,7 (C-2''', -6'''), 127,9 (C-4'''), 128,9 (C-3''', -5'''), 129,6 (C-1''), 130,5 (C-2'', -6''), 138,0 (C-1'''), 152,6 (C-2), 153,4 (C-6), 163,7 (C-4), 163,8 (C-4''), 200,1 (C-3').

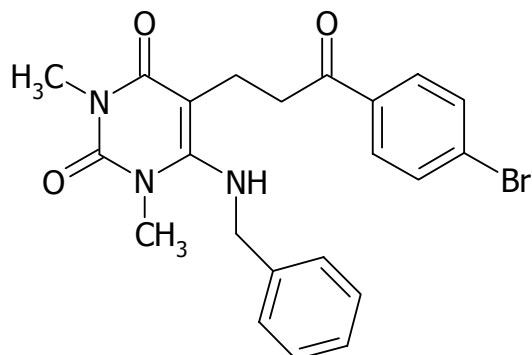
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3312 (m, ν NH), 2948 (w, ν CH aliph.), 1700 (s, ν C=O, Keton), 1670 (s, ν C=O, Imid), 1624 (s, ν C=O, Harnstoff), 1600 (s, ν C=C, δ NH), 1490 (ms, ν C=C), 1454 (ms, δ CH aliph.), 1020 (ms, ν C-O), 760 (m, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 407 M⁺ (4), 272 (4), 258 (10), 245 (28), 244 (4), 141 (5), 135 (25), 92 (12), 91 [C₇H₇]⁺ (100), 77 [C₆H₅]⁺ (9), 65 (9).

7.10.9 6-Benzylamino-5-[3-(4-bromphenyl)-3-oxopropyl]-1,3-dimethyluracil (19c)



19c

Edukte: 980 mg (4 mmol) **1f**, 2,3 g (8 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid **2c**; Methode A.

Ausbeute: 750 mg (41 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 140 °C (Isopropanol)

C ₂₂ H ₂₂ N ₃ O ₃ Br (456,34)	ber.:	C 57,90	H 4,86	N 9,21
	gef.:	C 57,80	H 5,17	N 9,56

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2,53 (t, ³J = 7,8 Hz, 2H, H-1'), 2,91 (t, ³J = 7,4 Hz, 2H, H-2'), 3,13 (s, 3H, N³-CH₃), 3,38 (s, 3H, N¹-CH₃), 4,25 (d, ³J = 7,0 Hz, 2H, NH-CH₂), 6,09 (t, ³J = 7,0 Hz, 1H, NH), 7,28 (m_c, 5H, Ar'''), 7,71 (dt, ³J = 8,6 Hz, ⁴J = 2,1 Hz, 2H, H-3'', -5''), 7,81 (dt, ³J = 8,6 Hz, ⁴J = 2,1 Hz, 2H, H-2'', -6'').

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 19,4 (C-1'), 27,6 (N³-CH₃), 32,9 (N¹-CH₃), 37,7 (C-2'), 49,8 (NH-CH₂), 95,3 (C-5), 127,1 (C-4''), 127,3 (C-4'''), 127,6 (C-2''', -6'''), 128,4 (C-3''', -5'''), 129,8 (C-2'', -6''), 131,7 (C-3'', -5''), 135,5 (C-1''), 138,8 (C-1'''), 151,7 (C-2), 152,9 (C-6), 162,4 (C-4), 199,2 (C-3').

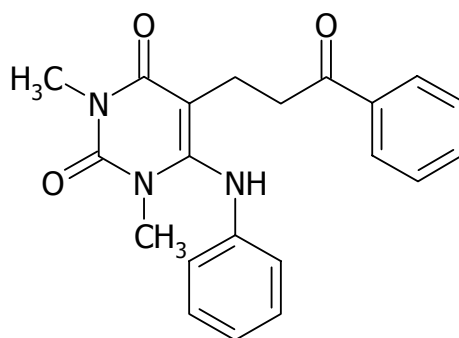
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3290 (m, ν NH), 2932 (w, ν CH aliph.), 1682 (s, ν C=O, Imid, Keton), 1632 (s, ν C=O, Harnstoff), 1605 (s, ν C=C, δ NH), 1480 (ms, ν C=C), 1456 (ms, δ CH aliph.), 758 (m, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 457 M⁺ [⁸¹Br] (1), 455 M⁺ [⁷⁹Br] (1), 258 (8), 245 (17), 185 (4), 183 (4), 141 (4), 106 [NHCH₂C₆H₅]⁺ (7), 92 (8), 91 [CH₂C₆H₅]⁺ (100), 65 (7), 57 (4).

7.10.10 6-Anilino-1,3-dimethyl-5-(3-oxo-3-phenylpropyl)uracil (20a)

**20a**

Edukte: 925 mg (4 mmol) **1j**, 1,7 g (8 mmol) 3-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-on-Hydrochlorid **2a**; Methode A.

Ausbeute: 680 mg (47 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 200 °C (Isopropanol)

C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ (363,42)	ber.:	C 69,41	H 5,82	N 11,56
	gef.:	C 69,41	H 5,87	N 11,72

¹H-NMR (CDCl₃ : DMSO-*d*₆ (1:1), 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2,64 (m_c, 2H, C-1'), 3,11 (m_c, 2H, C-2'), 3,17 (s, 3H, N³-CH₃), 3,25 (s, 3H, N¹-CH₃), 6,81 (d, ³J = 7,5 Hz, 2H, H-2''', -6'''), 6,90 (t, ³J = 7,4 Hz, 1H, H-4'''), 7,25 (t, ³J = 7,5 Hz, 2H, H-3''', -5'''), 7,46 (t, ³J = 7,5 Hz, 2H, H-3'', -5''), 7,59 (tt, ³J = 7,4 Hz, ⁴J = 1,7 Hz, 1H, H-4''), 7,87 (d, ³J = 7,0 Hz, 2H, H-2'', -6''), 8,30 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃ : DMSO-*d*₆ (1:1), 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 20,1 (C-1'), 27,7 (N³-CH₃), 31,5 (N¹-CH₃), 37,3 (C-2'), 103,5 (C-5), 115,8 (C-2''', -6'''), 120,6 (C-4'''), 127,6 (C-3''', -5'''), 128,4 (C-2'', -6''), 129,3 (C-3''', -5'''), 132,9 (C-4''), 136,2 (C-1''), 143,0 (C-6), 146,7 (C-1'''), 151,5 (C-2), 162,8 (C-4), 199,6 (C-3').

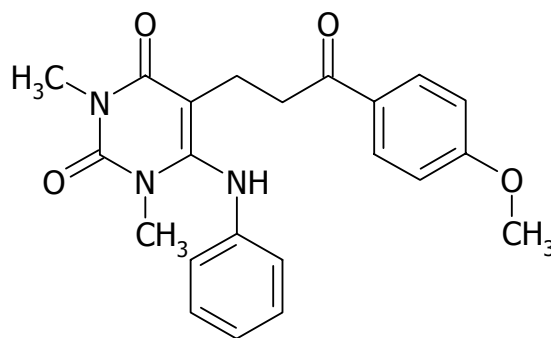
IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3236 (m, ν NH), 1704 (s, ν C=O, Imid), 1682 (s, ν C=O, Keton), 1640 (s, ν C=O, Harnstoff), 1606 (s, ν C=C, δ N-H), 1474 (ms, ν C=C), 1430 (ms, δ CH aliph.), 970 (w, δ oop CH arom.), 754 (ms, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 363 M^+ (24), 258 $M^+ - [C_7H_5O]^+$ (100), 244 (48), 242 (26), 231 (40), 187 (21), 159 (20), 105 $[C_7H_5O]^+$ (22), 77 $[C_6H_5]^+$ (49), 51 (15).

7.10.11 6-Anilino-5-[3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropyl]-1,3-dimethyluracil (20b)

**20b**

Edukte: 925 mg (4 mmol) **1j**, 2,0 g (8 mmol) 3-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-on-Hydrochlorid **2d**; Methode A.

Ausbeute: 400 mg (25 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 187 °C (Isopropanol)

$C_{22}H_{23}N_3O_4$ (393,45)	ber.:	C 67,16	H 5,89	N 10,68
	gef.:	C 67,36	H 6,05	N 10,63

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 2,77 (m_c , 2H, H-1'), 3,26 (s, 3H, $N^3\text{-CH}_3$), 3,38 (s, 3H, $N^1\text{-CH}_3$), 3,11 (m_c , 2H, C-2'), 3,87 (s, 3H, O- CH_3), 6,89 (m_c , 2H, H-2''', -6'''), 6,93 (m_c , 2H, H-3'', -5''), 7,00 (m_c , 1H, H-4''), 7,32 (m_c , 2H, H-3''', -5'''), 7,99 (dt, $^3J = 8,9$ Hz, $^3J = 2,5$ Hz, 2H, H-2'', -6''), 8,67 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 20,4 (C-1'), 28,8 (*N*³-CH₃), 33,3 (*N*¹-CH₃), 38,0 (C-2'), 56,2 (O-CH₃), 103,7 (C-5), 114,5 (C-2''', -6'''), 117,5 (C-3'', -5''), 122,5 (C-4'''), 130,1 (C-1''), 130,4 (C-2'', -6''), 131,3 (C-3''', -5'''), 143,4 (C-6), 148,8 (C-1'''), 153,1 (C-2), 164,6 (C-4''), 164,7 (C-4), 201,6 (C-3').

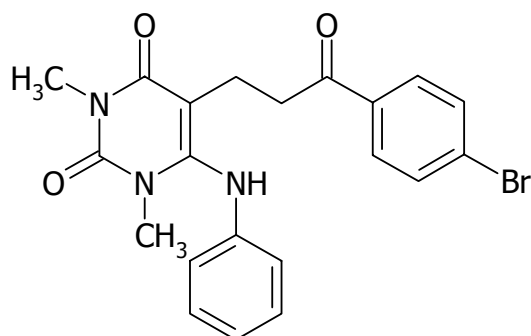
IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3270 (m, ν NH), 1698 (s, ν C=O, Imid), 1672 (s, ν C=O, Keton), 1636 (s, ν C=O, Harnstoff), 1598 (s, ν C=C, δ N-H), 1476 (ms, δ CH aliph.), 1030 (ms, ν C-O), 754 (w, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 393 M⁺ (14), 258 (100), 244 (38), 242 (26), 231 (40), 230 (22), 187 (18), 159 (16), 135 (31), 92 [NHC₆H₅]⁺ (21), 77 [C₆H₅]⁺ (35).

7.10.12 6-Anilino-5-[3-(4-bromphenyl)-3-oxo-propyl]-1,3-dimethyluracil (20c)

**20c**

Edukte: 925 mg (4 mmol) **1j**, 2,3 g (8 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid **2c**; Methode A.

Ausbeute: 1,18 g (67% der Theorie)

Schmelzpunkt: 188 °C (Isopropanol)

C ₂₁ H ₂₀ N ₃ O ₃ Br (442,32)	ber.:	C 57,03	H 4,56	N 9,50
	gef.:	C 57,33	H 4,55	N 9,34

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)}$ = 2,78 (m_c, 2H, C-1'), 3,26 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3,38 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 3,44 (m_c, 2H, C-2'), 6,88 (m_c, 2H, H-2''', -6'''), 7,01 (m_c, 1H, H-4'''), 7,31 (m_c, 2H, H-3''', -5'''), 7,61 (tt, ³*J* = 8,6 Hz, ⁴*J* = 2,0 Hz, 2H, H-3'', -5''), 7,86 (tt, ³*J* = 8,6 Hz, ⁴*J* = 2,1 Hz, 2H, H-2'', -6''), 8,42 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)}$ = 20,4 (C-1'), 28,8 (*N*³-CH₃), 33,3 (*N*¹-CH₃), 38,4 (C-2'), 103,3 (C-5), 117,6 (C-2''', -6'''), 122,7 (C-4'''), 129,7 (C-4''), 130,5 (zwei überlappende Signale, C-3'', -5'', -3''', -5'''), 132,7 (C-2'', -6''), 135,7 (C-1''), 143,2 (C-6), 148,8 (C-1'''), 153,0 (C-2), 164,6 (C-4), 202,2 (C-3').

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3274 (m, ν NH), 1698 (s, ν C=O, Imid), 1688 (s, ν C=O, Keton), 1636 (s, ν C=O, Harnstoff), 1606 (s, ν C=C, δ NH), 1456 (ms, ν C=C), 1398 (ms, δ CH aliph.), 1074 (m, ν Br-Ar), 754 (w, δ oop CH arom.).

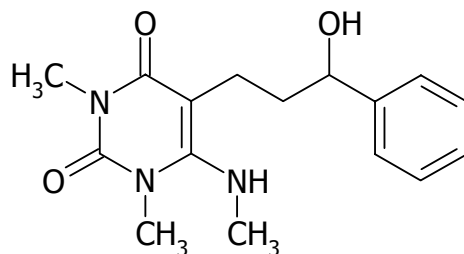
MS (EI):

m/z (%) = 441 M⁺ [⁷⁹Br] (6), 443 M⁺ [⁸¹Br] (6), 259 (17), 258 (100), 244 (54), 242 (30), 231 (53), 230 (22), 187 (25), 185 (16), 159 (23), 92 [NHC₆H₅]⁺ (15), 77 [C₆H₅]⁺ (23).

7.11 Synthese 6-substituierter 5-(3-Aryl-3-hydroxypropyl)-1,3-dimethyluracil-Derivate

1 mmol von **17-20** werden in 50 ml Ethanol suspendiert und mit 3 mmol Natriumboranat versetzt. Die Mischung wird 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird Ethanol abrotiert und zum Rückstand 50 ml Eiswasser gegeben. Die weitere Aufarbeitung ist bei den einzelnen Verbindungen beschrieben.

7.11.1 5-(3-Hydroxy-3-phenylpropyl)-1,3-dimethyl-6-methylaminouracil (29a)



29a

Edukt: 1,5 g (5 mmol) **17a**; das Rohprodukt ist ein Harz, das Eiswasser-Gemisch wird fünfmal mit jeweils 20 ml Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Dichlormethan/Methanol 19:1). Nach Entfernen der Lösungsmittel wird zu dem Rückstand 30 ml Diethylether gegeben, mittels kräftigen Rührens kommt es zur Kristallisation. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 800 mg (53 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 94-95 °C

C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ (303,36)	ber.:	C 63,35	H 6,98	N 13,85
	gef.:	C 63,31	H 7,03	N 13,78

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1,86 (dt, $^3J_{\text{H-2'}/\text{H-1'}}$ = 6,6 Hz, 2H, H-2'), 2,63 (m_c, 2H, H-1'), 2,80 (br d, 3J = 3,2 Hz, 3H, NH-CH₃), 3,32 (s, 3H, N³-CH₃), 3,43 (s, 3H, N¹-CH₃), 3,58 (br s, 1H, austauschend, NH), 4,56 (br t, 3J = 6,6 Hz, 1H, H-3', 1H, austauschend, OH), 7,27 (m_c, 5H, Ar).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 20,9 (C-2'), 28,3 (N³-CH₃), 33,2 (N¹-CH₃), 34,2 (NH-CH₃), 38,5 (C-1'), 72,2 (C-3'), 96,3 (C-5), 125,7 (C-2'', C-6''), 127,4 (C-4''), 128,4 (C-3'', -5''), 144,5 (C-1''), 152,4 (C-2), 155,2 (C-6), 164,1 (C-4).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3372 (ms, ν NH), 2932 (w, ν CH aliph.), 1670 (s, ν C=O, Imid), 1612 (s, δ NH, ν C=C), 1522 (ms, ν C=C), 1410 (m, δ CH aliph.), 1048 (m, ν C-O), 772 (m, δ oop CH arom.).

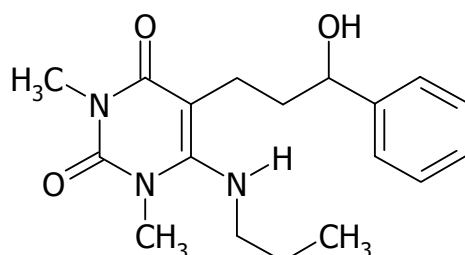
MS (ESI):

m/z = 326 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

MS (EI):

m/z (%) = 303 M^+ (3), 183 (27), 182 (37), 170 (100), 169 (19), 154 (12), 125 (19), 82 (12), 71 (29), 68 (15), 42 (16).

7.11.2 5-(3-Hydroxy-3-phenylpropyl)-1,3-dimethyl-6-propyl-aminouracil (30a)

**30a**

Edukt: 330 mg (1 mmol) **18a**; der aus dem Eiswasser erhaltene Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 225 mg (68 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 142 °C

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (331,42)	ber.:	C 65,24	H 7,60	N 12,68
	gef.:	C 64,85	H 7,66	N 12,97

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 0,88 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 3H, H-3'''), 1,52 (sext, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, H-2'''), 1,69 (q, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, H-2'), 2,36 (dt, $^2J_{\text{H-1a}^1/\text{H-1b}^1} = 14,1$ Hz, $^3J = 8,0$ Hz, 1H, H-1a'), 2,50 (m_c, 1H, H-1b'), 2,97 (m_c, 2H, H-1'''), 3,13 (s, 3H, $N^3\text{-CH}_3$), 3,31 (s, 3H, $N^1\text{-CH}_3$), 4,48 (br t, $^3J = 5,7$ Hz, 1H, H-3'), 5,40 (m_c, 2H, austauschend, OH, NH), 7,21 (m_c, 1H, H-4''), 7,30 (m_c, 4H, H-2'', -3'', -5'', -6'').

$^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY (DMSO- d_6 , 300 MHz):

Kreuzsignale: 0,88/1,52 (3J), 1,52/2,97 (3J), 1,69/2,36 (3J), 1,69/2,50 (3J), 1,69/4,48 (3J), 2,36/2,50 (2J), 2,97/5,40 (3J), 7,21/7,30 (3J).

 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 11,1 (C-3'''), 21,0 (C-1'), 23,1 (C-2'''), 27,6 ($N^3\text{-CH}_3$), 32,3 ($N^1\text{-CH}_3$), 38,5 (C-2'), 48,2 (C-1'''), 71,5 (C-3'), 94,5 (C-5), 125,6 (C-2'', -6''), 126,5 (C-4''), 127,8 (C-3'', -5''), 146,0 (C-1''), 151,5 (C-2), 153,1 (C-6), 162,5 (C-4).

 $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COSY (DMSO- d_6 , 300 MHz:DMSO- d_6 , 75 MHz):

Kreuzsignale: 11,1/0,88, 21,0/2,36, 21,0/2,50, 23,1/1,52, 27,6/3,13, 32,3/3,31, 38,5/1,69, 48,2/2,97, 71,5/4,48, 125,6/7,30, 126,5/7,21, 127,8/7,30.

 $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COLOC (DMSO- d_6 , 300 MHz:DMSO- d_6 , 75 MHz):

Kreuzsignale: 11,1/0,88 (1J), 21,0/1,69 (2J), 23,1/0,88 (2J), 27,6/3,13 (1J), 32,3/3,31 (1J), 38,5/2,36 (2J), 38,5/2,50 (2J), 71,5/4,48 (1J), 94,5/1,69 (3J), 94,5/2,36 (2J), 125,6/7,30 ($^1J, ^2J$), 126,5/7,30 ($^2J, ^3J$), 127,8/7,21 (2J), 127,8/7,30 ($^1J, ^2J$), 146,0/7,30 ($^2J, ^3J$), 151,5/3,13 (3J), 151,5/3,31 (3J), 153,1/2,97 (3J), 153,1/3,31 (3J), 162,5/3,13 (3J).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3390 (ms, ν OH), 3273 (ms, ν NH), 2960 (w, ν CH aliph.), 1696 (s, ν C=O, Imid), 1600 (s, δ OH, δ N-H, ν C=C), 1454 (m, ν C=C), 1436 (m, δ CH aliph.), 1074 (m, ν C-O), 758 (m, δ oop CH arom.), 702 (m, δ oop CH arom.).

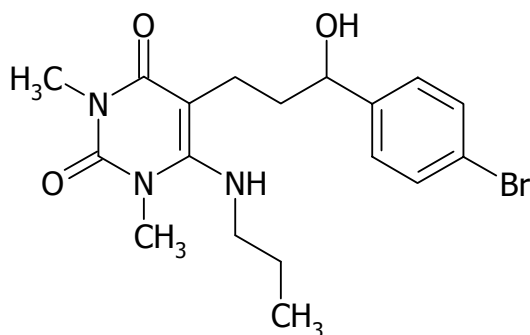
MS (ESI):

m/z = 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 354 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

MS (EI):

m/z (%) = 331 M^+ (4), 210 (22), 198 (100), 169 (28), 168 (17), 68 (17), 58 $[\text{C}_3\text{H}_8\text{N}]^+$ (21), 57 $[\text{C}_3\text{H}_7\text{N}]^+$ (21), 43 $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$ (18), 42 (15), 41 (17).

7.11.3 5-[3-(4-Bromphenyl)-3-hydroxypropyl]-1,3-dimethyl-6-propylaminouracil (30b)



30b

Edukt: 280 mg (0,7 mmol) **18c**; der aus dem Eiswasser erhaltene Niederschlag wird aus einem 30 %igem (V/V) Ethanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert.

Ausbeute: 130 mg (45 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 128 °C

C ₁₈ H ₂₄ N ₃ O ₃ Br (410,31)	ber.:	C 52,69	H 5,90	N 10,24
	gef.:	C 52,70	H 6,09	N 10,66

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 0,99 (t, ³J = 7,4 Hz, 3H, H-3'''), 1,62 (sext, ³J = 7,3 Hz, 2H, H-2'''), 1,82 (td, ³J_{H-2'/H-1'} = 7,5 Hz, ³J_{H-2'/H-3'} = 4,4 Hz, 2H, H-2'), 2,52 (dt, ³J = 5,0 Hz, 1H, H-1a'), 2,72 (m_c, 1H, H-1b'), 2,99 (br t, ³J = 6,3 Hz, 2H, H-1'''), 3,33 (s, 3H, N³-CH₃), 3,43 (s, 3H, N¹-CH₃), 3,65 (br s, 1H, austauschend, OH), 4,24 (br s, 1H, austauschend, NH), 4,52 (t, ³J = 6,8 Hz, 1H, H-3'), 7,21 (m_c, 2H, H-2'', -6''), 7,43 (m_c, 2H, H-3'', -5'').

IR (KBr):

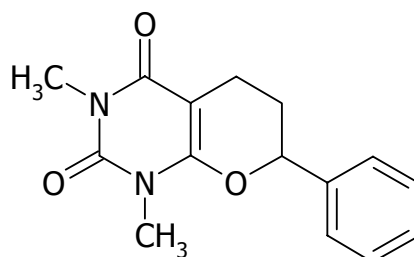
ν /cm⁻¹ = 3369 (s, ν NH), 3286 (s, ν OH), 2954 (m, ν CH aliph.), 1696 (s, ν C=O, Imid), 1620 (s, ν C=O, Harnstoff), 1482 (ms, ν C=C), 1457 (ms, ν C=C), 1076 (m, ν C-O), 826 (m, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 409 M+ [⁷⁹Br] (2), 411 M+ [⁸¹Br] (2), 224 (11), 211 (14), 210 (23), 199 (12), 198 (100), 197 (16), 169 (31), 168 (17), 58 (17), 57 (17).

7.12 1,3-Dimethyl-7-phenyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-pyrano[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (33)

100 mg (0,33 mmol) **29a** bzw. 100 mg (0,30 mmol) **30a** werden in je 5 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung jeweils 500 μ l Schwefelsäure 98 % hinzugegeben. Der Ansatz, der klar und hell bleibt, wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Eiswasser hydrolysiert und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.



33

Ausbeute: 50 mg (**15a**, 56 % der Theorie), 57 mg (**16a**, 69 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 120-122 °C (Ethanol)

Lit.: 118 °C (Eisessig) [SCHULTE *ET AL.*, 1970]

C₁₅H₁₆N₂O₃ (272,31)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2,00 (dtd, $^2J_{H6a/6e} = 14,1$ Hz, $^3J_{H6a/7} = ^3J_{H6a/5a} = 10,6$ Hz, $^3J_{H6a/5e} = 5,9$ Hz, 1H, H-6a), 2,26 (ddt, $^2J_{H6e/6a} = 14,2$ Hz, $^3J_{H6e/5a} = 5,7$ Hz, $^3J_{H6e/7a} = ^3J_{H6e/5e} = 2,9$ Hz, 1H, H-6e), 2,53 (ddd, $^2J_{H5a/5e} = 16,2$ Hz, $^3J_{H5a/6a} = 10,7$ Hz, $^3J_{H5a/6e} = 5,8$ Hz, 1H, H-5a), 2,65 (ddd, $^2J_{H5e/5a} = 16,2$ Hz, $^3J_{H5e/6a} = 5,9$ Hz, $^3J_{H5e/6e} = 3,0$ Hz, 1H, H-5e), 3,36 (s, 3H, N³-CH₃), 3,37 (s, 3H, N¹-CH₃), 5,20 (dd, $^3J_{H7a/6a} = 10,4$ Hz, $^3J_{H7a/6e} = 2,2$ Hz, 1H, H-7), 7,40 (m_c, 5H, Ar).

¹H,¹H-LR-COSY (CDCl₃, 300 MHz):

Kreuzsignale = 2,00/2,26 (²J), 2,00/2,53 (³J), 2,00/2,65 (³J), 2,00/5,20 (³J), 2,26/2,53 (³J), 2,26/2,65 (³J), 2,26/5,20 (³J), 2,53/2,65 (²J).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 18,2 (C-6), 28,0 (N³-CH₃), 28,6 (N¹-CH₃), 28,9 (C-5), 81,6 (C-7), 86,9 (C-4a), 125,8 (C-3', -5'), 128,8 (C-4'), 128,9 (C-2', -6'), 138,8 (C-1'), 151,2 (C-2), 156,1 (C-8a), 163,1 (C-4).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 2934 (w, ν CH aliph.), 1698 (s, ν C=O, Imid), 1636 (s, ν C=O, Harnstoff), 1484 (ms, ν C=C, δ CH aliph.), 1208 (m, ν C-O), 1166 (m, ν C-O), 752 (m, δ oop CH arom.).

MS (EI):

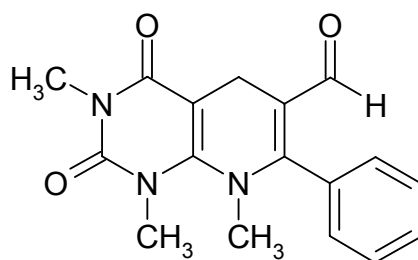
m/z (%) = 272 M^+ (17), 184 (16), 104 $[\text{C}_8\text{H}_8]^+$ (100), 91 (18), 78 (17).

7.13 Synthese 8-substituierter 7-Aryl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyde

Allgemeine Arbeitsvorschrift in Anlehnung an LIEBSCHER, HARTMANN [1979]:

Zu 400 mg (2,5 mmol) Phosphorylchlorid wird unter Rühren und Kühlen 750 mg (10 mmol) *N,N*-Dimethylformamid so zugetropft, dass die Temperatur 15-25 °C beträgt. Diese Mischung wird für 1 h bei RT gerührt. Im Anschluss wird 1 mmol des entsprechenden Ketons **17-20** vorsichtig portionsweise hinzugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig zur Hydrolyse des noch enthaltenen Phosphorylchlorides auf Eiswasser gegeben und mit Natriumhydrogencarbonat alkalisiert. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und aus dem entsprechenden Lösungsmittel umkristallisiert.

7.13.1 1,3,8-Trimethyl-2,4-dioxo-7-phenyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyd (**36a**)



36a

Edukt: 300 mg (1 mmol) **17a**

Ausbeute: 174 mg (56 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 217 °C (Ethanol)

C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ (311,34)	ber.: C 65,58	H 5,50	N 13,50
	gef.: C 65,69	H 5,54	N 13,50

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2,91 (s, 3H, *N*⁸-CH₃), 3,38 (s, 3H, *N*²-CH₃), 3,42 (s, 2H, H-5), 3,50 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 7,42 (m_c, 2H, Ar), 7,55 (m_c, 3H, Ar), 9,34 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 19,0 (C-5), 28,3 (*N*³-CH₃), 34,6 (*N*¹-CH₃), 40,7 (*N*⁸-CH₃), 97,1 (C-4a), 120,4 (C-6), 129,2 (C-2', -6'), 130,6 (C-3', -5'), 131,2 (C-4'), 131,4 (C-1'), 149,2 (C-8a), 152,7 (C-2), 159,9 (C-7), 161,7 (C-4), 190,6 (CHO).

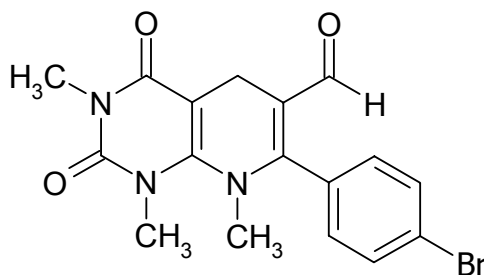
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 2860 (w, ν CH₃), 1698 (s, ν C=O, Aldehyd), 1670 (s, ν C=O, Imid), 1590 (m, ν C=C), 1484 (ms, δ CH aliph.), 1465 (ms, ν C=C), 1398 (m, δ CH aliph.), 746 (m, δ oop CH).

MS (EI):

m/z (%) = 311 M⁺ (71), 310 M⁺-H (27), 296 M⁺-CH₃ (100), 278 M⁺-CH₃-H₂O (18), 239 (33), 118 (23), 77 [C₆H₅]⁺ (35), 44 (50), 43 (25), 42 (20).

7.13.2 7-(4-Bromphenyl)-1,3,8-trimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyd (36b)

**36b**

Edukt: 330 mg (1 mmol) **17b**; mehrmals aus Ethanol umkristallisieren.

Ausbeute: 90 mg (23 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 257-259 °C

C ₁₇ H ₁₆ N ₃ O ₃ Br (390,24)	ber.:	C 52,32	H 4,31	N 10,77
	gef.:	C 52,14	H 4,24	N 10,45

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2,89 (s, 3H, *N*⁸-CH₃), 3,36 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3,39 (s, 2H, H-5), 3,47 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 7,29 (dt, ³*J* = 8,5 Hz, ⁴*J* = 2,2 Hz, 2H, H-2', -6'), 7,66 (dt, ³*J* = 8,5 Hz, ⁴*J* = 2,1 Hz, 2H, H-3', -5'), 9,33 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 19,7 (C-5), 28,9 (*N*³-CH₃), 35,1 (*N*¹-CH₃), 41,4 (*N*⁸-CH₃), 97,9 (C-4a), 121,7 (C-6), 126,4 (C-4'), 131,1 (C-1'), 132,6 (C-2', -6'), 133,2 (C-3', -5'), 149,7 (C-8a), 153,2 (C-2), 159,2 (C-7), 162,3 (C-4), 190,7 (CHO).

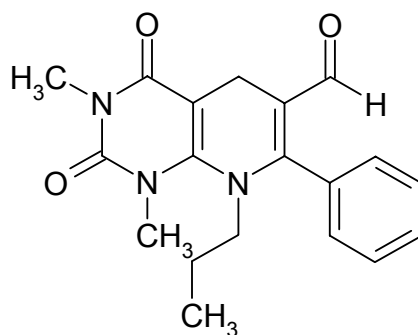
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 1698 (s, ν C=O, Aldehyd), 1662 (s, ν C=O, Imid), 1636 (s, ν C=O, Harnstoff), 1578 (m, ν C=C), 1474 (m, δ CH aliph.), 1096 (m, ν Br-Ar), 830 (m, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 389 M⁺ [⁷⁹Br] (68), 391 M⁺ [⁸¹Br] (67), 377 (18), 376 M⁺-CH₃ [⁸¹Br] (98), 375 (21), 374 M⁺-CH₃ [⁷⁹Br] (100), 210 (32), 196 (18), 66 (22), 42 (27).

7.13.3 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-7-phenyl-8-propyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyd (37a)

**37a**Edukt: 330 mg (1 mmol) **18a**

Ausbeute: 170 mg (50 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 145-146 °C (Ethanol)

$C_{19}H_{21}N_3O_3$ (339,40)

1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 0,78 (t, $^3J = 7,4$ Hz, 3H, H-3''), 1,49 (sext, $^3J = 7,5$ Hz, 2H, H-2''), 3,18 (t, $^3J = 7,7$ Hz, 2H, H-1''), 3,38 (s, 3H, N^3 -CH₃), 3,41 (br s, 2H, H-5), 3,51 (s, 3H, N^1 -CH₃), 7,44 (m_c, 2H, Ar), 7,54 (m_c, 3H, Ar), 9,37 (s, 1H, CHO).

MS (EI):

m/z (%) = 339 M⁺ (22), 296 M⁺-[C₃H₇]⁺ (100), 278 (14), 239 (21), 77 [C₆H₅]⁺ (12), 43 [C₃H₇]⁺ (36), 41 (36).

HRMS:

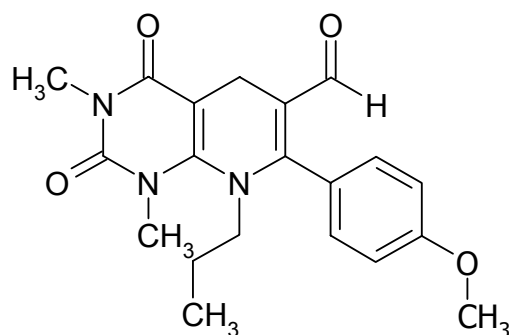
ber.: $C_{19}H_{21}N_3O_3$ 339,15829

gef.: $C_{19}H_{21}N_3O_3$ 339,15835

ber.: $C_{18}^{13}CH_{21}N_3O_3$ 340,16165

gef.: $C_{18}^{13}CH_{21}N_3O_3$ 340,16155

7.13.4 7-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-8-propyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyd (37b)



37b

Edukt: 360 mg (1 mmol) **18b**

Ausbeute: 163 mg (44 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 173 °C (Ethanol)

$C_{20}H_{23}N_3O_4$ (369,42)

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 0,77 (t, $^3J = 7,4$ Hz, 3H, H-3''), 1,47 (sext, $^3J = 7,5$ Hz, 2H, H-2''), 3,20 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 2H, H-1''), 3,38 (br s, 5H, N^3 -CH₃, H-5), 3,51 (s, 3H, N^1 -CH₃), 3,89 (s, 3H, O-CH₃), 7,01 (m_c, 2H, H-3', -5'), 7,36 (m_c, 2H, H-2', -6'), 9,38 (s, 1H, CHO).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 10,9 (C-3''), 18,9 (C-2''), 22,1 (C-5), 28,2 (N^3 -CH₃), 34,3 (N^1 -CH₃), 53,9 (C-1''), 55,5 (O-CH₃), 99,4 (C-4a), 114,5 (C-2', -6'), 121,9 (C-4'), 123,5 (C-6), 132,1 (C-3', -5'), 148,4 (C-8a), 152,7 (C-2), 159,4 (C-7), 161,5 (C-4), 161,9 (C-1'), 190,7 (CHO).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 2970 (w, ν CH aliph.), 1698 (s, ν C=O Aldehyd), 1662 (s, ν C=O Imid), 1640 (s, ν C=O, Harnstoff), 1484 (m, ν C=C), 1454 (m, ν C=C), 1428 (m, δ CH aliph.), 1396 (m, δ CH aliph.), 756 (m, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 369 M^+ (31), 327 (21), 326 $M^+ - C_3H_7$ (100), 308 (39), 269 (12), 184 (7), 134 (7), 66 (6), 43 (24), 42 (13), 41 (25).

HRMS:

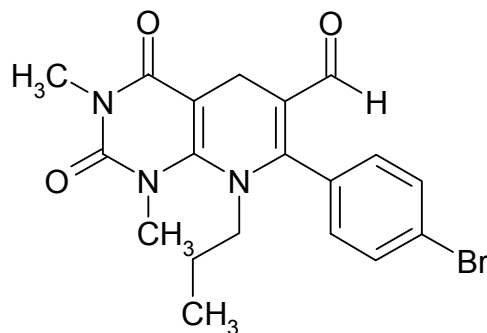
ber.: $C_{20}H_{23}N_3O_4$ 369,16885

gef.: $C_{20}H_{23}N_3O_4$ 369,16823

ber.: $C_{19}^{13}CH_{23}N_3O_4$ 370,17221

gef.: $C_{19}^{13}CH_{23}N_3O_4$ 370,17222

7.13.5 7-(4-Bromphenyl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-8-propyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyd (37c)

**37c**

Edukt: 820 mg (2 mmol) **18c**

Ausbeute: 280 mg (33 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 171 °C (Ethanol)

C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₃ Br (418,29)	ber.:	C 54,56	H 4,82	N 10,05
	gef.:	C 55,00	H 5,01	N 10,09

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 0,78 (t, ³J = 7,4 Hz, 3H, H-3''), 1,47 (sext, ³J = 7,5 Hz, 2H, H-2''), 3,16 (t, ³J = 7,6 Hz, 2H, H-1''), 3,37 (br s, 5H, N³-CH₃, H-5), 3,49 (s, 3H, N¹-CH₃), 7,30 (dt, ³J = 8,4 Hz, ⁴J = 2,1 Hz, 2H, H-2', -6'), 7,65 (dt, ³J = 8,4 Hz, ⁴J = 2,1 Hz, 2H, H-3', -5'), 9,36 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 11,0 (C-3''), 19,1 (C-2''), 22,2 (C-5), 28,3 (N³-CH₃), 34,3 (N¹-CH₃), 53,8 (C-1''), 99,2 (C-4a), 123,3 (C-6), 125,8 (C-4'), 132,0 (C-2', -6'), 132,5 (C-1', -3', -5'), 148,3 (C-8a), 152,7 (C-2), 157,9 (C-7), 161,5 (C-4), 190,1 (CHO).

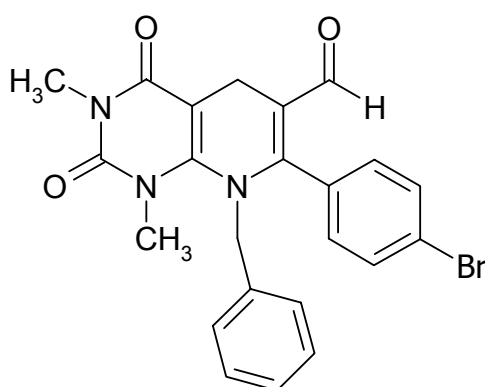
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 2962 (w, ν CH aliph.), 2863 (w, ν CH aliph.), 1704 (s, ν C=O Aldehyd), 1654 (s, ν C=O Imid), 1636 (s, ν C=O, Harnstoff), 1600 (w, ν C=C), 1486 (m, ν C=C), 1430 (m, δ CH aliph.), 746 (m, δ oop CH arom.), 710 (m, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 417 M⁺ [⁷⁹Br] (29), 419 M⁺ [⁸¹Br] (30), 376 M⁺-C₃H₇ [⁸¹Br] (100), 374 M⁺-C₃H₇ [⁷⁹Br] (96), 295 (62), 294 (24), 210 (24), 153 (15), 43 [C₃H₇]⁺ (43), 41 (40).

7.13.6 8-Benzyl-7-(4-bromophenyl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyd (38c)

**38c**

Edukt: 100 mg (0,2 mmol) **19c**

Ausbeute: 70 mg (75 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 217-219 °C (Ethanol)

C₂₃H₂₀N₃O₃Br (466,34)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3,10 (s, 2H, H-5), 3,39 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3,64 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 4,56 (s, 2H, CH₂), 6,88 (m_c, 2H, H-2'', -6''), 7,18 (d, 2H, H-2', -6'), 7,26 (m_c, 3H, H-3'', -4'', -5''), 7,65 (d, 2H, H-3', -5'), 9,30 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 18,9 (C-5), 28,3 (*N*³-CH₃), 34,4 (*N*¹-CH₃), 55,7 (CH₂), 99,8 (C-4a), 124,3 (C-6), 125,9 (C-4'), 127,9 (C-2'', -6''), 129,0 (überlappend, C-2', -6', -3'', -5''), 130,5 (C-1'), 132,4 (überlappend, C-3', -5', -4''), 134,9 (C-1''), 148,4 (C-8a), 152,6 (C-2), 157,5 (C-7), 161,4 (C-4), 190,1 (CHO).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 2836 (w, ν CH aliph.), 1700 (s, ν C=O, Aldehyd), 1658 (s, ν C=O, Imid), 1580 (m, δ NH, ν C=C), 1490 (m, ν C=C), 1454 (m, δ CH aliph.), 1398 (m, δ CH aliph.), 744 (m, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 331 (9), 196 (41), 182 (65), 169 (100), 135 (18), 125 (23), 77 [C_6H_5]⁺ (13), 71 (30), 68 (13).

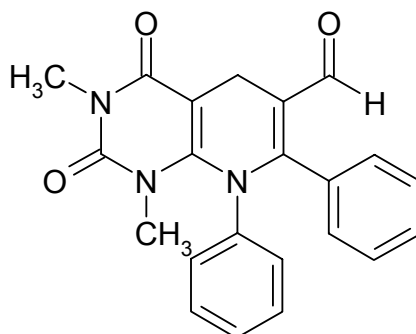
HRMS:

Molekülpeak hat für die hochauflösende Massenspektrometrie eine zu geringe Intensität.

gef.: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3^{79}\text{Br}$ 465,06879

gef.: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3^{81}\text{Br}$ 467,06674

7.13.7 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-7,8-diphenyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyd (39a)

**39a**

Edukt: 730 mg (2 mmol) **20a**

Ausbeute: 450 mg (60 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 249-250 °C (Ethanol)

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (373,42)	ber.:	C 70,76	H 5,13	N 11,25
	gef.:	C 70,56	H 5,26	N 11,54

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3,06 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3,40 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 3,56 (s, 2H, H-5), 6,85 (m_c, 2H, H-2'', -6''), 7,17 (m_c, 3H, H-3'', -4'', -5''), 7,25 (m_c, 2H, H-3', -5'), 7,39 (m_c, 2H, H-2', -6'), 7,47 (m_c, 1H, H-4'), 9,25 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 19,8 (C-5), 29,1 (*N*³-CH₃), 33,9 (*N*¹-CH₃), 99,3 (C-4a), 122,9 (C-6), 128,5 (C-2'', -6''), 128,7 (C-4''), 129,2 (C-2', -6'), 130,2 (C-3', -5'), 131,1 (C-4'), 131,7 (C-3'', -5''), 133,2 (C-1'), 143,2 (C-1''), 148,9 (C-8a), 152,8 (C-2), 159,9 (C-7), 162,5 (C-4), 192,0 (CHO).

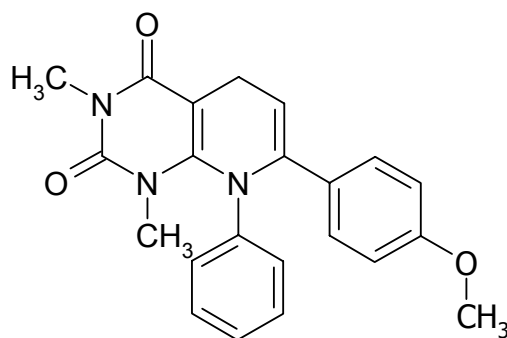
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 1698 (s, ν C=O Aldehyd), 1654 (s, ν C=O Imid), 1642 (s, ν C=O, Harnstoff), 1598 (ms, δ NH, ν C=C), 1478 (m, ν C=C), 1426 (m, δ CH aliph.), 1364 (m, δ CH aliph.), 718 (m, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 373 M⁺ (87), 372 M⁺-H (52), 296 M⁺-C₆H₅ (83), 287 (11), 278 (13), 77 [C₆H₅]⁺ (100), 57 (42), 51 [C₄H₃]⁺ (41), 44 (37), 43 (43).

7.14 7-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-7-phenyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]-pyrimidin (43)

**43**

Edukt: 300 mg (0,75 mmol) **20b**

Ausbeute: 28 mg (10 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 249-250 °C (Toluol)

$C_{22}H_{21}N_3O_3$ (375,43)	ber.:	C 70,38	H 5,64	N 11,19
	gef.:	C 69,46	H 5,73	N 10,81

1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3,21 (s, 3H, N^3 -CH₃), 3,33 (d, 3J = 4,4 Hz, 2H, H-5), 3,41 (s, 3H, N^1 -CH₃), 3,83 (s, 3H, O-CH₃), 5,60 (t, 3J = 4,4 Hz, 1H, H-6), 6,87 (dt, 3J = 8,8 Hz, 4J = 2,3 Hz, 2H, H-2'', -6''), 6,96 (m_c, 2H, H-3', -5'), 7,14 (m_c, 3H, H-3'', -4'', -5''), 7,34 (dt, 3J = 8,8 Hz, 4J = 2,4 Hz, 2H, H-2', -6').

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 22,3 (C-5), 29,0 (N^3 -CH₃), 32,7 (N^1 -CH₃), 56,0 (O-CH₃), 101,2 (C-4a), 122,9 (C-6), 128,5 (C-2'', -6''), 128,7 (C-4''), 129,2 (C-2', -6'), 130,2 (C-3', -5'), 131,1 (-4'), 131,7 (C-3'', -5''), 133,2 (C-1'), 143,2 (C-1''), 151,6 (C-8a), 153,0 (C-2), 160,5 (C-7), 163,0 (C-4).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 1696 (s, ν C=O, Aldehyd), 1662 (s, ν C=O, Imid), 1644 (s, ν C=O, Harnstoff), 1512 (m, ν C=C), 1478 (m, δ CH aliph.), 1238 (m, ν C-O), 852 (m, δ oop CH arom.), 754 (m, δ oop CH arom.).

MS (EI):

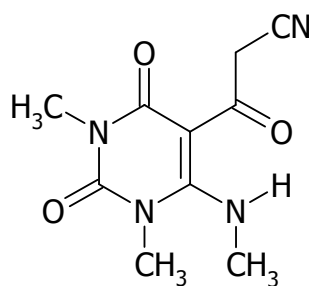
m/z (%) = 375 M⁺ (97), 376 M⁺ [¹³C] (25), 374 M⁺-H(69), 360 M⁺-CH₃ (10), 299 (19), 298 M⁺-[C₆H₅] (100), 268 (9), 77 [C₆H₅]⁺ (40), 51 (18).

7.15 Synthese 6-substituierter 3-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-3-oxopropionitrile

Allgemeine Arbeitsvorschrift in Anlehnung an LANGHEIN [1998]:

Der Reaktionsansatz aus 1,7 g (20 mmol) Cyanessigsäure, 20 g (196 mmol) Acetanhydrid und 20 mmol des entsprechenden 6-substituierten 1,3-Dimethyluracils **1** wird auf dem Ölbad langsam auf 100 °C erhitzt und für 5 min bei dieser Temperatur gehalten. Die nach dem Abkühlen ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Eisessig nachgespült und aus Ethanol umkristallisiert.

7.15.1 3-(1,3-Dimethyl-6-methylamino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-3-oxopropionitril (**44a**)



44a

Edukt: 3,5 g (20 mmol) **1b**

Ausbeute: 2,1 g (44 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 105 °C

Lit.: 115-116 °C (Eisessig) [SMIRNOVA *ET AL.*, 1990]

$C_{10}H_{12}N_4O_3$ (236,23)	ber.:	C 50,84	H 5,12	N 23,72
	gef.:	C 50,70	H 5,14	N 23,64

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3,20 (d, $^3J = 5,3$ Hz, 3H, NH- CH_3), 3,31 (s, 3H, N^3 - CH_3), 3,55 (s, 3H, N^1 - CH_3), 4,27 (s, 2H, CH_2), 11,51 (br s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 28,2 (N^3 -CH₃), 33,7 (CH₂), 33,8 (N^1 -CH₃), 36,4 (NH-CH₃), 93,0 (C-5), 115,4 (-CN), 151,0 (C-2), 161,6 (C-4), 162,8 (C-6), 187,2 (CO-CH₂).

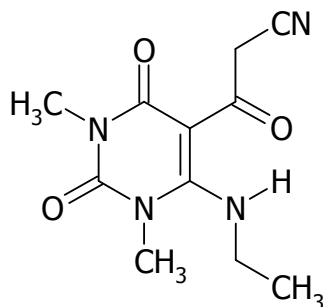
IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3564 (m, ν NH), 2940 (m, ν CH aliph.), 2262 (w, ν CN), 1716 (s, ν C=O, Imid), 1644 (s, ν C=O, Harnstoff), 1612 (s, δ NH), 1358 (s, δ CH aliph.).

MS (EI):

m/z (%) = 236 M^+ (8), 197 (10), 196 M^+ -[CH₂CN] (100), 110 (29), 82 (71), 71 (67), 55 (10), 44 (11), 42 (17), 40 [CH₂-CN]⁺ (9).

7.15.2 3-(6-Ethylamino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-3-oxopropionitril (44b)

**44b**

Edukt: 3,7 g (20 mmol) **1c**

Ausbeute: 4,0 g (80 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 145 °C

Lit.: 146-147 °C (Aceton) [SMIRNOVA *ET AL.*, 1990]

C₁₁H₁₄N₄O₃ (250,26)

 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1,24 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 3H, H-2'), 3,14 (s, 3H, N^3 -CH₃), 3,41 (s, 3H, N^1 -CH₃), 3,56 (m_c, 2H, H-1'), 4,37 (s, 2H, CH₂-CN), 11,04 (br s, 1H, NH).

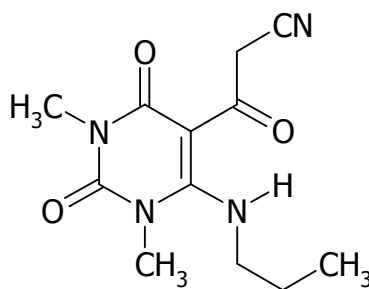
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 15,4$ (C-2'), $27,7$ (*N*³-CH₃), $33,1$ (*N*¹-CH₃), $35,9$ (CH₂-CN), $41,8$ (C-1'), $92,1$ (C-5), $116,4$ (CN), $150,6$ (C-2), $160,8$ (C-4), $161,3$ (C-6), $186,6$ (CO-CH₂).

IR (KBr):

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3566$ (w, ν NH), 2964 (w, ν CH aliphatic), 2952 (w, ν CH aliphatic), 2258 (w, ν CN), 1716 (s, ν C=O, Imid), 1648 (s, ν C=O, Harnstoff), 1612 (s, δ NH, ν C=C), 1522 (s, ν C=C), 1456 (ms, δ CH aliphatic.), 1350 (ms, δ CH aliphatic.).

7.15.3 3-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-6-propylamino-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-3-oxopropionitril (44c)

**44c**

Edukt: 4,0 g (20 mmol) **1d**

Ausbeute: 4,2 g (79 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 178 °C

C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₃ (264,28)	ber.:	C 54,54	H 6,10	N 21,20
	gef.:	C 54,76	H 6,44	N 21,13

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 1,04$ (t, $^3J = 7,4$ Hz, 3H, H-3'), $1,76$ (sext, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, H-2'), $3,31$ (s, 3H, *N*³-CH₃), $3,46$ (dt, $^3J_{\text{H-1'/H-2'}} = 6,8$ Hz, $^3J_{\text{H-1'/NH}} = 1,7$ Hz, 2H, H-1'), $3,52$ (s, 3H, *N*¹-CH₃), $4,28$ (s, 2H, CH₂-CN), $11,43$ (br s, 1H, NH).

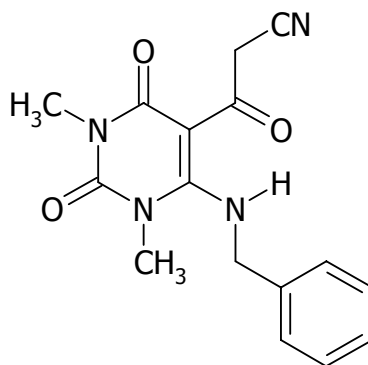
^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 10,9 (C-3'), 23,1 (C-2'), 27,6 ($N^3\text{-CH}_3$), 33,1 ($\text{CH}_2\text{-CN}$), 36,1 ($N^1\text{-CH}_3$), 48,5 (C-1'), 92,1 (C-5), 116,4 (CN), 150,6 (C-2), 161,2 (C-4), 161,3 (C-6), 186,6 (CO-CH_2).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 2958 (m, ν CH aliph.), 2256 (w, ν CN), 1716 (s, ν C=O, Imid), 1648 (s, ν C=O, Harnstoff), 1612 (s, δ NH, ν C=C), 1522 (s, ν C=C), 1460 (ms, δ CH aliph.), 1356 (ms, δ CH aliph.).

7.15.4 3-(6-Benzylamino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-3-oxopropionitril (44d)

**44d**

Edukt: 4,9 g (20 mmol) **1f**

Ausbeute: 5,1 g (82 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 172 °C

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ (312,33)	ber.:	C 61,53	H 5,16	N 17,94
	gef.:	C 61,41	H 5,39	N 17,96

 ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3,31 (s, 3H, $N^3\text{-CH}_3$), 3,53 (s, 3H, $N^1\text{-CH}_3$), 4,27 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-CN}$), 4,66 (d, $^3J = 5,8$ Hz, 2H, NH-CH_2), 7,27 (m_c , 2H, Ar), 7,38 (m_c , 3H, Ar), 11,81 (br s, 1H, NH).

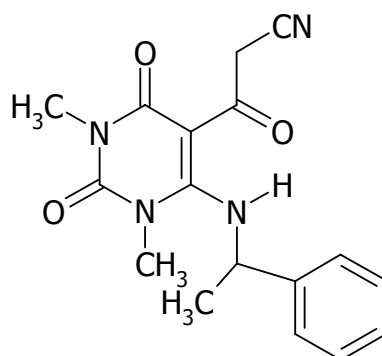
^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 28,2 (*N*³-CH₃), 33,8 (CH₂-CN), 36,7 (*N*¹-CH₃), 50,8 (CH₂-Ar), 93,3 (C-5), 115,3 (CN), 127,0 (C-4'), 128,7 (C-2', -6'), 129,4 (C-3', -5'), 135,6 (C-1'), 150,9 (C-2), 161,6 (C-4), 162,1 (C-6), 187,3 (CO-CH₂).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 2946 (w, ν CH aliph.), 2254 (w, ν CN), 1708 (s, ν C=O, Imid), 1644 (s, ν C=O, Harnstoff), 1612 (s, ν C=C), 1518 (s, δ NH, ν C=C), 1456 (s, ν C=C), 1370 (ms, δ CH aliph.), 754 (ms, δ oop CH arom.).

7.15.5 3-[1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-6-(1-phenylethylamino)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl]-3-oxopropionitril (44e)

**44e**

Edukt: 5,2 g (20 mmol) **1g**

Ausbeute: 3,1 g (48 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 127 °C

C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ (326,36)	ber.: C 62,57	H 5,56	N 17,17
	gef.: C 62,49	H 5,83	N 17,23

 ^1H -NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1,54 (d, 3H, 3J = 6,5 Hz, CH(Ar)-CH₃), 3,11 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3,32 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 4,44 (s, 2H, austauschend, CH₂-CN), 5,21 (quint, 3J = 6,9 Hz, 1H, CH(Ar)), 7,36 (m_c, 5H, Ar-H), 11,65 (d, 3J = 8,0 Hz, 1H, austauschend, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 25,5$ (CH(Ar)-CH₃), $27,7$ (*N*³-CH₃), $33,4$ (*N*¹-CH₃), $36,2$ (CH₂-CN), $55,8$ (CH(Ar)-CH₃), $93,1$ (C-5), $116,4$ (CN), $125,4$ (C-2', -6'), $127,6$ (C-4'), $128,9$ (C-3', -5'), $142,9$ (C-1'), $150,2$ (C-2), $160,8$ (C-4), $161,2$ (C-6), $187,5$ (CO-CH₂).

IR (KBr):

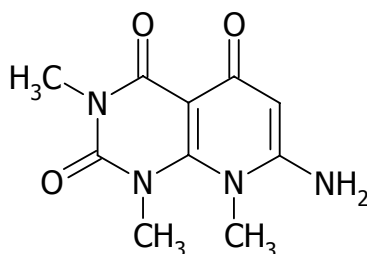
$\nu/\text{cm}^{-1} = 2976$ (m, ν CH aliph.), 2252 (w, ν CN), 1708 (s, ν C=O, Imid), 1654 (s, ν C=O, Harnstoff), 1606 (s, δ NH, ν C=C), 1504 (s, ν C=C), 1444 (ms, δ CH aliph.), 782 (ms, δ oop CH arom.).

7.16 Synthese 8-substituierter 7-Amino-1,3-dimethyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,5-trione

Allgemeine Synthesevorschrift in Anlehnung an SMIRNOVA ET AL. [1990]:

Zur Lösung von 1,15 g (50 mmol) Natrium in 50 ml Ethanol werden unter Rühren 25 mmol des entsprechenden 6-substituierten 3-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-3-oxopropionitrils **44** gegeben und für 1 h unter Rückfluss gekocht. Der auf RT abgekühlte Reaktionsansatz wird mit etwa 200 ml 3 %iger Essigsäure neutralisiert. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

7.16.1 7-Amino-1,3,8-trimethyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,5-trion (45a)

**45a**

Edukt: 5,9 g (25 mmol) **44a**

Ausbeute: 1,0 g (17 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 268 °C

Lit.: 268-269 °C [SMIRNOVA *ET AL.*, 1990]

C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₃ (236,23)	ber.:	C 50,84	H 5,12	N 23,72
	gef.:	C 50,33	H 5,13	N 23,43

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 3,10$ (s, 3H, *N*⁸-CH₃), $3,22$ (s, 3H, *N*³-CH₃), $3,40$ (s, 3H, *N*¹-CH₃), $5,19$ (s, 1H, H-6), $6,41$ (br s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 27,2$ (*N*³-CH₃), $38,1$ (*N*¹-CH₃), $40,1$ (*N*⁸-CH₃), $93,5$ (C-6), $100,8$ (C-4a), $151,9$ (C-2), $154,6$ (C-5), $154,7$ (C-4), $158,5$ (C-8a), $173,8$ (C-7).

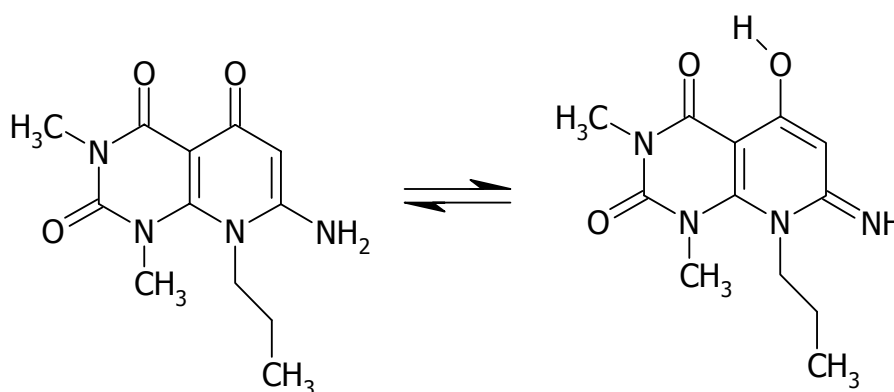
IR (KBr):

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3409$ (s, ν NH), 3207 (m, ν NH), 1684 (s, ν C=O), 1653 (s, ν C=O), 1607 (m, ν C=C, δ NH₂), 1556 (m, ν C=N), 1498 (ms, ν C=C), 1463 (ms, ν C=C), 1370 (m, δ CH aliph.), 790 (m, δ oop CH aromat.), 754 (m, δ oop CH aromat.).

MS (EI):

m/z (%) = 236 M⁺ (100), 208 M⁺-CO (49), 207 (50), 164 (29), 152 (20), 124 (23), 82 (75), 71 (40), 42 (63).

7.16.2 7-Amino-1,3-dimethyl-8-propyl-1,2,3,4,7,8-hexahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,5-trion (45b)

**45b**

Edukt: 1 g (3,9 mmol) Verbindung **44c**

Ausbeute: 250 mg (24 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 192 °C

C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₃ (264,29)	ber.:	C 54,54	H 6,10	N 21,20
	gef.:	C 54,15	H 6,30	N 21,10

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 0,78 (t, ³J = 7,4 Hz, 3H, H-3'), 1,64 (sext, 2H, ³J = 7,1 Hz, H-2'), 3,25 (s, 3H, N³-CH₃), 3,44 (s, 3H, N¹-CH₃), 3,90 (t, ³J = 7,0 Hz, 2H, H-1'), 5,40 (s, 1H, H-6), 6,37 (br s, 2H, NH₂).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1,00 (t, ³J = 7,4 Hz, 3H, H-3'), 1,66 (sext, ³J = 7,3 Hz, 2H, H-2'), 3,28 (br q, ³J = 6,6 Hz, 2H, C-1'), 3,39 (s, 3H, N³-CH₃), 3,56 (s, 3H, N¹-CH₃), 5,06 (br s, 1H, langsam austauschend, NH), 5,62 (s, 1H, H-6), 12,04 (s, 1H, langsam austauschend, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 11,5 (C-3'), 22,6 (C-2'), 27,3 (N³-CH₃), 29,4 (N¹-CH₃), 43,8 (C-1'), 86,4 (C-6), 118,9 (C-4a), 151,4 (C-2), 152,3 (C-8a), 161,9 (C-4), 165,0 (C-7), 168,2 (C-5).

IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 3374 (s, ν NH), 2928 (m, ν CH aliph.), 1678 (s, ν C=O, Imid), 1662 (s, ν C=O, Harnstoff), 1592 (s, ν C=C), 1436 (ms, δ CH aliph.), 1042 (ms, ν C-O).

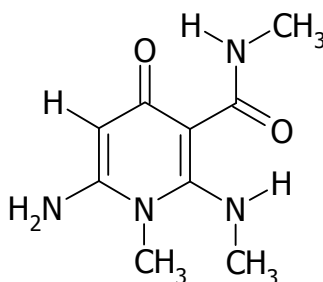
MS (EI):

m/z (%) = 264 M⁺ (3), 249 M⁺-CH₃ (5), 235 M⁺-C₂H₅ (5), 222 M⁺-C₃H₆ (100), 193 (20), 194 (25), 193 (20), 110 (28), 82 (16), 68 (18), 42 C₃H₆⁺ (13).

7.17 Synthese 2-substituierter 6-Amino-1-methyl-3-(*N*-methylcarbamoyl)-1,4-dihydro-4-pyridone

Aus 230 mg (10 mmol) Natrium und Ethanol q.s. wird, ggf. unter leichtem Erwärmen, eine frische Natriumethanolat-Lösung hergestellt. In die klare Lösung werden 5 mmol des entsprechend 6-substituierten 3-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-3-oxopropionitrils **44** gegeben und der Ansatz für 4 h unter Rückfluss gekocht. Das Ethanol wird abrotiert und der Rückstand mit Eiswasser hydrolysiert. Eine weitere Umkristallisation erfolgt nicht.

7.17.1 6-Amino-1-methyl-2-methylamino-3-(*N*-methylcarbamoyl)-1,4-dihydro-4-pyridon (**46a**)



46a

Edukt: 850 mg (5 mmol) **44b**

Ausbeute: 25 mg (2 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 275-276 °C (unter Zersetzung)

C₉H₁₄N₄O₂ (210,24)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 2,71 (d, ³J = 4,4 Hz, 3H, 2-NH-CH₃), 2,80 (d, ³J = 4,3 Hz, 3H, CO-NH-CH₃), 3,41 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 5,52 (s, 1H, H-5), 6,92 (s, 2H, austauschend, 6-NH₂), 9,14 (br s, 1H, austauschend, NH), 9,93 (br s, 1H, austauschend, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 25,4 (CO-NH-CH₃), 32,6 (2-NH-CH₃), 36,0 (*N*¹-CH₃), 88,4 (C-5), 96,7 (C-3), 153,6 (C-6), 158,1 (C-2), 167,1 (3-CO), 171,7 (C-4).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3346 (ms, ν NH), 1690 (ms, ν C=O), 1647 (ms, ν C=O), 1560 (s, ν C=C, δ NH), 1416 (w, ν C=C), 830 (w, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 210 M^+ (45), 179 $M^+ - \text{NH}_2\text{CH}_3$ (82), 164 (20), 152 (11), 139 (11), 138 (25), 124 (57), 99 (42), 82 (100), 67 (31), 42 (41).

HRMS:

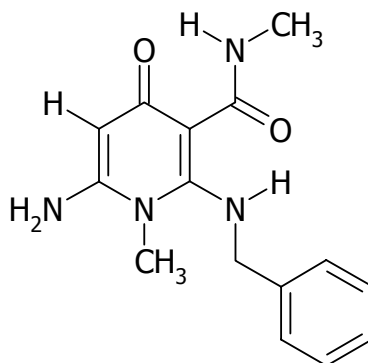
ber.: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ 210,11168

gef.: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ 210,11167

ber.: $\text{C}_8^{13}\text{CH}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ 211,11504

gef.: $\text{C}_8^{13}\text{CH}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ 211,11489

7.17.2 6-Amino-2-benzylamino-1-methyl-3-(*N*-methyl-carbamoyl)-1,4-dihydro-4-pyridon (46b)



46b

Edukt: 1,2 g (5 mmol) **44f**

Ausbeute: 100 mg (7 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 259 °C

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ (286,34)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 2,69 (d, $^3J = 4,6$ Hz, 3H, NH-CH $_3$), 3,46 (s, 3H, N^1 -CH $_3$), 4,24 (d, $^3J = 6,4$ Hz, 2H, CH $_2$), 5,25 (s, 1H, langsam austauschend, H-5), 6,33 (s, 2H, austauschend, NH $_2$), 7,32 (m $_c$, 5H, H-Ar), 10,57 (t, $^3J = 6,4$ Hz, 1H, austauschend, NH-CH $_2$), 11,59 (br q, $^3J = 4,4$ Hz, 1H, austauschend, NH-CH $_3$).

 $^1\text{H}, ^1\text{H-LR-COSY}$ (DMSO- d_6):

Kreuzsignale: 2,69/11,59 (3J), 3,46/5,25 (5J), 4,24/7,23 (4J , 5J), 4,24/10,57 (3J).

 $^1\text{H}, ^1\text{H-NOESY}$ (DMSO- d_6):

Kreuzsignale: 2,69/11,59, 3,46/4,24, 3,46/7,32, 4,24/7,32, 4,24/10,57, 5,25/6,33, 7,32/10,57.

 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 24,9 (NH-CH $_3$), 36,5 (N^1 -CH $_3$), 50,1 (CH $_2$), 91,9 (C-5), 98,6 (C-3), 127,3 (C-4'), 127,5 (C-2', -6'), 128,5 (C-3', -5'), 138,4 (C-1'), 152,7 (C-6), 160,2 (C-2), 169,4 (3-CO), 177,0 (C-4).

 $^{13}\text{C}, ^1\text{H-COSY}$ (DMSO- d_6):

Kreuzsignale: 24,9/2,69, 36,5/3,46, 50,1/4,24, 91,9/5,25, 127,3/7,32, 127,5/7,32, 128,5/7,32.

 $^{13}\text{C}, ^1\text{H-COLOC}$ (DMSO- d_6):

Kreuzsignale: 36,5/3,46 (1J), 50,1/4,24 (1J), 91,9/5,25 (1J), 98,6/5,25 (3J), 127,3/4,24 (3J), 127,3/7,32, 127,5/7,32, 128,5/7,32, 138,4/4,24 (2J), 138,4/7,32, 152,7/3,46 (3J), 160,2/3,46 (3J), 160,2/4,24 (3J), 169,4/2,69 (3J), 177,0/5,25 (2J).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3342 (ms, ν NH), 3178 (s, ν NH), 1675 (ms, ν C=O), 1632 (ν C=O), 1516 (ν C=C, δ NH), 1431 (ν C=C), 830 (δ oop CH arom.).

MS (ESI):

m/z = 287 [M+H] $^+$, 309 [M+Na] $^+$, 353 [M+2Na] $^+$.

MS (EI):

m/z (%) = 286 M $^+$ (37), 271 M $^+$ -CH $_3$ (71), 240 (82), 124 (86), 91 [C $_7\text{H}_7$] $^+$ (100), 82 (27), 57 (12).

HRMS:ber.: $C_{15}H_{18}N_4O_2$ 286,14297gef.: $C_{15}H_{18}N_4O_2$ 286,14292ber.: $C_{14}^{13}CH_{18}N_4O_2$ 287,14633gef.: $C_{14}^{13}CH_{18}N_4O_2$ 287,14631

7.18 Synthese 8-substituierter 6-Carbethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]-pyrimidin-2,4,7-trione

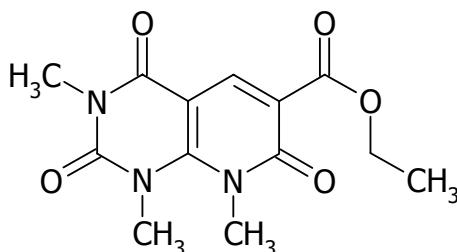
Allgemeine Synthesevorschrift abgewandelt nach ITOH *ET AL.* [1987]:

Ein Gemisch von 5 mmol des entsprechenden 6-substituierten 1,3-Dimethyluracils **1** und 6,5 g (30 mmol) Diethylethoxymethylenmalonat (EMME) werden für 8 h bei 200-230 °C gekocht.

51a: Über Nacht fällt ein Niederschlag aus, der abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wird. Nach dem Trocknen erfolgt eine mehrmalige Umkristallisation aus Methanol.

51b: Der Überschuss an EMME wird im Feinvakuum entfernt. Nach Abkühlen werden 30 ml Diethylether zugesetzt und diese Mischung kräftig durchgerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Eine weitere Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol 20:0,8). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der erhaltene Niederschlag aus Isopropanol umkristallisiert.

7.18.1 6-Carboethoxy-1,3,8-trimethyl-1,2,3,4,5,8-hexahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion (51a)



51a

Edukt: 3,5 g (20 mmol) **1b**

Ausbeute: 2,1 g (36 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 224 °C

Lit.: 223-226 °C [ITO *ET AL.*, 1987]

C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₅ (293,28)	ber.: C 53,24	H 5,16	N 14,33
	gef.: C 53,12	H 5,52	N 14,76

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1,37 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 3H, -CH₂-CH₃), 3,41 (s, 3H, N³-CH₃), 3,61 (s, 3H, N¹-CH₃), 3,64 (s, 3H, N⁸-CH₃), 4,35 (q, $^3J = 7,1$ Hz, 2H, CH₂), 8,74 (s, 1H, H-5).

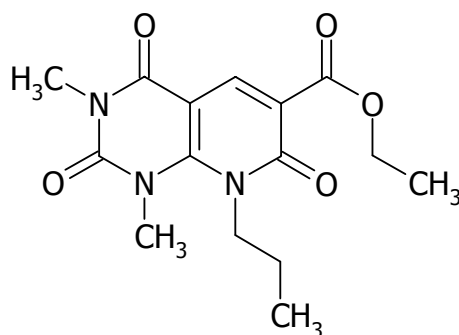
IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 2980 (w, ν CH aliph.), 1740 (s, ν C=O Ester), 1728 (s, ν C=O, Imid), 1710 (s, ν C=O, Imid), 1666 (s, ν C=O, Harnstoff), 1608 (ms, ν C=C), 1498 (ms, ν C=C), 1356 (s, δ CH aliph.).

MS (EI):

m/z (%) = 293 M⁺ (53), 248 (74), 222 (13), 221 (100), 191 (44), 136 (17), 107 (15), 66 (53), 53 (29), 42 (14).

7.18.2 6-Carboethoxy-1,3-dimethyl-8-propyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion (51b)



51b

Edukt: 1,0 g (5 mmol) **1d**

Ausbeute: 200 mg (10 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 159-160 °C

C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₅ (321,34)	ber.:	C 56,07	H 5,96	N 13,08
	gef.:	C 56,07	H 5,97	N 12,98

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 0,90 (t, ³J = 7,1 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃), 1,32 (t, ³J = 7,4 Hz, 3H, H-3'), 1,84 (sext, ³J = 7,4 Hz, 2H, H-2'), 3,40 (s, 3H, N³-CH₃), 3,60 (s, 3H, N¹-CH₃), 4,14 (t, ³J = 7,4 Hz, 2H, H-1'), 4,35 (q, ³J = 7,1 Hz, 2H, O-CH₂-CH₃), 8,75 (s, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 11,2 (C-3'), 14,3 (-O-CH₂-CH₃), 21,8 (C-2'), 28,5 (N³-CH₃), 38,9 (N¹-CH₃), 50,6 (C-1'), 61,2 (-O-CH₂-CH₃), 97,5 (C-4a), 115,0 (C-6), 141,9 (C-8a), 152,2 (C-2), 153,3 (C-5), 159,2 (C-7), 160,7 (C-4), 163,4 (CO).

IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 2980 (w, ν CH aliph.), 1730 (s, ν C=O, Ester), 1708 (s, ν C=O, Imid), 1684 (s, ν C=O, Imid), 1666 (s, ν C=O, Harnstoff), 1614 (ms, ν C=C), 1498 (ms, ν C=C), 1368 (s, δ CH aliph.), 1208 (m, ν C-O).

MS (EI):

m/z (%) = 321 M⁺ (15), 279 (54), 234 (52), 233 (100), 207 (20), 205 (40), 177 (21), 148 (13), 66 (17), 43 [C₃H₇]⁺ (23), 41 (26).

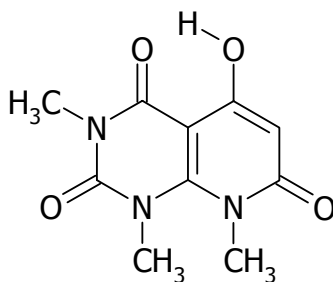
7.19 Synthese 6-, 8-disubstituierter 5-Hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trione

7.19.1 8-Substituierte 5-Hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trione

Allgemeine Synthesevorschrift in Anlehnung an KHATTAB *ET AL.* [1996]:

Eine Mischung aus 10 mmol des entsprechend 6-substituierten 1,3-Dimethyluracils **1** und 2,4 g (15 mmol) Malonsäurediethylester wird für 2 h in 5 ml Diphenylether bei 220-250 °C unter Verwendung eines Luftkühlers gekocht. Nach Abkühlen werden 50 ml Petrolether zugesetzt, der erhaltenen Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Petrolether gewaschen und getrocknet. Im Anschluss wird der Niederschlag mit Ethanol 10 min aufgekocht, heiß filtriert, mit Ethanol gewaschen und im entsprechenden Lösungsmittel umkristallisiert.

7.19.1.1 5-Hydroxy-1,3,8-trimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion (**52a**)



52a

Edukt: 1,69 g (10 mmol) **1b**

Ausbeute: 300 mg (12 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 219 °C (Acetonitril)

Lit.: 220,5-222 °C (Acetonitril) [SCARBOROUGH, 1964],
219-221 °C (DMF/Ethanol) [KHATTAB *ET AL.*, 1996]

C₁₀H₁₁N₃O₄ (237,22)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 3,33$ (s, 3H, *N*³-CH₃), $3,44$ (s, 3H, *N*¹-CH₃), $3,48$ (s, 3H, *N*⁸-CH₃), $5,50$ (s, 1H, H-6), $12,19$ (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 27,5$ (*N*³-CH₃), $36,3$ (*N*⁸-CH₃), $39,1$ (*N*¹-CH₃), $88,9$ (C-4a), $92,2$ (C-6), $151,3$ (C-2), $153,0$ (C-8a), $163,3$ (C-7), $164,2$ (C-4), $165,0$ (C-5).

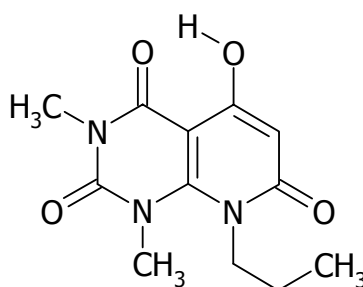
IR (KBr):

$\nu/\text{cm}^{-1} = 1733$ (s, ν C=O), 1682 (s, ν C=O, Imid), 1668 (s, ν C=O, Amid), 1576 (s, ν C=N), 1506 (s, ν C=C), 1478 (m, δ CH aliph.), 1326 (m, δ CH aliph.), 1234 (m, ν C-O).

MS (EI):

m/z (%) = 237 M⁺ (100), 209 M⁺ - CO (41), 208 (15), 152 (75), 124 (23), 82 (70), 71 (48), 69 (51), 55 (18), 42 (44).

7.19.1.2 5-Hydroxy-1,3-dimethyl-8-propyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion (52b)

**52b**

Edukt: 2,0 g (10 mmol) **1d**

Ausbeute: 110 mg (6 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 151-153 °C (Ethanol)

C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₄ (265,27)	ber.: C 54,33	H 5,70	N 15,84
	gef.: C 54,23	H 5,73	N 15,70

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 0,87 (t, ³J = 7,4 Hz, 3H, H-3'), 1,76 (sext, ³J = 7,4 Hz, 2H, H-2'), 3,40 (s, 3H, N³-CH₃), 3,58 (s, 3H, N¹-CH₃), 4,13 (t, ³J = 7,3 Hz, 2H, H-1'), 5,72 (s, 1H, H-6), 11,96 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

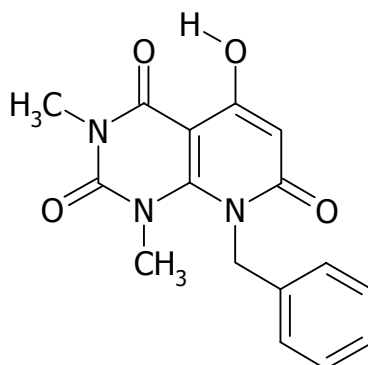
δ /ppm (TMS) = 11,2 (C-3'), 22,0 (C-2'), 28,0 (N³-CH₃), 39,4 (N¹-CH₃), 49,7 (C-1'), 90,4 (C-4a), 94,8 (C-6), 151,5 (C-2), 152,2 (C-8a), 164,1 (C-7), 164,5 (C-4), 165,4 (C-5).

IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3039 (w, ν OH), 3005 (w, ν CH aromat.), 2962 (w, ν CH aliph.), 2722 (w, ν OH), 1700 (s, ν C=O, Imid), 1684 (s, ν C=O, Imid), 1653 (s, ν C=O, Harnstoff), 1506 (ms, ν C=C), 1472 (s, δ CH aliph.), 1331 (s, δ OH), 1237 (m, ν C-O).

MS (EI):

m/z (%) = 265 M⁺ (8), 223 M⁺-C₃H₆ (100), 195 (30), 128 (27), 111 (19), 82 (24), 69 (50), 57 (26), 55 (20), 43 [C₃H₇]⁺ (35), 41 (36).

7.19.1.3 8-Benzyl-5-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion (52c)**52c**

Edukt: 490 mg (2 mmol) **1f**

Ausbeute: 157 mg (25 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 255 °C (Ethanol)
 Lit.: 254-256 °C [BUROVA *ET AL.*, 1991]
 $C_{16}H_{15}N_3O_4$ (313,32)

1H -NMR (CDCl₃:DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3,23 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3,35 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 5,26 (s, 2H, CH₂), 5,53 (s, 1H, H-6), 7,13 (d, ³*J* = 6,9 Hz, 2H, H-2', -6'), 7,18 (m_c, 1H, H-4'), 7,31 (m_c, 2H, H-3', -5'), 12,36 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (CDCl₃:DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 27,5 (*N*³-CH₃), 39,6 (*N*¹-CH₃), 50,7 (CH₂), 89,5 (C-4a), 92,7 (C-6), 125,9 (C-2', -6'), 126,8 (C-4'), 128,2 (C-3', -5'), 136,8 (C-1'), 150,9 (C-2), 153,1 (C-8a), 163,2 (C-7), 164,1 (C-4), 165,3 (C-5).

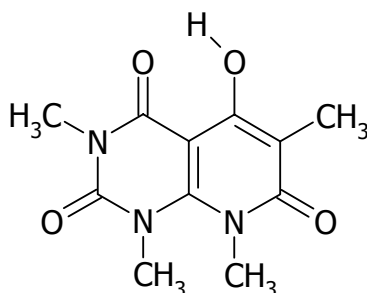
MS (EI):

m/z (%) = 313 M⁺ (6), 236 (4), 209 (9), 207 (5), 165 (9), 104 [C₇H₆N]⁺ (7), 91 [C₇H₇]⁺ (100), 82 (4), 69 (5), 65 (15), 42 (3).

7.19.2 5-Hydroxy-1,3,6,8-tetramethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion (53a)

Allgemeine Arbeitsvorschrift abgewandelt nach SCARBOROUGH [1964]:

850 mg (5 mmol) **1b** und 710 mg (6 mmol) Methylmalonsäure werden mit 5 ml Acetanhydrid und 2 ml Eisessig für 2 h bei 110-120 °C gekocht. Dann lässt man den Ansatz in einem Eisbad abkühlen. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert.



53a

Ausbeute: 580 mg (48 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 262 °C
 Lit.: 259,5-260,5 °C [SCARBOROUGH, 1964]
 $C_{11}H_{13}N_3O_4$ (251,24) ber.: C 52,59 H 5,22 N 16,72
 gef.: C 52,63 H 5,46 N 17,01

 1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1,99 (s, 3H, 6-CH₃), 3,40 (s, 3H, N³-CH₃), 3,58 (s, 6H, N¹-CH₃, N⁸-CH₃), 11,96 (s, 1H, OH).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 2954 (w, ν CH aliph.), 1700 (s, ν C=O, Imid), 1684 (s, ν C=O, Imid), 1646 (s, ν C=O, Harnstoff), 1516 (ms, ν C=C), 1458 (s, δ CH aliph.), 1215 (m, ν C-O).

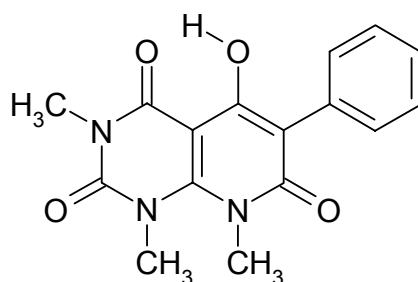
MS (EI):

m/z (%) = 251 M⁺ (100), 236 (59), 223 (19), 179 (19), 166 (23), 83 (34), 82 (38), 56 (59), 55 (28), 42 (26).

7.19.3 5-Hydroxy-1,3,8-trimethyl-6-phenyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion (54a)

Allgemeine Arbeitsvorschrift in Anlehnung an KHATTAB ET AL. [1996]:

850 mg (5 mmol) **1b** und 2,0 g (11 mmol) Phenylmalonsäure werden mit 3 ml Acetanhydrid und 2 ml Eisessig für 7 h auf dem Ölbad bei 110 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Eiswasser hydrolysiert. Die Wasserphase wird vorsichtig abdekantiert. Der Rückstand wird am nächsten Tag mit Ethanol aufgeköcht. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.



54a

Ausbeute: 180 mg (11 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 220 °C

Lit.: 205-207 °C [KHATTAB *ET AL.*, 1996]

C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄ (313,32)	ber.:	C 61,34	H 4,83	N 13,41
	gef.:	C 60,96	H 4,76	N 13,26

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3,41 (s, 3H, *N*⁸-CH₃), 3,51 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 3,56 (s, 3H, *N*⁸-CH₃), 7,29 (d, ³*J* = 7,2 Hz, 1H, H⁴), 7,37 (t, ³*J* = 7,2 Hz, 2H, H-3', -5'), 7,48 (d, ³*J* = 7,2 Hz, 2H, H-2', -6'), 12,39 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 28,1 (*N*⁸-CH₃), 37,3 (*N*³-CH₃), 39,2 (*N*¹-CH₃), 89,9 (C-4a), 106,7 (C-6), 127,3 (C-4'), 127,8 (C-2', -6'), 130,6 (C-3', -5'), 131,5 (C-1'), 150,9 (C-8a), 151,4 (C-5), 161,5 (C-2), 163,4 (C-7), 164,4 (C-4).

IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3007 (w, ν CH aromat.), 2936 (w, ν CH aliph.), 1710 (s, ν C=O Imid), 1653 (s, ν C=O Harnstoff), 1601 (m, ν C=C), 1582 (ms, ν C=C), 1549 (ms, ν C=C), 1516 (ms, ν C=C), 1472 (ms, δ CH aliph.), 1211 (m, ν C-O), 749 (m, δ oop CH aromat.).

MS (EI):

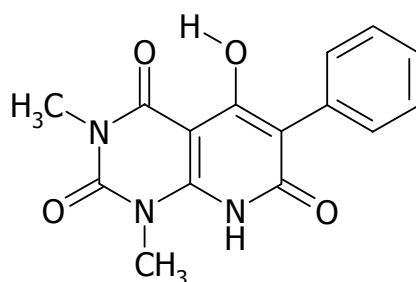
m/z (%) = 313 M⁺ (100), 314 M⁺ [¹³C] (21), 285 (23), 270 (30), 228 (20), 213 (13), 118 (209), 89 (12), 82 (23), 71 (11).

7.19.4 5-Hydroxy-1,3-dimethyl-6-phenyl-1,2,3,4,7,8-hexahydro-*pyrido*[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion (56)

Synthesevorschrift in Anlehnung an KHATTAB *ET AL.* [1996]:

Eine Mischung aus 1,30 g (5 mmol) **1g** und 1,18 g (5 mmol) Phenylmalonsäure-diethylester in 5 ml Diphenylether wird für 2 h bei 220-250 °C gekocht. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 50 ml Petrolether versetzt, der erhaltene Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Petrolether gewaschen und getrocknet. Im Anschluss wird der

Niederschlag mit Ethanol für 10 min aufgekocht. Der vorhandene Niederschlag wird mehrmals in Methanol umkristallisiert.

**56**

Ausbeute: 200 mg (13 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 275 °C

Lit.: 262-264 °C (DMF) [KHATTAB, KAPPE, 1996]

C₁₅H₁₃N₃O₄ (299,29) ber.: C 60,20 H 4,38 N 14,04

gef.: C 60,13 H 4,60 N 14,34

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3,26 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3,50 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 7,38 (m_c, 5H, Ar), 12,43 (s, 2H, OH, austauschend).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 27,4 (*N*³-CH₃), 29,3 (*N*¹-CH₃), 90,9 (C-4a), 103,1 (C-6), 126,9 (C-4'), 127,7 (C-2', -6'), 130,6 (C-3', -5'), 131,5 (C-1'), 149,9 (C-5), 150,3 (C-2), 165,0 (C-8a), 165,3 (C-4).

IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = breite Bande zwischen 3300 und 2500 (ν OH), 2914 (w, ν CH aliph.), 1722 (ms, ν C=O), 1624 (s, ν C=O, δ NH), 1581 (m, δ OH), 1462 (ms, ν C=C), 1412 (m, δ CH aliph.), 1232 (m, ν C-O), 846 (m, δ_{oop} CH arom.), 728 (m, δ_{oop} CH arom.).

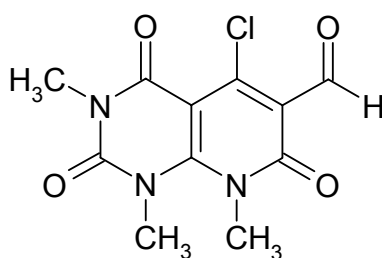
MS (ESI):

m/z = 300 [M+H]⁺, 322 [M+Na]⁺.

7.20 5-Chlor-6-formyl-1,3,8-trimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion (57)

Allgemeine Arbeitsvorschrift in Anlehnung an KHATTAB *ET AL.* [1996]:

2 ml (22 mmol) Phosphorylchlorid wird portionsweise zu einer kalten, gerührten Suspension aus 1,19 g (5 mmol) **27a** in 30 ml DMF gegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 2 Stunden bei 50 – 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz in 200 ml Eiswasser gegossen und auf dem Eisbad gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus DMF umkristallisiert.



57

Ausbeute: 640 mg (45 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 254 °C

Lit.: 252-254 °C [KHATTAB *ET AL.*, 1996]

C₁₁H₁₀N₃O₄Cl (283,67)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3,20 (s, 3H, *N*⁸-CH₃), 3,45 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3,50 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 10,19 (s, 1H, CHO).

IR (KBr):

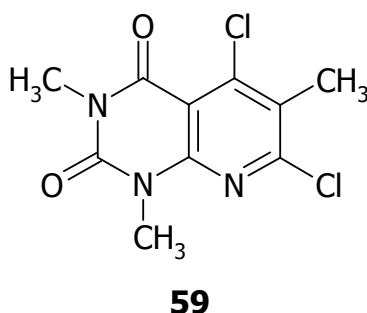
ν /cm⁻¹ = 1730 (m, ν C=O, Aldehyd), 1694 (s, ν C=O, Imid), 1652 (s, ν C=O, Harnstoff), 1562 (ms, ν C=O, Amid), 1520 (ms, ν C=C), 776 (w, ν C-Cl).

MS (EI):

m/z (%) = 283 M⁺ [³⁵Cl] (7), 285 M⁺ [³⁷Cl] (3), 257 M⁺-CO [³⁷Cl] (34), 255 M⁺-CO [³⁵Cl] (100), 170 (36), 163 (19), 143 (20), 135 (32), 106 (32), 78 (22), 51 (19), 42 (30).

7.21 5,7-Dichlor-1,3,6-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (59)

130 mg (0,5 mmol) **28a** werden mit 1 ml (11 mmol) Phosphorylchlorid für 3 h bei 110 °C auf dem Ölbad erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 10 g Eis dazugegeben und kräftig im Eisbad durchgerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.



Ausbeute: 60 mg (44 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 120 °C

C₁₀H₉N₃O₂Cl₂ (274,11)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 2,52 (s, 3H, 6-CH₃), 3,46 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3,67 (s, 3H, *N*¹-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 16,8 (6-CH₃), 28,8 (*N*³-CH₃), 30,3 (*N*¹-CH₃), 107,0 (C-4a), 127,4 (C-6), 148,2 (C-7), 149,8 (C-5), 150,5 (C-2), 155,1 (C-8a), 158,9 (C-4).

IR (KBr):

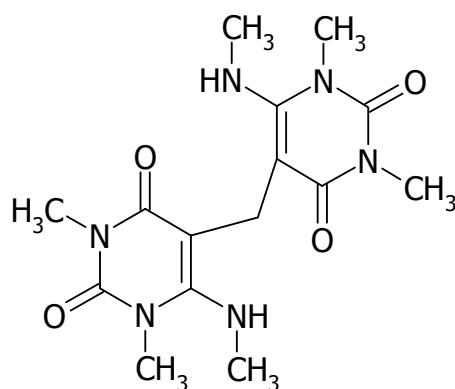
ν/cm^{-1} = 2956 (w, ν CH aliph.), 1717 (s, ν C=O, Imid), 1670 (s, ν C=O, Harnstoff), 1602 (m, ν C=C), 1568 (s, ν C=N), 1498 (ms, ν C=C), 1451 (ms, ν C=C), 1044 (ms, ν C-Cl), 792 (ms, δ oop CH arom.), 749 (s, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 277 M (³⁷Cl, ³⁷Cl) (11), 275 M⁺ (³⁷Cl, ³⁵Cl) (66), 273 M⁺ (³⁵Cl, ³⁵Cl) (100), 245 M⁺-CO (22), 238 M⁺-³⁵Cl (21), 218 (14), 216 (21), 190 (19), 188 (29), 163 (61), 161 (94), 76 (33).

HRMS:ber.: $C_{10}H_9N_3O_2^{35}Cl_2$ 273,00717gef.: $C_{10}H_9N_3O_2^{35}Cl_2$ 273,00718ber.: $C_9^{13}CH_9N_3O_2^{35}Cl_2$ 274,01053gef.: $C_9^{13}CH_9N_3O_2^{35}Cl_2$ 274,01048**7.22 Synthese 6-substituierter Bis(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)methane**

Eine Lösung von 1 mmol des entsprechend 6-substituierten 1,3-Dimethyluracils **1** und 1,9 g (20 mmol) *N,N*-Dimethylmethyleniminiumchlorid werden in 10 ml Ethanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

7.22.1 Bis(1,3-dimethyl-6-methylamino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)methan (61a)**61a**Edukt: 170 mg (1 mmol) **1b**

Ausbeute: 110 mg (31 %)

Schmelzpunkt: 241 °C

Lit.: 233-235 °C (Methanol) [PFLIEDERER *ET AL.*, 1966]254,5-255 °C (Acetonitril/TFA, 100:1) [VAN DER MEIJ *ET AL.*, 1986] $C_{15}H_{22}N_6O_4$ (350,38)

¹H-NMR (CDCl₃ : DMSO-*d*₆ (1:1), 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2,84 (d, ³*J* = 5,4 Hz, 6H, NH-CH₃), 3,19 (s, 6H, *N*³-CH₃), 3,31 (s, 6H, *N*¹-CH₃), 3,34 (s, 2H, CH₂), 7,41 (br q, ³*J* = 5,2 Hz, 2H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃ : DMSO-*d*₆ (1:1), 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 20,6 (CH₂), 27,8 (*N*³-CH₃), 33,1 (NH-CH₃), 34,0 (*N*¹-CH₃), 93,2 (C-5), 151,4 (C-2), 157,4 (C-6), 164,1 (C-4).

¹³C, ¹H-COSY (CDCl₃ : DMSO-*d*₆ (1:1)):

Kreuzsignale: 2,84/33,1, 3,19/27,8, 3,31/34,0, 3,34/20,6.

¹³C, ¹H-COLOC (CDCl₃ : DMSO-*d*₆ (1:1)):

Kreuzsignale: 27,8/3,19 (¹*J*), 34,0/3,31 (¹*J*), 93,2/3,34 (²*J*), 157,4/3,34 (³*J*), 164,1/3,34 (³*J*).

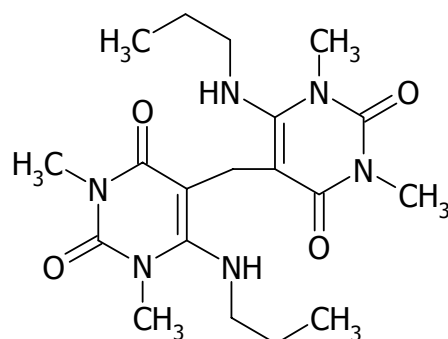
MS (ESI):

m/z = 351 [M+H]⁺, 373 [M+Na]⁺.

MS (EI):

m/z = 350 M⁺ (20), 182 (81), 170 (100), 141 (22), 71 (33), 42 (26).

7.22.2 Bis(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-propylamino-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)methan (61b)

**61b**

Edukt: 200 mg (1 mmol) **1d**

Ausbeute: 146 mg (36 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 187 °C

C ₁₉ H ₃₀ N ₆ O ₄ (406,49)	ber.:	C 56,14	H 7,44	N 20,67
	gef.:	C 56,23	H 7,88	N 20,89

¹H-NMR (DMSO-*d*₆ : CDCl₃ (1:1), 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1,02 (t, ³J = 7,4 Hz, 6H, H-3'''), 1,72 (sext, ³J = 7,3 Hz, 4H, H-2'''), 3,08 (q, ³J = 6,6 Hz, 4H, H-1'''), 3,28 (s, 6H, N³-CH₃), 3,37 (s, 6H, N¹-CH₃), 3,46 (s, 2H, CH₂), 7,49 (t, ³J = 5,6 Hz, 2H, NH).

¹H,¹H-LR-COSY (DMSO-*d*₆ : CDCl₃ (1:1), 300 MHz):

Kreuzsignale: 1,02/1,72 (³J), 1,72/3,08 (⁴J), 3,08/7,49 (³J).

¹H,¹H-NOESY (DMSO-*d*₆ : CDCl₃ (1:1), 300 MHz):

Kreuzsignale: 1,02/1,72, 1,02/3,08, 1,02/3,37, 1,02/3,46, 1,02/7,49, 1,72/3,08, 1,72/3,37, 1,72/7,49, 3,08/3,37, 3,08/7,49, 3,37/3,46, 3,46/7,49.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 11,6 (C-3'), 22,1 (CH₂), 24,1 (C-2'), 28,4 (N³-CH₃), 34,6 (N¹-CH₃), 49,6 (C-1'), 95,6 (C-5), 152,5 (C-2), 156,9 (C-6), 165,1 (C-4).

IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 3262 (s, ν NH), 3200 (s, ν NH), 2964 (m, ν CH aliph.), 1690 (s, ν C=O, Imid), 1636 (s, ν C=O, Harnstoff), 1600 (ms, δ NH), 1452 (ms, ν C=C).

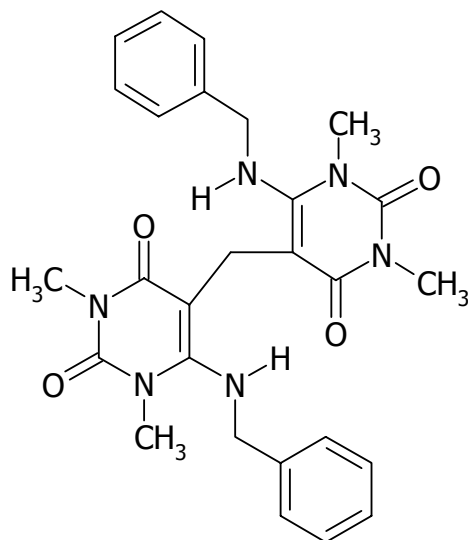
MS (ESI):

m/z = 406 [M]⁺, 407 [M+H]⁺, 429 [M+Na]⁺.

MS (EI):

m/z = 406 M⁺ (6), 210 (36), 199 (12), 198 (100), 180 (11), 169 (13), 96 (12), 57 (17), 43 (15), 42 (17).

7.22.3 Bis(6-benzylamino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)methan (61c)



61c

Edukt: 245 mg (1 mmol) **1f**

Ausbeute: 140 mg (28 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 202 °C

Lit.: 204-205 °C [VAN DER MEIJ *ET AL.*, 1986]

C ₂₇ H ₃₀ N ₆ O ₄ (502,58)	ber.: C 64,53	H 6,02	N 16,72
	gef.: C 64,20	H 6,47	N 16,88

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3,04 (s, 2H, CH₂), 3,25 (s, 6H, N³-CH₃), 3,42 (s, 6H, N¹-CH₃), 4,26 (d, ³J = 4,3 Hz, 4H, NH-CH₂), 7,30 (m_c, 10H, Ar), 7,81 (t, ³J = 6,6 Hz, 2H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 21,3 (CH₂), 28,1 (N³-CH₃), 34,1 (N¹-CH₃), 50,5 (NH-CH₂), 96,5 (C-5), 127,4 (C-4'), 127,5 (C-2', 6'), 128,5 (C-3', -5'), 138,0 (C-1'), 151,8 (C-2), 155,7 (C-6), 164,7 (C-4).

IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3255 (m, ν NH), 3194 (m, ν NH), 3089 (w, ν CH arom.), 2988 (w, ν CH aliph.), 2890 (w, ν CH aliph.), 1690 (s, ν C=O, Imid), 1632 (s, ν C=O, Harnstoff), 1484 (ms, ν C=C), 1446 (ms, ν C=C), 704 (ms, δ oop CH arom.).

MS (ESI):

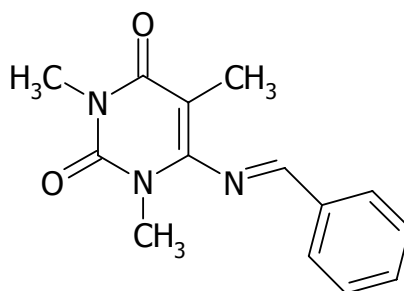
$m/z = 503 [M]^+$, $504 [M+H]^+$, $525 [M+Na]^+$.

MS (EI):

m/z (%) = 258 (6), 257 (6), 256 (7), 246 (22), 245 (11), 242 (21), 96 (15), 91 $[C_7H_7]^+$ (10), 65 (11), 44 (37), 42 (16).

7.23 6-Benzylidenamino-1,3,5-trimethyluracil (67)

100 mg (0,2 mmol) **61c** werden für 3 h in 2 ml DMF bei 150 °C erhitzt. Das überschüssige DMF wird im Vakuum entfernt, 10 ml Diethylether hinzugegeben und kräftig gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Dichlormethan/Methanol 19:1). Die Lösung wird einrotiert und die Kristalle nicht weiter aufgearbeitet.

**67**

Ausbeute: 10 mg (24 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 162 °C

$C_{14}H_{15}N_3O_2$ (257,29)	ber.:	C 65,36	H 5,88	N 16,33
	gef.:	C 64,93	H 6,28	N 15,96

 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1,87 (s, 3H, 5- CH_3), 3,31 (s, 3H, N^3 - CH_3), 3,41 (s, 3H, N^1 - CH_3), 7,54 (m_c , 2H, H-3', -5'), 7,63 (m_c , 1H, H-4'), 7,92 (m_c , 2H, H-2', -6'), 8,33 (s, 1H, CH=N).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 11,3 (5-CH₃), 29,0 (*N*³-CH₃), 31,8 (*N*¹-CH₃), 94,3 (C-5), 129,9 (C-3', -5'), 130,3 (C-2', -6'), 134,3 (C-4'), 134,6 (C-1'), 152,1 (C-2), 156,4 (CH=N), 164,9 (C-4), 167,4 (C-6).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 1692 (s, ν C=O, Imid), 1624 (s, ν C=O, Harnstoff), 1578 (m, ν C=C), 1454 (ms, ν C=C), 1378 (m, δ C-H aliph.), 762 (ms, δ oop CH arom.).

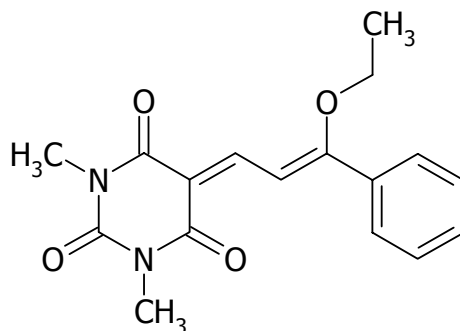
MS (EI):

m/z (%) = 257 M⁺ (17), 243 (16), 242 M⁺-CH₃ (100), 154 (28), 97 (22), 96 (63), 89 (13), 77 [C₆H₅]⁺ (16), 69 (23), 42 (57).

7.24 Umsetzungen 6-substituierter 1,3-Dimethyluracile mit substituierten 3-Chlor-3-phenyl-prop-2-en-1-ylidendimethyliminiumperchloraten

7.24.1 5-(3-Ethoxy-3-phenylprop-2-enyliden)-1,3-dimethyl-1*H*,3*H*,5*H*-pyrimidin-2,4,6-trion (71a)

400 mg (2 mmol) **1c** werden mit 600 mg (2 mmol) 3-Chlor-3-phenylprop-2-en-1-ylidendimethyliminiumperchlorat **68a** in 10 ml Ethanol für 30 min unter Rückfluss gekocht. Nach 2 Tagen wird der Niederschlag von der Wandung des Rundkolbens abfiltriert. Eine Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol 19:1). Die erhaltene Lösung wird einrotiert und zu dem Rückstand wenig Methanol gegeben. Der sich nicht lösende Feststoff wird abfiltriert und nicht weiter aufgereinigt.

**71a**

Ausbeute: 16 mg (3 % der Theorie)

Schmelzpunkt: Substanz zersetzt sich

$C_{17}H_{18}N_2O_4$ (314,34)

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1,52 (t, $^3J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2-CH_3), 3,33 (s, 3H, N^3-CH_3), 3,37 (s, 3H, N^1-CH_3), 4,35 (q, $^3J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2), 7,53 (m_c, 5H, Ar), 7,72 (d, $^3J = 12,8$ Hz, 1H, H-1'), 8,30 (d, $^3J = 12,8$ Hz, 1H, H-2').

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 2982 (w, ν CH aliph.), 1718 (ms, ν C=O), 1654 (s, ν C=O), 1464 (ms, ν C=C), 1346 (s, δ CH aliph.), 1014 (δ oop CH arom.), 876 (δ oop CH arom.).

MS (ESI):

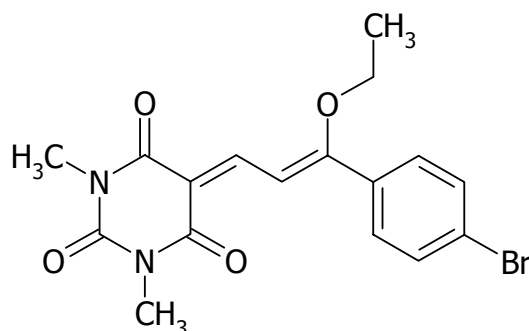
m/z = 337 $[M+Na]^+$.

MS (EI):

m/z (%) = 314 M^+ (13), 285 $M^+-C_2H_5$ (57), 199 $M^+-OC_2H_5$ (14), 181 (55), 171 (40), 115 (18), 105 (100), 95 (10), 77 $[C_6H_5]^+$ (83), 51 (17).

7.24.2 5-[3-(4-Bromphenyl)-3-ethoxyprop-2-enyliden]-1,3-dimethyl-1*H*,3*H*,5*H*-pyrimidin-2,4,6-trion (71b)

0,11 g (0,6 mmol) **1d** werden mit 0,22 g (0,54 mmol) 3-Chlor-3-(4-bromphenyl)-prop-2-en-1-ylidendimethyliminiumperchlorat **68b** in 20 ml Ethanol für 30 min unter Rückfluss gekocht. Nach 2 Tagen wird der Niederschlag abgetrennt und wieder mit wenig Methanol aufgenommen. Der sich nicht lösende Feststoff wird abfiltriert und nicht weiter aufgereinigt.



71b

Ausbeute: 23 mg (10 % der Theorie)

Schmelzpunkt: Substanz zersetzt sich

$C_{17}H_{17}N_2O_4Br$ (393,24)

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1,51 (t, $^3J = 7,1$ Hz, 3H, CH_2-CH_3), 3,33 (s, 3H, N^3-CH_3), 3,37 (s, 3H, N^1-CH_3), 4,33 (q, $^3J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2-CH_3), 7,36 (m_c, 2H, H-2'', -6''), 7,63 (m_c, 2H, H-3'', -5''), 7,70 (d, $^3J = 12,8$ Hz, 1H, H-1'), 8,23 (d, $^3J = 12,8$ Hz, 1H, H-2').

IR (KBr):

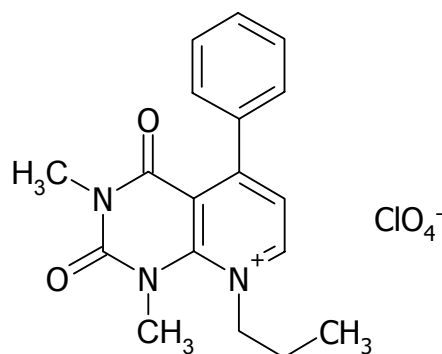
ν/cm^{-1} = 1718 (w, ν C=O), 1670 (s, ν C=O), 1654 (s, ν C=O), 1560 (ms, ν C=C), 1226 (s, ν C-O), 1012 (w, ν Ar-Br), 816 (w, δ oop CH arom.).

MS (EI):

m/z (%) = 394 M^+ [^{81}Br] (13), 392 M^+ [^{79}Br] (13), 365 $M^+-C_2H_5$ [^{81}Br] (95), 363 $M^+-C_2H_5$ [^{79}Br] (100), 265 (38), 263 (40), 185 (90), 183 (88), 181 (100), 157 [C_6H_4Br] $^+$ [^{81}Br] (45), 155 [C_6H_4Br] $^+$ [^{79}Br] (46), 76 [C_6H_4] $^+$ (48).

7.24.3 1,3-Dimethyl-2,3-dioxo-5-phenyl-8-propyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidiniumperchlorat (72)

450 mg (2,28 mmol) **1d** werden mit 700 mg (2,38 mmol) 3-Chlor-3-phenylprop-2-en-1-ylidendimethyliminium-perchlorat **68a** in 20 ml Isopropanol 30 min unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert. Die Mischkristalle werden in Isopropanol aufgeköcht und heiß abfiltriert. Der Rückstand, der sich nicht gelöst hat, ist DC-rein.



72

Ausbeute: 71 mg (8 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 236 °C

C ₁₈ H ₂₀ N ₃ O ₆ Cl (409,83)	ber.:	C 52,75	H 4,92	N 10,25
	gef.:	C 52,88	H 4,81	N 10,39

¹H-NMR (CF₃COOD, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 0,99 (t, ³J = 7,4 Hz, 3H, H-3''), 2,07 (sext, ³J = 7,5 Hz, 2H, H-2''), 3,38 (s, 3H, N³-CH₃), 3,85 (s, 3H, N¹-CH₃), 4,66 (t, ³J = 7,9 Hz, 2H, H-1''), 7,33 (d, ³J = 7,4 Hz, 2H, H-2', -6'), 7,43 (t, 2H, ³J = 7,4 Hz, H-3', -5'), 7,50 (t, ³J = 7,2 Hz, 1H, H-4'), 7,59 (d, ³J = 6,7 Hz, 1H, H-6), 8,61 (d, ³J = 6,7 Hz, 1H, H-7).

¹H,¹H-NOESY (CF₃COOD, 300 MHz):

Kreuzsignale: 0,99/2,07, 2,07/8,61, 3,85/4,66, 4,66/8,61, 7,33/7,43, 7,33/7,59, 7,59/8,61.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 10,4 (C-3''), 23,0 (C-2''), 28,5 (N³-CH₃), 40,2 (N¹-CH₃), 60,2 (C-1''), 115,2 (C-4a), 123,3 (C-6), 128,0 (C-2', -6'), 128,2 (C-3', -5'), 129,7 (C-4'), 136,8 (C-1'), 146,1 (C-7), 150,9 (C-2), 153,0 (C-8a), 157,8 (C-5), 158,6 (C-4).

IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 2980 (w, ν CH aliph.), 1734 (s, ν C=O, Imid), 1682 (s, ν C=O, Harnstoff), 1560 (ms, ν C=C), 1496 (ms, ν C=C), 1084 (s, ClO₄⁻), 780 (m, δ oop CH arom.), 746 (m, δ oop CH arom.).

MS (ESI):

m/z = 310 [M]⁺.

MS (EI):

m/z (%) = 267 M⁺-C₃H₇ (57), 266 M⁺-C₃H₇-H (100), 239 (9), 238 (9), 154 (13), 155 (36), 43 [C₃H₇]⁺ (36), 41 (34).

8 LITERATURVERZEICHNIS

ABO-SALEM, O. M.; HAYALLAH, A. M.; BILKEI-GORZO, A.; FILIPEK, B.; ZIMMER, A.; MÜLLER, C. E.
Antinociceptive effects of novel A_{2B} adenosine receptor antagonists.
J Pharmacol Exp Ther 308 (1), 358-366, **2004**.

AGNATI, L. F.; FERRÉ, S.; LLUIS, C.; FRANCO, R.; FUXE, K.
Molecular mechanisms and therapeutical implications of intramembrane receptor/receptor interactions among heptahelical receptors with examples from the striatopallidal GABA neurons.
Pharmacol Rev 55 (3), 509-550, **2003**.

AUCHAMPACH, J. A.; JIN, X.; WAN, T. C.; CAUGHEY, G. H.; LINDEN, J.
Canine mast cell adenosine receptors: cloning and expression of the A₃ receptor and evidence that degranulation is mediated by the A_{2B} receptor.
Mol Pharmacol 52, 846-860, **1997**.

BARA-JIMENEZ, W.; SHERZAI, A.; DIMITROVA, T.; FAVIT, A.; BIBBIANI, F.; GILLESPIE, M.; MORRIS, M. J.; MOURADIAN, M. M.; CHASE, T. N.
Adenosine A_{2A} receptor antagonist treatment of Parkinson's disease.
Neurology 61 (3), 293-296, **2003**.

BARALDI, P. G.; BOREA, P. A.
New potent and selective human adenosine A₃ receptor antagonists.
Trends Pharmacol. Sci. 21 (12), 456-459, **2000**.

BARALDI, P. G.; CACCIARI, B.; MORO, S.; SPALLUTO, G.; PASTORIN, G.; DA ROS, T.; KLOTZ, K.-N.; VARANI, K.; GESSI, S.; BOREA, P. A.
Synthesis, biological activity, and molecular modeling investigation of new pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives as human A₃ adenosine receptor antagonists.
J. Med. Chem. 45 (4), 770-780, **2002**.

BARALDI, P. G.; CACCIARI, B.; SPALLUTO, G.; BERGONZONI, M.; DIONISOTTI, S.; ONGINI, E.; VARANI, K.; BOREA, P. A.
Design, synthesis, and biological evaluation of a second generation of pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines as potent and selective A_{2A} adenosine receptor antagonists.
J. Med. Chem. 41 (12), 2126-2133, **1998**.

BELARDINELLI, L.; SHRYOCK, J. C.; SNOWDY, S.; ZHANG, Y.; MONOPOLI, A.; LOZZA, G.; ONGINI, E.; OLSSON, R. A.; DENNIS, D. M.
The A_{2A} adenosine receptor mediates coronary vasodilation.
J Pharmacol Exp Ther 284 (3), 1066-1073, **1998**.

-
- BEUKERS, M. W.; CHANG, L. C. W.; VON FRIJTAG DRABBE KÜNZEL, J. K.; MULDER-KRIEGER, T.; SPANJERSBERG, R. F.; BRUSSEE, J.; IJZERMAN, A. P.
New, non-adenosine, high-potency agonists for the human adenosine A_{2B} receptor with an improved selectivity profile compared to the reference agonist *N*-ethylcarboxamidoadenosine.
J. Med. Chem. 47 (15), 3707-3709, **2004**.
- BISCHOFF, K.; GIRRESER, U.; HEBER, D.; SCHÜTT, M.
Two-step synthetic approach to 6-substituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidine(1*H*,3*H*)-2,4-diones from 6-amino-, 6-alkylamino-, and 6-arylamino-1,3-dimethyluracils.
Z. Naturforsch. 61b, 486-494, **2006**.
- BLUM, D.; GALAS, M.-C.; PINTOR, A.; BROUILLET, E.; LEDENT, C.; MÜLLER, C. E.; BANTUBUNGI, K.; GALLUZZO, M.; GALL, D.; CUVELIER, L.; ROLLAND, A.-S.; POPOLI, P.; SCHIFFMANN, S. N.
A dual role of adenosine A_{2A} receptors in 3-nitropropionic acid-induced striatal lesions: implications for the neuroprotective potential of A_{2A} antagonists.
J Neurosci 23 (12), 5361-5369, **2003**.
- BÖCKLER, F.
Rezeptor-vermittelte Parkinson-Therapeutika.
Pharm. Unserer Zeit 35 (3), 204-216, **2006**.
- BÖHM, H.-J.; KLEBE, G.; KUBINYI, H.
Wirkstoffdesign. 1. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford; **1996**.
- BRINKER, B.; HEBER, D.
Pyridinderivate aus 3-Chlor-2-propeniminiumsalzen und Enaminen.
Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 520-527, **1987**.
- BULICZ, J. S.
Neue Adenosinrezeptor-Antagonisten: Synthese, Pharmakologie und *In vitro*-Biotransformation amino-substituierter Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine.
Dissertation, Universität Kiel, **2005**.
- BULICZ, J.; BERTARELLI, D. C. G.; BAUMERT, D.; FÜLLE, F.; MÜLLER, C. E.; HEBER, D.
Synthesis and pharmacology of pyrido[2,3-*d*]pyrimidinediones bearing polar substituents as adenosine receptor antagonists.
Bioorg. Med. Chem. 14, 2837-2849, **2006**.
- BUROVA, O. A.; SMIRNOVA, N. M.; POL'SHAKOV, V. I.; CHERNOV, G. S.; LOSEV, G. A.; SAFONOVA, T. S.
Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines 4. Synthesis and some transformations of oxo(hydroxy)pyrido[2,3-*d*]pyrimidines.
Chemistry of Heterocyclic Compounds 27 (5), 538-544, **1991**.

CAROTTI, A.; CADAVID, M. I.; CENTENO, N. B.; ESTEVE, C.; LOZA, M. I.; MARTINEZ, A.; NIETO, R.; RAVINA, E.; SANZ, F.; SEGARRA, V.; SOTELO, E.; STEFANACHI, A.; VIDAL, B.

Design, synthesis, and structure-activity relationships of 1-,3-,8-, and 9-substituted-9-deazaxanthines at the human A_{2B} adenosine receptor.

J. Med. Chem. 49 (1), 282-299, **2006**.

CHASE, T. N.; BIBBIANI, F.; BARA-JIMENEZ, W.; DIMITROVA, T.; OH-LEE, J. D.

Translating A_{2A} antagonist KW6002 from animal models to parkinsonian patients.

Neurology 61 (Suppl. 6), S107-S111, **2003**.

CHEN, J.-F.; XU, K.; PETZER, J. P.; STAAL, R.; XU, Y.-H.; BEILSTEIN, M.; SONSALLA, P. K.; CASTAGNOLI, K.; CASTAGNOLI JR., N.; SCHWARZSCHILD, M. A.

Neuroprotection by caffeine and A_{2A} adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease.

J. Neurosci. 21 (RC143), 1-6, **2001**.

CHENG, Y.; PRUSOFF, W.

Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of the inhibitor which causes 50 % inhibition (IC₅₀) of an enzymatic reaction.

Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, **1973**.

CIRUELA, F.; CASADÓ, V.; RODRIGUES, R. J.; LUJÁN, R.; BURGUENO, J.; CANALS, M.; BORYCZ, J.; REBOLA, N.; GOLDBERG, S. R.; MALLOL, J.; CORTÉS, A.; CANELA, E. I.; LÓPEZ-GIMÉNEZ, J. F.; MILLIGAN, G.; LLUIS, C.; CUNHA, R. A.; FERRÉ, S.; FRANCO, R.

Presynaptic control of striatal glutamatergic neurotransmission by adenosine A₁-A_{2A} receptor heteromers.

J Neurosci 26 (7), 2080-2087, **2006**.

DESAI, A.; VICTOR-VEGA, C.; GADANGI, S.; MONTESINOS, M. C.; CHU, C. C.; CRONSTEIN, B. N.

Adenosine A_{2A} receptor stimulation increases angiogenesis by down-regulating production of the antiangiogenic matrix protein thrombospondin 1.

Mol Pharmacol 67 (5), 1406-1413, **2005**.

DEUSSEN, A.

Metabolic flux rates of adenosine in the heart.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 362, 351-363, **2000**.

EL YACOUBI, M.; COSTENTIN, J.; VAUGEOIS, J.-M.

Adenosine A_{2A} receptors and depression.

Neurology 61 (Suppl. 6), S82-S87, **2003**.

FEOKTISTOV, I.; BIAGGIONI, I.

Adenosine A_{2B} receptors.

Pharmacol Rev 49 (4), 381-402, **1997**.

FORSYTHE, P.; ENNIS, M.

Adenosine, mast cells and asthma.

Inflamm. Res. 48, 301-307, **1999**.

FREDDUZZI, S.; MORATALLA, R.; MONOPOLI, A.; CUELLAR, B.; XU, K.; ONGINI, E.; IMPAGNATIELLO, F.; SCHWARZSCHILD, M. A.; CHEN, J.-F.

Persistent behavioral sensitization to chronic L-DOPA requires A_{2A} adenosine receptors.

J Neurosci 22 (3), 1054-1062, **2002**.

FREDHOLM, B. B.; ABBRACCHIO, M. P.; BURNSTOCK, G.; DALY, J. W.; HARDEN, T. K.; JACOBSON, K. A.; LEFF, P.; WILLIAMS, M.

VI. Nomenclature and classification of purinoceptors.

Pharmacol Rev 46 (2), 143-156, **1994**.

FREDHOLM, B. B.; BÄTTIG, K.; HOLMÉN, J.; NEHLIG, A.; ZVARTAU, E. E.

Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use.

Pharmacol Rev 51 (1), 83-133, **1999**.

FREDHOLM, B. B.; IJZERMAN, A. P.; JACOBSON, K. A.; KLOTZ, K.-N.; LINDEN, J.

International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors.

Pharmacol Rev 53 (4), 527-552, **2001**.

FRIEBOLIN, H.

Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie. 3. Auflage, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto; **1999**.

FUXE, K.; AGNATI, L. F.; JACOBSEN, K.; HILLION, J.; CANALS, M.; TORVINEN, M.; TINNER-STAINES, B.; STAINES, W.; ROSIN, D.; TERASMAA, A.; POPOLI, P.; LEO, G.; VERGONI, V.; LLUIS, C.; CIRUELA, F.; FRANCO, R.; FERRÉ, S.

Receptor heteromerization in adenosine A_{2A} receptor signalling.

Neurology 61 (Suppl. 6), S19-S23, **2003**.

GELLAI, M.; SCHREINER, G. F.; RUFFOLO JR., R. R.; FLETCHER, T.; DEWOLF, R.; BROOKS, D. P.

CVT-124, a novel adenosine A₁ receptor antagonist with unique diuretic activity.

J Pharmacol Exp Ther 286 (3), 1191-1196, **1998**.

GIRRESER, U.; HEBER, D.; SCHÜTT, M.

Synthesis of 6-substituted 7-aryl-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine(1*H*,3*H*)-2,4-diones using the Vilsmeier reaction.

Tetrahedron 60, 11511-11517, **2004**.

GOLDNER, H.; DIETZ G.; CARSTENS, E.

Eine neue Xanthin-Synthese.

Liebigs Ann. Chem. 691, 142-158, **1966**.

GOLDNER, H.; DIETZ, G.; CARSTENS, E.

Synthese von 8*H*-Xanthenen, 8*H*-Xanthin-7-*N*-oxiden und 3*H*-Pyrido[5.4-*c*]-1.2.5-oxadiazinen.

Liebigs Ann. Chem. 692, 134-150, **1966**.

GOLDNER, H.; DIETZ G.; CARSTENS, E.

Die Synthese von Alloxazinen und Alloxazin-5-*N*-oxiden.

Liebigs Ann. Chem. 694, 142-148, **1966**.

GROB, C. A.; WILKENS, H. J.

Die Enonamin-Enolimin-Tautomerie.

Helv. 50 (3), 725-731, **1967**.

GRUNDMANN, M.

Synthese und *in vitro* Untersuchungen zur positiv inotropen und vasodilatatorischen Wirkung von Chinolin- und 1,8-Naphthyridin-Derivaten.

Dissertation, Universität Kiel, **1999**.

HAMM, H. E.

The many faces of G protein signaling.

J. Biol. Chem. 273 (2), 669-672, **1998**.

HANSEN, P. B.; CASTROP, H.; BRIGGS, J.; SCHNERMANN, J.

Adenosine induces vasoconstriction through G_i-dependent activation of phospholipase C in isolated perfused afferent arterioles of mice.

J Am Soc Nephrol 14, 2457-2465, **2003**.

HARTLEBEN, Y.; GÖRING, J.; TAUSCHER, M.; ROHTE, O.; BRENNER, G.

4-Alkyl-aminouracile, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Deutsches Patentamt, DE 2329399.4-44, **1975**.

HAUSER, R. A.; HUBBLE, J. P.; TRUONG, D. D.

Randomized trial of the adenosine A_{2A} receptor antagonist istradefylline in advanced PD.

Neurology 61 (3), 297-303, **2003**.

HEBER, D.; RAVENS, U.; SCHULZE, T.

Synthesis and positive inotropic activity of several 5-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines.

Pharmazie 48 (7), 509-513, **1993**.

HEBER, D.; HEERS, C.; RAVENS, U.

Positive inotropic activity of 5-amino-6-cyano-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione in cardiac muscle from guinea-pig and man.

Pharmazie 48 (7), 537-541, **1993**.

-
- HEITMAN, L. H.; MULDER-KRIEGER, T.; SPANJERSBERG, R. F.; VON FRIJTAG DRABBE KÜNZEL, J. K.; DALPIAZ, A.; IJZERMAN, A. P.
Allosteric modulation, thermodynamics and binding of wild-type and mutant (T277A) adenosine A₁ receptors of LUF5831, a novel nonadenosine-like agonist.
Br. J. Pharmacol. 147, 533-541, **2006**.
- HESSE, M.; MEIER, H.; ZEEH, B.
Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 7. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York; **2005**.
- HOLGATE, S. T.
The identification of the adenosine A_{2B} receptor as a novel therapeutic target in asthma.
Br. J. Pharmacol. 145, 1009-1015, **2005**.
- HUBERT, M. A.; MAYER, R.; MÜLLER, C. E.
Parkinson-Therapeutika Teil II: Wirkstoff-Dossiers, Therapiekonzepte und pharmazeutische Bedeutung.
Dtsch. Apoth. Ztg. 142 (39), 4708-4717, **2002**.
- IKEDA, K.; KUROKAWA, M.; AOYAMA, S.; KUWANA, Y.
Neuroprotection by adenosine A_{2A} receptor blockade in experimental models of Parkinson's disease.
J. Neurochem. 80, 262-270, **2002**.
- ILLES, P.; KLOTZ, K.-N.; LOHSE, M. J.
Signaling by extracellular nucleotides and nucleosides.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 362, 295-298, **2000**.
- ITOH, T.; FUJII, I.; TOMII, Y.; ISHIKAWA, I.; OGURA, H.; MIZUNO, Y.
An improved synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines.
J. Heterocyclic. Chem. 24, 1453-1455, **1987**.
- JACOBSON, K. A.; GAO, Z.-G.
Adenosine receptors as therapeutic targets.
Nature Reviews 5, 247-264, **2006**.
- JOHANSSON, B.; HALLDNER, L.; DUNWIDDIE, T. V.; MASINO, S. A.; POELCHEN, W.; GIMÉNEZ-LLORT, L.; ESCORIHUELA, R. M.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A.; WIESENFELD-HALLIN, Z.; XU, X.-J.; HARDEMARK, A.; BETSHOLTZ, C.; HERLENIUS, E.; FREDHOLM, B. B.
Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic neuroprotection in mice lacking the adenosine A₁ receptor.
PNAS 98 (16), 9407-9412, **2001**.

KAPPE, T.; STELZEL, H. P.; ZIEGLER, E.

Synthese von Pyridonen aus Enaminen und Cyanessigsäuren.

Monatshefte für Chemie 114, 953-963, **1983**.

KARLSON, P.; DOENECKE, D.; KOOLMAN, J.

Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, 14., neu bearbeitete Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York; **1994**.

KHATTAB, A. F.; KAPPE, T.

Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, II. One step synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines and pyrimido[4,5-*b*]quinolines from 6-amino uracils.

Monatshefte für Chemie 127, 917-925, **1996**.

KHATTAB, A. F. A.; TINH, D. V.; STADLBAUER, W.

Ring closure reaction of 5-Hydroxy-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4,7-triones to benzo[*b*]pyrimido[4,5-*h*]-1,6-naphthyridine-1,3,6-triones.

J. prakt. Chemie 338 (2), 151-156, **1996**.

KLOTZ, K.-N.

Adenosine receptors and their ligands.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 362, 382-391, **2000**.

KLOTZ, K.-N.; HESSLING, J.; HEGLER, J.; OWMAN, C.; KULL, B.; FREDHOLM, B. B.; LOHSE, M. J.

Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 357, 1-9, **1998**.

KLOTZ, K.-N.; LOHSE, M. J.; SCHWABE, U.; CRISTALLI, G.; VITTORI, S.; GRIFANTINI, M.

2-Chloro-N⁶-[³H]cyclopentyladenosine ([³H]CCPA) – a high affinity agonist radioligand for A₁ adenosine receptors.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 340, 679-683, **1989**.

KRASS, J. D.; JANSTORFF, B.; GENIESER, H.-G.

Determination of lipophilicity by gradient elution high-performance liquid chromatography.

Analyt. Chem. 69, 2575-2581, **1997**.

KULL, B.; SVENNINGSSON, P.; FREDHOLM, B. B.

Adenosine A_{2A} receptors are colocalized with and activate G_{oif} in rat striatum.

Mol Pharmacol 58 (4), 771-777, **2000**.

LANGHEIN, S.

Synthese und *in vitro* Untersuchungen der positiv inotropen und vasodilatierenden Wirkungen von Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinen und verwandten Strukturklassen.

Dissertation, Universität Kiel, **1998**.

LATINI, S.; PEDATA, F.

Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations.

J. Neurochem. 79, 463-484, **2001**.

LAUE, T.; PLAGENS, A

Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie. 2. Auflage, Teubner, Stuttgart; **1995**.

LEE, H. T.; EMALA, C. W.

Protective effects of renal ischemic preconditioning and adenosine pretreatment: role of A₁ and A₃ receptors.

Am J Physiol Renal Physiol 278, F380-F387, **2000**.

LEE, H. T.; XU, H.; NASR, S. H.; SCHNERMANN, J.; EMALA, C. W.

A₁ adenosine receptor knockout mice exhibit increased renal injury following ischemia and reperfusion.

Am J Physiol Renal Physiol 286, F298-F306, **2004**.

LEO, A.; HANSCH, C.; ELKINS, D.

Partition coefficients and their uses.

Chem. Rev. 71 (6), 525-561, **1971**.

LEWITT, P. A.

Clinical trials of neuroprotection for Parkinson's disease.

Neurology 63 (Suppl. 2), S23-S31, **2004**.

LINDEN, J.

Adenosine in tissue protection and tissue regeneration.

Mol Pharmacol 67 (5), 1385-1387, **2005**.

LIEBSCHER, J.; HARTMANN, H.

3-Chloro-2-propeniminium-salze (vinyloge Amidchloride) als vorteilhafte Synthesebausteine der organischen Chemie.

Synthesis 4, 241-64, **1979**.

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 Deliv Rev 46, 3-26, **2001**.

MARIANO, P. S.; OSBORN, M. E.; DUNAWAY-MARIANO, D.; GUNN, B. C.; PETTERSEN, R. C.

The chemistry of azocines. Intermediates for the synthesis of pyrrolizidines.

J. Org. Chem. 42 (17), 2903-2910, **1977**.

MELAMED, E.; OFFEN, D.; SHIRVAN, A.; ZIV, I.
Levodopa - an exotoxin or a therapeutic drug?
J Neurol 247 (Suppl. 2), II/135-II/139, **2000**.

MORRIS, A. J.; MALBON, C. C.
Physiological regulation of G protein-linked signaling.
Physiol Rev 79 (4), 1373-1430, **1999**.

MÜLLER, C. E.
A₃ adenosine receptor antagonists.
Mini Rev Med Chem 1 (4), 417-427, **2001**.

MÜLLER, C. E.
Adenosine receptor ligands-recent developments part I. Agonists.
Curr. Med. Chem. 7 (12), 1269-1288, **2000**.

MÜLLER, C. E.
A₁-Adenosine receptor antagonists.
Exp. Opin. Ther. Patents 7 (5), 419-440, **1997**.

MÜLLER, C. E.; DIEKMANN, M.; THORAND, M.; OZOLA, V.
[³H]8-Ethyl-4-methyl-2-phenyl-(8R)-4,5,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*J*]purin-5-on ([³H]PSB-11), a novel high-affinity antagonist radioligand fur human A₃ adenosine receptors.
Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 501-503, **2002**.

MÜLLER, C. E.; GRAHNER, B.; HEBER, D.
Amino-substituted 1,8-naphthyridines and pyrido[2,3-*d*]pyrimidines: new compounds with affinity for A₁- and A₂-adenosine receptors.
Pharmazie 49 (12), 878-880, **1994**.

MÜLLER, C. E.; HUBERT, M. A.; MAYER, R.
Parkinson-Therapeutika Teil I: Etablierte, neue und zukünftige Arzneistoffe – Struktur und Wirkungsmechanismen.
Dtsch. Apoth. Ztg. 142 (38), 4569-4580, **2002**.

MÜLLER, C. E.; MAURINSH, J.; SAUER, R.
Binding of [³H]MSX-2 (3-(3-hydroxypropyl)-7-methyl-8-(*m*-methoxystyryl)-1-propargylxanthine) to rat striatal membranes – a new, selective antagonist radioligand for A_{2A} receptors.
Eur. J. Pharm. Sci. 10, 259-265, **2000**.

MÜLLER, C. E.; SCIOR, T.
Adenosine receptors and their modulators.
Pharmaceutica Acta Helvetiae 68, 77-111, **1993**.

MÜLLER, C. E.; STEIN, B.

Adenosine receptor antagonists; structures and potential therapeutic applications.

Curr. Pharm. Design 2 (5), 501-530, **1996**.

MUTSCHLER, E.; GEISSLINGER, G.; KROEMER, H. K.; SCHÄFER-KORTING, M.

Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart; **2001**.

NEMCEKOVÁ, E.; RYBÁR, A.; NOSÁL'OVÁ, G.; ALFÖLDI, J.

7-Substituted 8-vinyl-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones and their broncholytic activity.

Monatshefte für Chemie 126, 799-804, **1995**.

OKAMURA, T.; KUROGI, Y.; NISHIKAWA, H.; HASHIMOTO, K.; FUJIWARA, H.; NAGAO, Y.

1,2,4-Triazolo[5,1-*l*]purine derivatives as highly potent and selective human adenosine A₃ receptor ligands.

J. Med. Chem. 45 (17), 3703-3708, **2002**.

OKUSA, M. D.

A_{2A} adenosine receptor: a novel therapeutic target in renal disease.

Am J Physiol Renal Physiol 282, F10-F18, **2002**.

ONGINI, E.; DIONISOTTI, S.; GESSI, S.; IRENIUS, E.; FREDHOLM, B. B.

Comparison of CGS 15943, ZM 241385 and SCH 58261 as antagonists at human adenosine receptors.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 359, 7-10, **1999**.

ORGANIKUM

Organisch-chemisches Grundpraktikum. 21. Auflage, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto; **2001**.

PALMER, T. M.; POUCHER, S. M.; JACOBSON, K. A.; STILES, G. L.

¹²⁵I-4-(2-[7-Amino-2-{2-furyl}{1,2,4}triazolo{2,3-*a*}{1,3,5}triazin-5-yl-amino]ethyl)phenol, a high affinity antagonist radioligand selective for the A_{2A} adenosine receptor.

Mol. Pharmacol. 48, 970-974, **1995**.

PFLEIDERER, W.; SÁGI, F.; GRÖZINGER, L.

Über die Umsetzungen von 4-Amino-pyrimidinen mit Aldehyden.

Chemische Berichte 99 (11), 3530-8, **1966**.

PFLEIDERER, W.; SCHÜNDEHÜTTE, K.-H.

Umsetzungen mit 1.3-Dimethyl-4-chlor-uracil.

Liebigs Ann. Chem. 612, 158-163, **1958**.

RALEVIC, V.; BURNSTOCK, G.

Receptors for purines and pyrimidines.

Pharmacol Rev 50 (3), 413-492, **1998**.

RYBAR, A.; PFLEIDERER, W.

7-Alkyl-8-ethynyltheophyllines.

Collect. Czech. Chem. Commun. 52 (11), 2730-4, **1987**.

SAUER, R.; MAURINSH, J.; REITH, U.; FÜLLE, F.; KLOTZ, K.-N.; MÜLLER, C. E.

Water-soluble phosphate prodrugs of 1-propargyl-8-styrylxanthine derivatives, A_{2A}-selective adenosine receptor antagonists.

J. Med. Chem. 43 (3), 440-448, **2000**.

SCARBOROUGH, H. C.

Pyrano[2,3-*d*]- and pyrido[2,3-*d*]pyrimidines.

J. Org. Chem. 29 (1), 219-221, **1964**.

SCHMIDT, A.; HETZHEIM, A.; ALBRECHT, D.

Novel barbituric acid derivatives, uracil-pyridinium salts and polycondensed oxopyrimidines.

Heterocycles 43 (10), 2153-2167, **1996**.

SCHULTE, K. E.; VON WEISENBORN, V.; TITTEL, G. L.

Kondensierte Pyrane.

Chem. Ber. 103, 1250-61, **1970**.

SCHWARZSCHILD, M. A.; XU, K.; OZTAS, E.; PETZER, J. P.; CASTAGNOLI, K.; CASTAGNOLI, N.; CHEN, J.-F.

Neuroprotection by caffeine and more specific A_{2A} receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease.

Neurology 61 (Suppl. 6), S55-S61, **2003**.

SHELKOV, R.; NAHMANY, M.; MELMAN, A.

Acylation through ketene intermediates.

J. Org. Chem. 67 (25), 8975-8982, **2002**.

SKUDARNOVA, T. I.; BUROVA, O. A.; SMIRNOVA, N. M.; CHELYSHEVA, T. S.

Synthesis and biological activity of 8-alkyl (aryl)-6-cyanopyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4,5-triones.

Khim. Farm. Zh. 28 (3), 39-42, **1994**.

SLÄTT, J.; ROMERO, I.; BERGMAN, J.

Cyanoacetylation of indoles, pyrroles and aromatic amines with the combination cyanoacetic acid and acetic anhydride.

Synthesis 16, 2760-2765, **2004**.

SMIRNOVA, N. M.; CHERDANTSEVA, N. M.; BUROVA, O. A.; NESTEROV, V. M.; SAFONOVA, T. S.

Cyanoacetylation of 6-aminouracils. Synthesis of 7-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4,5-triones.

Khim. Geterotsikl. Soedin. 7, 971-975, **1990**.

-
- TROSCHÜTZ, R.; ROTH, H. J.
Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione (5-Desazapteridine).
Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 406-414, **1978**.
- UNGER, S. H.; CHIANG, G. H.
Octanol-physiological buffer distribution coefficients of lipophilic amines by reversed-phase high-performance liquid chromatography and their correlation with biological activity
J. Med. Chem. 24 (3), 262-270, **1981**.
- URADE, Y.; EGUCHI, N.; QU, W.-M.; SAKATA, M.; HUANG, Z.-L.; CHEN, J.-F.; SCHWARZSCHILD, M. A.; FINK, J. S.; HAYAISHI, O.
Sleep regulation in adenosine A_{2A} receptor-deficient mice.
Neurology 61 (Suppl. 6), S94-S96, **2003**.
- VAN DER MEIJ, P. F. C.; LOHMANN, R. D.; DE WAARD, E. R.; CHEN, T. B. R. A; PANDIT, U. K.
Models of folate coenzymes 16. Chemical modelling of the thymidylate synthase reaction. Evidence for an "exocyclic methylene intermediate" analogue, which is reducible to a thymine derivative, in the reaction of 6-aminouracils with a 5,10-methylenetetrahydrofolate model.
Tetrahedron 42 (14), 3921-30, **1986**.
- WEISS, S. M.; BENWELL, K.; CLIFFE, I. A.; GILLESPIE, R. J.; KNIGHT, A. R.; LERPINIÈRE, J.; MISRA, A.; PRATT, R. M.; REVELL, D.; UPTON, R.; DOURISH, C. T.
Discovery of nonxanthine adenosine A_{2A} receptor antagonists for the treatment of Parkinson's disease.
Neurology 61 (Suppl. 6), S101-S106, **2003**.
- WEISS, S. M.; WHAWELL, E.; UPTON, R.; DOURISH, C. T.
Potential for antipsychotic and psychotomimetic effects of A_{2A} receptor modulation.
Neurology 61 (Suppl. 6), S88-S93, **2003**.
- WILCOX, C. S.; WELCH, W. J.; SCHREINER, G. F.; BELARDINELLI, L.
Natriuretic and diuretic actions of a highly selective adenosine A₁ receptor antagonist.
J Am Soc Nephrol 10, 714-720, **1999**.
- WISE, A.; SHEENAN, M.; REES, S.; LEE, M.; MILLIGAN, G.
Comparative analysis of the efficacy of A₁ adenosine receptor activation of G_{i/o}α G proteins following coexpression of receptor and G protein and expression of A₁ adenosine receptor-G_{i/o}α fusion proteins.
Biochemistry 38, 2272-2278, **1999**.
- ZHONG, H.; BELARDINELLI, L.; MAA, T.; FEOKTISTOV, I.; BIAGGIONI, I.; ZENG, D.
A_{2B} adenosine receptors increase cytokine release by bronchial smooth muscle cells.
Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 30, 118-125, **2004**.

ZHOU, Q.-Y.; LI, C.; OLAH, M. E.; JOHNSON, R. A.; STILES, G. L.; CIVELLI, O.

Molecular cloning and characterization of an adenosine receptor: the A₃ adenosine receptor.
PNAS 89, 7432-7436, **1992**.

ZIMMERMANN, H.

Extracellular metabolism of ATP and other nucleotides.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 362, 299-309, **2000**.

Abkürzungsverzeichnis

a	axial
A ₁ -AdoR	A ₁ -Adenosin-Rezeptor
A _{2B} -AdoR	A _{2A} -Adenosin-Rezeptor
A _{2A} -AdoR	A _{2B} -Adenosin-Rezeptor
A ₃ -AdoR	A ₃ -Adenosin-Rezeptor
Abb.	Abbildung
AC	Adenylatcyclase
AdoR	Adenosin-Rezeptor
ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
Ar	Aromat
ber.	berechnet
br	verbreitertes Signal
Ca ⁺	Calciumion
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CDCl ₃	deuteriertes Chloroform
CF ₃ COOD- <i>d</i> ₁	deuterierte Trifluoressigsäure
CHO	Ovarien chinesischer Hamster
COLOC	correlation via long range couplings
COPD	chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung
COSY	correlated spectroscopy
d	Dublett
dAMP	2'-Desoxyadenosin-5'-monophosphat
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett eines Dubletts
ddd	Dublett eines Dubletts eines Dubletts
ddt	Dublett eines Dubletts eines Tripletts
dtd	Dublett eines Tripletts eines Dubletts
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO- <i>d</i> ₅	fünffach deuteriertes Dimethylsulfoxid
DMSO- <i>d</i> ₆	volldeuteriertes Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
dq	Dublett eines Quartetts
dt	Dublett eines Tripletts
dTMP	2'-Desoxythymidin-5'-monophosphat
dUMP	2'-Desoxyuridin-5'-monophosphat
D ₂ O	volldeuteriertes Wasser
e	equatorial
EI	Elektronenstoßionisierung
EMME	Diethylethoxymethylenmalonat
ESI	Elektronensprayionisierung
eV	Elektronenvolt
g	Gramm
GABA	γ-Aminobuttersäure

GDP	Guanosindiphosphat
gef.	gefunden
ggf.	gegebenenfalls
G-Protein	Guanin-Nucleotid-bindendes Protein
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunde
HPLC	High performance liquid chromatographie
Hrsg.	Herausgeber
HRMS	High resolution mass spectrometry (hochauflösende Massenspektrometrie)
Hz	Hertz
IL-6	Interleukin-6
IMP	Inosinmonophosphat
IP ₃	Inositol-1,4,5-triphosphat
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hz
K	Kelvin
K ⁺	Kaliumion
k'	Retentionskoeffizient
K _D	Gleichgewichtsdissoziationskonstante
K _i	Inhibitionskonstante
KBr	Kaliumbromid
K ₂ HPO ₄	Dikaliumhydrogenphosphat
KH ₂ PO ₄	Kaliumdihydrogenphosphat
l	Liter
Lit.	Literatur
log D _{7,4}	Oktanol/Phosphatpuffer-Verteilungskoeffizient, pH 7,4
log P	Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten
M	molar
m _c	Multipllettzentrum
MCP-1	monocyte chemotactic protein-1
MHz	Megahertz
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mM	millimolar
mmol	millimol
mRNA	messenger Ribonucleinsäure
MS	Massenspektrometrie
n	Stichprobenumfang
NaCl	Natriumchlorid
NECA	5'- <i>N</i> -Ethylcarboxyamidoadenosin
nm	Nanometer
NMR	Nuclear magnetic Resonance (Kernresonanzspektroskopie)
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Hydroxoniumionen-Konzentration

PLC	Phospholipase C
ppm	parts per million
q	Quartett
quint	Quintett
q.s.	quo satis
r^2	Bestimmtheitsmaß
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SAH	S-Adenosylhomocystein
sext	Sextett
S_N2	Nukleophile Substitution des Types 2
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TFA	Trifluoressigsäure
TMS	Trimethylsilan
UDP	Uridindiphosphat
UTP	Uridintriphosphat
UV	Ultraviolett
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
δ	chemische Verschiebung

Die vorliegende Arbeit entstand am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dieter Heber. Die Testung der Verbindungen an den Adenosin-Rezeptoren erfolgte im Rahmen einer Kooperation mit dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn.

Herrn Prof. Dr. Dieter Heber danke ich sehr herzlich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Überlassung des hoch interessanten Themas, die Freiheiten bei der Forschung sowie das in mich gesetzte Vertrauen. Des Weiteren möchte ich mich für die stete Diskussionsbereitschaft bedanken.

Herrn Prof. Dr. Wolfram Hänsel danke ich für die Möglichkeit der Teilnahme an den Dänemark-Fortbildungen des Arbeitskreises Hänsel.

Einen besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. Ulrich Girreser aussprechen. Nicht nur für die Aufnahme zahlreicher ein- und zweidimensionaler NMR-Spektren, sondern auch für das stets offene Ohr für meine spektroskopischen Probleme und scheinbar „unlösbaren“ Fälle, die ständigen Diskussionsbereitschaft und die vielen nützlichen Anregungen.

Bei Martin Schütt möchte ich mich ganz besonders herzlich für die freundschaftliche und aufmunternde Zusammenarbeit bedanken. Durch seine synthetische Erfahrung konnten viele meiner synthetischen Probleme gelöst werden.

Susan, Melissa, Maren und Uli möchte ich für die Aufnahme der zahlreichen NMR-Spektren danken.

Bei Sven möchte ich mich für die Aufnahme der Massen an Massenspektren bedanken.

Susan danke ich für die HPLC-Messungen zur Bestimmung der Lipophilie.

Für das fleißige und sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Britta, Dana, Susan, Helen und ganz besonders Uli.

Für die nette Zusammenarbeit bei der Betreuung des 4. Semesters bedanke ich mich bei Uli, Anja, Inga, Carsten, Anne, Christiane und Kerstin.

Arne und Detlef möchte ich für die schnelle Hilfe bei den Computerproblemen bedanken.

Ein besonders herzlicher Dank gilt meinen Freunden innerhalb und außerhalb des Institutes.

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders herzlich bei meiner Familie für ihre Unterstützung während des Studiums und der Promotion bedanken.

Persönliche Daten

Name	Kerstin Brunhilde Bischoff
Geburtsdatum	22. März 1975
Geburtsort	Lübeck
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

August 1981 - Juni 1984	Grundschule Niederbüssau, Lübeck
August 1984 - Juni 1994	Ernestinenschule, Lübeck
Juni 1994	Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung

August 1994 - Juni 1996	Ausbildung zur Pharmazeutisch-technischen Assistentin an der Thodor-Litt-Schule, Neumünster
Juli 1996 - Januar 1997	Praktikum in der Apotheke am Mönkhofer Weg, Lübeck
Februar 1997 - März 1997	Pharmazeutisch-technische Assistentin in der Apotheke am Mönkhofer Weg, Lübeck

Hochschulausbildung

April 1997 - Juni 2001	Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
März 1999	1. Staatsexamen
Juni 2001	2. Staatsexamen
Juli 2001 - Juni 2002	Pharmaziepraktikum in der Förde-Apotheke, Kiel
Juli 2002	3. Staatsexamen
Juli 2002	Erteilung der Approbation
Juli 2002 - September 2002	Apothekerin in der Förde-Apotheke, Kiel

Berufliche Tätigkeit und Weiterbildung

seit Oktober 2002	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. Dieter Heber
Dezember 2005	Fachapothekerin für Pharmazeutische Analytik

Der Inhalt dieser Abhandlung wurde – abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer – selbständig von mir erarbeitet und in dieser Form zusammengestellt. Die Arbeit hat an keiner anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegen.

Kiel, im Mai 2006

Kerstin Bischoff

BISCHOFF, K.; GIRRESER, U.; HEBER, D.; SCHÜTT, M.

Two-step synthetic approach to 6-substituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidine(1*H*,3*H*)-2,4-diones from 6-amino-, 6-alkylamino-, and 6-arylamino-1,3-dimethyluracils.

Z. Naturforsch. 61b, 486-494, **2006**.

Die Xanthine Coffein und Theophyllin sind unselektive Antagonisten der Adenosin-Rezeptoren, die vielversprechende therapeutische Zielstrukturen für eine Vielzahl von Erkrankungen und Funktionsstörungen sind, z.B. Morbus Parkinson, Asthma und kardiale ischämische Zustände. Die Substanzklasse der Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine zeigte in der Vergangenheit eine hohe Affinität und eine gute antagonistische Wirkung an den Subtypen A₁ und A_{2A}. In dieser Arbeit wurde die Synthese neuer Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine, die eine Alkylamino- oder Arylaminogruppe in der Position 8 tragen, fortgeführt. Es wurde auf eine umfassende Strukturaufklärung aller dargestellten Zwischen- und Endprodukte Wert gelegt, insbesondere unter Verwendung von ein- und zweidimensionalen NMR-Spektroskopie-Methoden. Während der Forschung wurde eine Vielzahl von unerwarteten Reaktionsprodukten beobachtet. Zum Beispiel führte die Mannich-Reaktion von 7-Aryl-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidinen zu dimeren Verbindungen, den 1,2-Bis(7-aryl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)ethanen. Als Reaktionsmechanismus wurde die En-Reaktion diskutiert. Weitere Beispiele für unerwartete Reaktionen sind die Umlagerung von 6-substituierten 3-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-3-oxopropionitrilen unter basischen Bedingungen zu 1,4-Dihydro-4-pyridonen und die Abspaltung von Alkylaminen aus zwei verschiedenen 6-substituierten 5-(3-Aryl-3-hydroxypropyl)-1,3-dimethyluracil-Derivaten unter Bildung eines Pyrano[2,3-*d*]pyrimidins. Eine neue Annelierungsreaktion zur Darstellung von Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbaldehyden in unmittelbarer Nachbarschaft zu einer Dihydrostruktur wurde entwickelt. Eine solche Teilstruktur ist mit einfachen Mitteln durch einen Redoxprozess nicht darstellbar. Für eine Auswahl der synthetisierten Verbindungen wurde die Lipophilie (log D) mit chromatographischen Methoden bestimmt und ein Vergleich mit empirisch ermittelten Lipophilie-Daten durchgeführt. Die Affinität dieser ausgewählten Substanzen gegenüber den verschiedenen Adenosin-Rezeptoren sollte an der Universität in Bonn in Radioligand-bindungsstudien getestet werden.

The xanthines caffeine and theophylline are nonselective antagonists of the adenosine receptors. Adenosine agonists and antagonists are promising therapeutic targets in a wide range of diseases and disorders, e.g. Parkinson's disease, asthma, and cardiac ischemic disease. In the past pyrido[2,3-*d*]pyrimidines have shown a high affinity and good antagonistic efficacy on A₁ and A_{2A} adenosine receptors. The objective of the present work was to synthesize novel pyrido[2,3-*d*]pyrimidines bearing an alkylamino or arylamino group in position 8. A comprehensive structure elucidation was performed for all compounds, particularly by the use of one- and two-dimensional NMR-spectroscopy. During this investigation a number of unexpected reaction products were observed. For example, the Mannich reaction of 7-aryl-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidines using *N,N*-dimethylaminomethylene chloride led to the formation of dimeric structures, namely 1,2-bis(7-aryl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)ethane derivatives. For the mechanism an Ene reaction was discussed. Other examples for unexpected reactions were the rearrangement of 6-substituted 3-(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-3-oxopropionitriles under basic conditions to 1,4-dihydro-4-pyridones and the cleavage of alkylamines from two different 6-substituted 5-(3-aryl-3-hydroxypropyl)-1,3-dimethyluracil derivatives with formation of one pyrano[2,3-*d*]pyrimidine. A new reaction for the synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carbaldehyde in immediate vicinity to a dihydro-structure was developed. Such a partial structure is not easily accessible using redox reactions. For a number of substances the physico-chemical parameter lipophilicity (log D) was determined with chromatographic techniques and compared with empirical values. For these selected compounds the affinity to adenosine receptors should be investigated in radioligand bindings assays on the University of Bonn.