

# SYNTHESE VON STICKSTOFFMONOXID- SYNTHESE-INHIBITOREN



DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES

DER MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT

DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT

ZU KIEL

vorgelegt von

**FRIEDRIKE FRIEDRICH**

KIEL 2006

Referent:

Prof. Dr. B. Clement

Korreferent:

Prof. Dr. D. Heber

Tag der mündlichen Prüfung:

19.07.2006

Zum Druck genehmigt:

06.02.2007

Prof. Dr. J. Grotemeyer  
(Dekan)

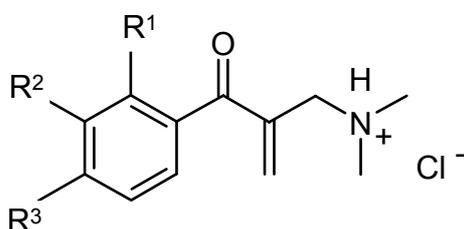
Für meine Eltern

5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
Abb.	Abbildung
AlCl <sub>3</sub>	Aluminiumchlorid
Asp	Asparagin
ATP	Adenosintriphosphat
ber.	berechnet
BH <sub>4</sub>	Tetrahydrobiopterin
bNOS	neuronale Stickstoffmonoxid Synthase
CaM	Calmodulin
CAT	kationischer Aminosäuretransporter
CDCl <sub>3</sub>	deuteriertes Chloroform
cGMP	cyklisches Guanosinmonophosphat
CGRP	Calcitonin gene related peptide
cNOS	konstitutive Stickstoffmonoxid Synthase
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoßionisation
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid Synthase
FAD	Flavinadenindinucleotid
FMN	Flavinmononucleotid
gef.	gefunden
GMP	Guanosinmonophosphat
GTP	Guanosintriphosphat
HCl	Salzsäure
H <sub>2</sub> O	Wasser
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
IC <sub>50</sub>	für eine halbmaximale Hemmung notwendige Konzentration
IL-1	Interleukin 1
IL-2	Interleukin 2
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid Synthase
Int. Bez.	Interne Bezeichnung
IR	Infrarot
KI	Kaliumiodid
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Kaliumcarbonat
LDL	„low-density“ Lipoproteine
L-NA	<i>N</i> <sup>ω</sup> -Nitro-L-arginin
L-NIO	<i>N</i> <sup>ω</sup> -Iminoethyl-L-ornithin

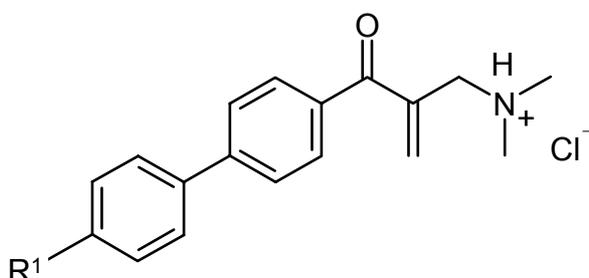
## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

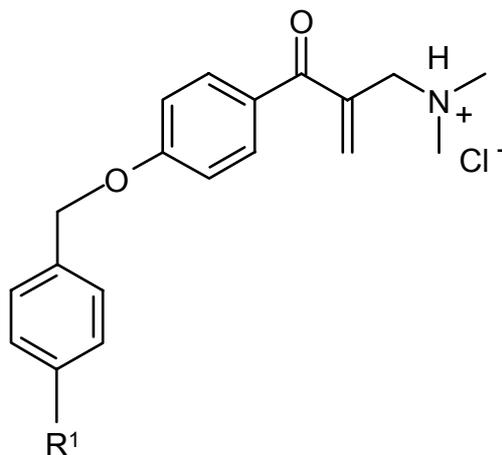
L-NMMA	<i>N</i> <sup>ω</sup> -Monomethyl-L-arginin
MS	Massenspektrometrie
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NaH	Natriumhydrid
NANC	nichtadrenerg, nichtcholinerg
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
nNOS	neuronale Stickstoffmonoxid Synthase
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	NO-Synthase, Stickstoffmonoxid Synthase
ONOO <sup>-</sup>	Peroxynitrit
OTC	Ornithin Transcarbamyase
PCl <sub>5</sub>	Phosphorpentachlorid
Pd-C	Palladium-Kohle
ppm	parts per million
ROI	reaktive Sauerstoffspezies
Tab.	Tabelle
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TNF <sub>α</sub>	Tumornekrosefaktor
TRIM	Trimethylphenylfluorimidazol
Tyr	Tyrosin
VIP	vasoaktives intestinales Peptid

**Phenyl-Enon-Mannichbasen:**


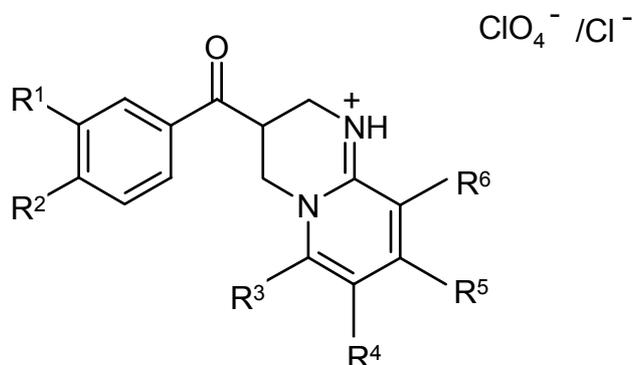
Verb.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Name
<b>54c</b>	H	H	CN	1-(4'-Cyanphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid
<b>54d</b>	H	H	Cyclohexyl	1-[4'-(4''-Cyclohexyl)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

**Biphenyl-Enon-Mannichbasen:**


Verb.	R <sup>1</sup>	Name
<b>55b</b>	OH	2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4''-hydroxyphenyl)phenyl]-prop-2-en-1-on Hydrochlorid
<b>55d</b>	OCH <sub>3</sub>	2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4''-methoxyphenyl)phenyl]-prop-2-en-1-on Hydrochlorid

**Benzyloxyphenyl-Enon-Mannichbasen:**


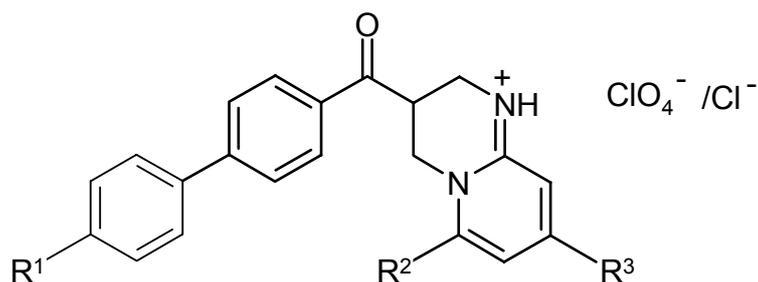
Verb.	R <sup>1</sup>	Name
<b>56a</b>	F	2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-fluorbenzyloxy)phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid
<b>56b</b>	Br	1-[4'-(4"-Brombenzyloxy)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid
<b>56d</b>	Cl	1-[4'-(4"-Chlorbenzyloxy)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid
<b>56e</b>	OCH <sub>3</sub>	2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-methoxybenzyloxy)phenyl]-prop-2-en-1-on Hydrochlorid
<b>56f</b>	H	1-(4'-Benzyloxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

**Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine:**
**Phenylderivate:**


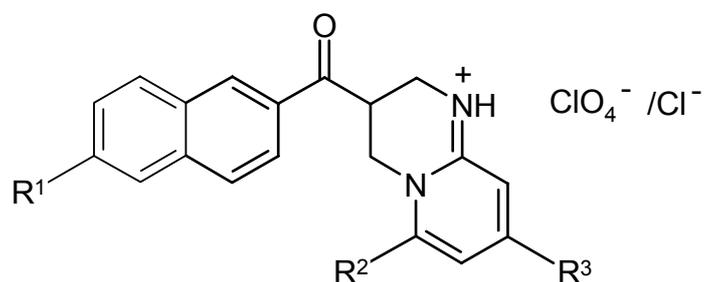
Verb.	Int. Bez.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Name
<b>58</b>	<b>Py48</b>	H	OH	H	H	CH <sub>3</sub>	H	3,4-Dihydro-3-(4'-hydroxybenzoyl)-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>59</b>	<b>Py58</b>	H	CN	H	H	CH <sub>3</sub>	H	3-(4'-Cyanbenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>60</b>	<b>Py55</b>	H	Cyclohexyl	H	H	CH <sub>3</sub>	H	3-(4'-Cyclohexylbenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid
<b>61</b>	<b>Py56</b>	H	COOH	H	H	CH <sub>3</sub>	H	3-(4'-Carboxybenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid
<b>62</b>	<b>Py11</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	3,4-Dihydro-9-methyl-3-(4'-methylbenzoyl)-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>63</b>	<b>Py12</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	3,4-Dihydro-3-(3',4'-dimethoxybenzoyl)-9-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>64</b>	<b>Py20</b>	H	F	CH <sub>3</sub>	H	H	H	3-(4'-Fluorbenzoyl)-3,4-dihydro-6-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat

## STRUKTURFORMELVERZEICHNIS DER GETESTETEN VERBINDUNGEN

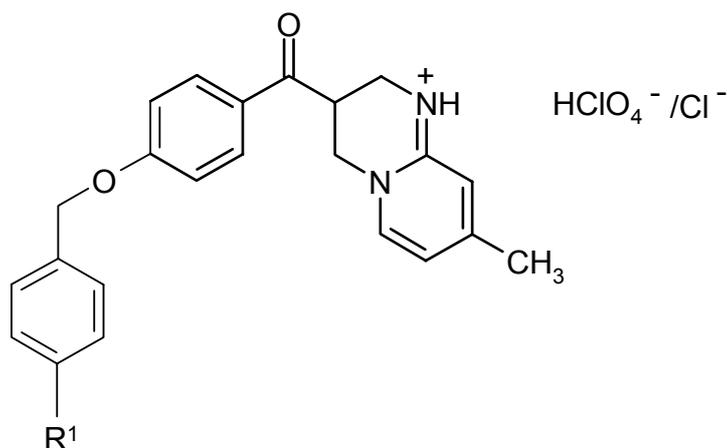
<b>65</b>	<b>Py40</b>	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	H	3-(4'-Chlor-3'-methylbenzoyl)- 3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> - pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>66</b>	<b>Py8</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	3,4-Dihydro-6-methyl-3-(4'-me- thylbenzoyl)-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]- pyrimidin Hydroperchlorat
<b>67</b>	<b>Py5</b>	Cl	Cl	H	H	H	H	3-(3',4'-Dichlorbenzoyl)-3,4- dihydro-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>68</b>	<b>Py41</b>	F	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	3-(3'-Fluor-4'-methoxybenzoyl)- 3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> - pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>69</b>	<b>Py45</b>	Cl	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	H	3-(3',4'-Dichlorbenzoyl)-3,4- dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido- [1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>70</b>	<b>Py2</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3,4-Dihydro-3-(4'-methyl- benzoyl)-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]- pyrimidin Hydroperchlorat
<b>71</b>	<b>Py9</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	3,4-Dihydro-3-(3',4'- dimethoxybenzoyl)-6-methyl-2 <i>H</i> - pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>73</b>	<b>Py60</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	3,4-Dihydro-3-(4-methoxy- carbonylbenzoyl)-8-methyl-2 <i>H</i> - pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat

**Biphenylderivate:**


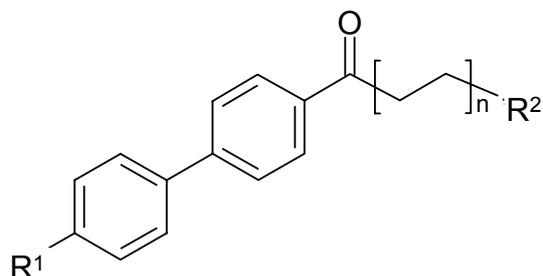
Verb.	Int. Bez.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Name
<b>74</b>	<b>Py47</b>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	3,4-Dihydro-3-[4'-(4"-methoxyphenyl)-benzoyl]-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>75</b>	<b>Py52</b>	OH	H	CH <sub>3</sub>	3,4-Dihydro-3-[4'-(4"-hydroxyphenyl)benzoyl]-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid
<b>76</b>	<b>Py51</b>	F	H	CH <sub>3</sub>	3-[4'-(4"-Fluorphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>77</b>	<b>Py49</b>	CN	H	CH <sub>3</sub>	3-[4'-(4"-Cyanphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid
<b>78</b>	<b>Py50</b>	COOH	H	CH <sub>3</sub>	3-[4'-(4"-Carboxyphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid
<b>79</b>	<b>Py33</b>	Br	H	CH <sub>3</sub>	3-[4'-(4"-Bromphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>80</b>	<b>Py34</b>	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-[4'-(4"-Bromphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-6,8-dimethyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>81</b>	<b>Py44</b>	Br	H	H	3-[4'-(4"-Bromphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat

**Naphthylderivate:**


Verb.	Int. Bez.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Name
<b>87</b>	<b>Py38</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,4-Dihydro-6,8-dimethyl-3-[2-(6-methoxynaphthoyl)]-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid
<b>88</b>	<b>Py31</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	3,4-Dihydro-8-methyl-3-[2-(6-methylnaphthoyl)]-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>89</b>	<b>Py36</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,4-Dihydro-6,8-dimethyl-3-[2-(6-methylnaphthoyl)]-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>90</b>	<b>Py37</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3,4-Dihydro-6-methyl-3-[2-(6-methylnaphthoyl)]-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat

**Benzyloxyphenylderivate:**


Verb.	Int. Bez.	R <sup>1</sup>	Name
72	Py46	H	3-(4'-Benzyloxybenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
82	Py57	Br	3-[4'-(4''-Brombenzyloxy)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid
83	Py53	Cl	3-[4'-(4''-Chlorbenzyloxy)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
84	Py54	OCH <sub>3</sub>	3,4-Dihydro-3-[4'-(4''-methoxybenzyloxy)benzoyl]-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
85	Py59	CN	3-[4'-(4''-Cyanbenzyloxy)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat

**Mannichbasen und Variationen:**


Verb.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Name
<b>96</b>	Br	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-2-dimethylaminoethan-1-on Hydrochlorid
<b>43a</b>	Br	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-3-dimethylaminopropan-1-on Hydrochlorid
<b>99</b>	Br	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-4-dimethylaminobutan-1-on Hydrochlorid
<b>102</b>	Br	Morpholinyl	2	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-3-morpholin-1-yl-propan-1-on
<b>101</b>	Br	Piperidinyl	2	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-3-piperidin-1-yl-propan-1-on Hydrochlorid
<b>43b</b>	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	1-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)-3-dimethylaminopropan-1-on Hydrochlorid
<b>43c</b>	F	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	3-Dimethylamino-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)propan-1-on Hydrochlorid
<b>103</b>	OH	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	3-Dimethylamino-1-(4'-hydroxybiphenyl)propan-1-on Hydrochlorid

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG</b>	<b>1</b>
<hr/>		
<b>1.1</b>	<b>STICKSTOFFMONOXID (NO)</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>STICKSTOFFMONOXIDSYNTASE (NOS)</b>	<b>2</b>
1.2.1	Geschichte der NOS	2
1.2.2	Isoformen und Vorkommen der NOS	2
1.2.3	Aufbau der NOS	4
1.2.4	Mechanismus der NO-Bildung	5
1.2.5	eNOS - NO im Gefäßsystem	7
1.2.6	iNOS - NO im Immunsystem	9
1.2.7	nNOS - NO im Nervensystem	10
<b>1.3</b>	<b>INHIBITOREN DER NO-SYNTASE</b>	<b>11</b>
1.3.1	Aminosäurederivate	11
1.3.2	Dipeptide	13
1.3.3	Guanidine	13
1.3.4	Isothioharnstoffe und Amidine	14
1.3.5	Indazole	16
1.3.6	Imidazole	16
1.3.7	Tetrahydrobiopterinanaloga	17
<b>1.4</b>	<b>NO UND MIGRÄNE</b>	<b>18</b>
<b>1.5</b>	<b>STAND DER VORARBEITEN UND ZIELSETZUNG</b>	<b>20</b>
<b>2</b>	<b>SYNTHESEN</b>	<b>28</b>
<hr/>		
<b>2.1</b>	<b>SYNTHESE DER ARYLKETONE (45A-F)</b>	<b>28</b>
2.1.1	Übersicht über die Synthese	28
2.1.2	4-Hydroxyphenylacetophenon (45b)	29
2.1.3	4-Chlorphenylacetophenon (45d)	30
<b>2.2</b>	<b>SYNTHESE DER BENZYLIIERTEN VERBINDUNGEN (47A-G)</b>	<b>32</b>
<b>2.3</b>	<b>SYNTHESE DER ENON-MANNICHBASEN(54A-D, 55A-D, 56A-F)</b>	<b>34</b>
2.3.1	Übersicht über die Synthese	34
2.3.1.1	Phenylderivate (54a-d)	36
2.3.1.2	Biphenylderivate (55a-d)	37
2.3.1.3	Benzylderivate (56a-f)	38

2.3.2	Spektroskopische Identifizierung	39
2.3.2.1	Phenylderivate	40
2.3.2.1.1	<sup>1</sup> H-NMR-Spektrum	40
2.3.2.1.2	<sup>13</sup> C-NMR-Spektrum	41
2.3.2.2	Biphenylderivate	43
2.3.2.2.1	<sup>1</sup> H-NMR-Spektrum	43
2.3.2.2.2	<sup>13</sup> C-NMR-Spektrum	44
2.3.2.3	Benzylderivate	45
2.3.2.3.1	<sup>1</sup> H-NMR-Spektrum	45
2.3.2.3.2	<sup>13</sup> C-NMR-Spektrum	46
<b>2.4</b>	<b>SYNTHESE DER PYRIDO[1,2-<i>A</i>]PYRIMIDINE (58-85, 87-90)</b>	<b>48</b>
2.4.1	Übersicht über die Synthese	48
2.4.1.1	Mechanismus der Pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidinsynthese	48
2.4.1.2	Phenylderivate (58-71, 73)	51
2.4.1.3	Pyridopyrimidin mit Carboxylfunktion (61)	54
2.4.1.4	Pyridopyrimidin mit freier Hydroxylfunktion (58)	54
2.4.1.5	Pyridopyrimidin mit Methylesterfunktion (73)	56
2.4.1.6	Biphenylderivate (74-81)	56
2.4.1.7	Pyridopyrimidin mit Carboxylfunktion (78)	58
2.4.1.8	Benzylderivate (72, 82-85)	59
2.4.1.9	Naphthylderivate (87-90)	61
2.4.2	Spektroskopische Identifizierung	62
2.4.2.1	Phenylderivate	62
2.4.2.1.1	<sup>1</sup> H-NMR-Spektrum	62
2.4.2.1.2	<sup>13</sup> C-NMR-Spektrum	63
2.4.2.2	Biphenylderivate	65
2.4.2.2.1	<sup>1</sup> H-NMR-Spektrum	65
2.4.2.2.2	<sup>13</sup> C-NMR-Spektrum	66
2.4.2.3	Benzylderivate	67
2.4.2.3.1	<sup>1</sup> H-NMR-Spektrum	67
2.4.2.3.2	<sup>13</sup> C-NMR-Spektrum	70
2.4.2.4	Naphthylderivate	71
2.4.2.4.1	<sup>1</sup> H-NMR-Spektrum	71
2.4.2.4.2	<sup>13</sup> C-NMR-Spektrum	72
2.4.2.5	Methylsubstitution des Pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidinrings	75
2.4.2.6	<sup>1</sup> H-NMR und das Substitutionsmuster der Pyridopyrimidine	76
2.4.2.6.1	<sup>1</sup> H-NMR am Beispiel von 70, 66 und 62	76
2.4.2.6.2	<sup>1</sup> H-NMR am Beispiel von 79 und 80	78

<b>2.5</b>	<b>SYNTHESE DER MANNICHBASEN</b>	<b>81</b>
2.5.1	Übersicht über die Synthese	81
2.5.1.1	Allgemeine Synthese der Mannichbasen	81
2.5.1.2	Fluorbiphenyl- und Chlorbiphenyl-Mannichbasen	82
2.5.1.3	Mannichbasen mit Dimethylaminoethan-1-on-Seitenkette	83
2.5.1.4	Mannichbasen mit Dimethylaminobutan-1-on-Seitenkette	84
2.5.1.5	Variation der Aminkomponente	85
2.5.2	Spektroskopische Identifizierung	86
2.5.2.1	Mannichbasen und Variation	86
2.5.2.1.1	<sup>1</sup> H-NMR-Spektrum	86
<b>2.6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>91</b>
<b>3</b>	<b>IN VITRO -TESTUNG</b>	<b>93</b>
<b>3.1</b>	<b>TESTUNG</b>	<b>93</b>
3.1.1	Geleistete Vorarbeit	93
3.1.2	Getestete Verbindungen	95
3.1.2.1	Pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidine	95
3.1.2.2	Enon-Mannichbasen	97
3.1.2.3	Mannichbasen und Variationen	98
3.1.3	Testergebnisse	99
3.1.3.1	Pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidine	99
3.1.3.2	Enon-Mannichbasen	100
3.1.3.3	Mannichbasen und Variationen	101
3.1.4	Struktur-Wirkungsbeziehung	101
3.1.4.1	Pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidine	101
3.1.4.1.1	Methylierung des Grundkörpers	102
3.1.4.1.2	Phenylderivate	105
3.1.4.1.3	Biphenylderivate	107
3.1.4.1.4	Benzyloxyphenylderivate	108
3.1.4.1.5	Naphthylderivate	109
3.1.4.2	Enon-Mannichbasen und Mannichbasen	110
<b>3.2</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>112</b>
<b>4</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>115</b>

---

## **5 EXPERIMENTELLER TEIL** **122**

---

### **5.1 ALLGEMEINE HINWEISE** **122**

### **5.2 SYNTHESE DER 1-ARYLKETONE** **124**

- |       |   |     |
|-------|---|-----|
| 5.2.1 | 1-(4-Methoxybiphenyl-4-yl)ethanon (45a) | 124 |
| 5.2.2 | 1-(4-Hydroxybiphenyl-4-yl)ethanon (45b) | 125 |
| 5.2.3 | 1-(4-Cyanbiphenyl-4-yl)ethanon (45c)    | 126 |
| 5.2.4 | 1-(4-Chlorbiphenyl-4-yl)ethanon (45d)   | 127 |
| 5.2.5 | 1-(4-Fluorbiphenyl-4-yl)ethanon (45e)   | 128 |
| 5.2.6 | 1-(4-Acetoxybiphenyl-4-yl)ethan (45f)   | 129 |

### **5.3 SYNTHESE DER 1-(4-BENZYLOXYPHENYL)ETHANONE** **131**

- |       |   |     |
|-------|---|-----|
| 5.3.1 | 1-(4-Benzyloxyphenyl)ethanon (47a)            | 131 |
| 5.3.2 | 1-[4-(4-Brombenzyloxy)phenyl]ethanon (47b)    | 132 |
| 5.3.3 | 1-[4-(4-Chlorbenzyloxy)phenyl]ethanon (47c)   | 133 |
| 5.3.4 | 1-[4-(4-Methoxybenzyloxy)phenyl]ethanon (47d) | 135 |
| 5.3.5 | 1-[4-(4-Cyanbenzyloxy)phenyl]ethanon (47e)    | 136 |
| 5.3.6 | 1-[4-(4-Fluorbenzyloxy)phenyl]ethanon (47f)   | 137 |
| 5.3.7 | 1-(4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl)ethanon (47g)  | 138 |

### **5.4 SYNTHESE DER 1-ARYL-2-(DIMETHYLAMINOMETHYL)-PROP-2-EN-1-ONE** **139**

- |       |   |     |
|-------|---|-----|
| 5.4.1 | 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(2',3',4'-trichlorphenyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (54a)      | 139 |
| 5.4.2 | 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(4'-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (54b)             | 140 |
| 5.4.3 | 1-(4'-Cyanphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (54c)                | 141 |
| 5.4.4 | 1-[4'-(4"-Cyclohexyl)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (54d)     | 142 |
| 5.4.5 | 1-[4'-(4"-Cyanphenyl)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (55a)     | 144 |
| 5.4.6 | 2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-fluorphenyl)phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid (55c)    | 145 |
| 5.4.7 | 2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-methoxyphenyl)phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid (55d)  | 146 |
| 5.4.8 | 2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-fluorbenzyloxy)phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid (56a) | 147 |

5.4.9	1-[4'-(4"-Brombenzyloxy)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (56b)	148
5.4.10	1-[4'-(4"-Cyanobenzyloxy)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (56c)	149
5.4.11	1-[4'-(4"-Chlorbenzyloxy)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (56d)	150
5.4.12	2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-methoxybenzyloxy)phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid (56e)	151
5.4.13	1-(4'-Benzyloxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (56f)	153

## **5.5 SYNTHESE DER 3-ACYL-3,4-DIHYDRO-2*H*-PYRIDO-[1,2-*a*]PYRIMIDINE 154**

5.5.1	3,4-Dihydro-3-(4'-hydroxybenzoyl)-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (58)	154
5.5.2	3-(4'-Cyanbenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (59)	156
5.5.3	3-(4'-Cyclohexylbenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (60)	157
5.5.4	3-(4'-Carboxybenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid (61)	158
5.5.5	3,4-Dihydro-9-methyl-3-(4'-methylbenzoyl)-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (62)	159
5.5.6	3,4-Dihydro-3-(3',4'-dimethoxybenzoyl)-9-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (63)	160
5.5.7	3-(4'-Fluorbenzoyl)-3,4-dihydro-6-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (64)	161
5.5.8	3-(4'-Chlor-3'-methylbenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (65)	163
5.5.9	3,4-Dihydro-6-methyl-3-(4'-methylbenzoyl)-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (66)	164
5.5.10	3-(3',4'-Dichlorbenzoyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (67)	165
5.5.11	3-(3'-Fluor-4'-methoxybenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (68)	166
5.5.12	3-(3',4'-Dichlorbenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (69)	167
5.5.13	3,4-Dihydro-3-(4'-methylbenzoyl)-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (70)	168

5.5.14	3,4-Dihydro-3-(3',4'-dimethoxybenzoyl)-6-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]-pyrimidin Hydroperchlorat (71)	169
5.5.15	3-(4'-Benzyloxybenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (72)	170
5.5.16	3,4-Dihydro-3-(4-methoxycarbonylbenzoyl)-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (73)	171
5.5.17	3,4-Dihydro-3-[4'-(4"-methoxyphenyl)benzoyl]-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (74)	172
5.5.18	3,4-Dihydro-3-[4'-(4"-hydroxyphenyl)benzoyl]-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid (75)	174
5.5.19	3-[4'-(4"-Fluorphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (76)	175
5.5.20	3-[4'-(4"-Cyanphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid (77)	176
5.5.21	3-[4'-(4"-Carboxyphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid (78)	177
5.5.22	3-[4'-(4"-Bromphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (79)	179
5.5.23	3-[4'-(4"-Bromphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-6,8-dimethyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (80)	180
5.5.24	3-[4'-(4"-Bromphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (81)	181
5.5.25	3-[4'-(4"-Brombenzyloxy)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid (82)	182
5.5.26	3-[4'-(4"-Chlorbenzyloxy)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (83)	183
5.5.27	3,4-Dihydro-3-[4'-(4"-methoxybenzyloxy)benzoyl]-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (84)	185
5.5.28	3-[4'-(4"-Cyanbenzyloxy)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (85)	186
5.5.29	3,4-Dihydro-6,8-dimethyl-3-[2-(6-methoxynaphthoyl)]-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid (87)	187
5.5.30	3,4-Dihydro-8-methyl-3-[2-(6-methylnaphthoyl)]-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (88)	188
5.5.31	3,4-Dihydro-6,8-dimethyl-3-[2-(6-methylnaphthoyl)]-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (89)	190
5.5.32	3,4-Dihydro-6-methyl-3-[2-(6-methylnaphthoyl)]-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat (90)	191

<b>5.6</b>	<b>SYNTHESE DER CHLOR-1-(4-BIPHENYLYL)ALKAN-1-ONE</b>	<b>193</b>
5.6.1	3-Chlor-1-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)propan-1-on (93)	193
5.6.2	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-2-chlorethan-1-on (95)	194
5.6.3	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-4-chlorbutan-1-on (98)	195
5.6.4	3-Chlor-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)propan-1-on (104)	196
<b>5.7</b>	<b>SYNTHESE DER MANNICHVARIATIONEN</b>	<b>197</b>
5.7.1	1-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)-3-dimethylaminopropan-1-on Hydrochlorid (43b)	197
5.7.2	3-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)propan-1-on Hydrochlorid (43c)	198
5.7.3	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-2-dimethylaminoethan-1-on Hydrochlorid (96)	199
5.7.4	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-2-dimethylaminobutan-1-on Hydrochlorid (99)	200
<b>5.8</b>	<b>SYNTHESE DER MANNICHBASEN</b>	<b>202</b>
5.8.1	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-3-dimethylaminopropan-1-on Hydrochlorid (43a)	202
5.8.2	3-(Dimethylamino)-1-(4'-hydroxyphenyl)propan-1-on Hydrochlorid (53)	203
5.8.3	1-[4-(4'-Brombenzyloxy)phenyl]-3-dimethylaminopropan-1-on Hydrochlorid (91)	204
5.8.4	3-Dimethylamino-1-(4'-hydroxybiphenyl)propan-1-on Hydrochlorid (103)	205
<b>5.9</b>	<b>SYNTHESE DER MANNICHBASEN MIT VERÄNDERTER AMINKOMPONENTE</b>	<b>207</b>
5.9.1	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-3-piperidin-1-yl-propan-1-on Hydrochlorid (101)	207
5.9.2	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-3-morpholin-1-yl-propan-1-on (102)	208
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>210</b>

---

# 1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

---

## 1.1 Stickstoffmonoxid (NO)

Die Präsenz von nichtadrenergen und nichtcholinergen hemmenden Nerven (NANC) wurde in den 70er und 80er Jahren für eine Vielzahl von glatten Muskeln gefunden. In einigen Geweben erkannte man Substanz P, vasoaktive intestinale Peptide (VIP), ATP und andere endogene Substanzen als Transmitter (Burnstock, 1972; Lundberg, 1981). Viele NANC Neurotransmitter konnten lange Zeit nicht identifiziert werden. Deshalb war es ein großer Durchbruch als Furchgott und Zawadzki, 1980 den „endothelium derived relaxing factor“ erstmals beschrieben.

Dieser wurde schließlich 1987 als Stickstoffmonoxid (NO) identifiziert (Palmer *et al.*, 1987; Ignarro *et al.*, 1987) und kurz darauf wurde die Existenz eines ubiquitären biochemischen Signalweges aufgezeigt (Moncada *et al.*, 1989).

NO selbst ist ein kleines lipophiles Molekül, welches schnell durch biologische Membranen diffundieren kann und somit Kompartimente benachbarter Zellen schnell erreicht. Wie auch Sauerstoff ist Stickstoffmonoxid ein Gas, das nur schwer löslich in wässrigen Medien ist. Die sehr kurze Halbwertszeit von unter fünf Sekunden in biologischem Gewebe begrenzt die Verfügbarkeit von gebildetem NO auf eng benachbarte Zellen (Ignarro, 1990). Unter physiologischen Bedingungen und neutralem pH ist NO nicht sehr reaktiv, zeigt aber eine hohe Affinität zur Bindung an das Häm-Eisen.

Zu seinen physiologischen Aufgaben zählen neben der des Neurotransmitters die Gedächtnisbildung, die Regulation des Blutflusses und die Modulation von Schmerz (Snyder und Bredt, 1992) sowie verschiedene gastrointestinale und respiratorische Funktionen und eine Beteiligung an der Peniserektion (Rand, 1992; Toda, 1995).

NO wird heute mit einer Reihe von Krankheiten in Verbindung gebracht. Hierzu gehören unter anderem Asthma (Guo *et al.*, 2000), rheumatoide Arthritis (Onur *et al.*, 2001), Sepsis (Titheradge, 1999), Colitis ulcerosa (Boughton-Smith *et al.*, 1993) und die Migräne (Olesen und Jansen-Olesen, 2000).

NO wird aus einer Aminosäure, dem L-Arginin, gebildet. Das Enzym, welches diese Bildung katalysiert, gehört zu der Familie der NO-Synthasen (NOS).

## **1.2 Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS)**

### **1.2.1 Geschichte der NOS**

Die NO-Synthase wurde das erste Mal 1989 identifiziert und beschrieben. Bereits 1994, also 5 Jahre später waren die drei Isoformen gefunden und gereinigt. Seitdem entstanden über 16000 Veröffentlichungen über die NO-Synthase (NOS), die sich mit der Strukturaufklärung des Enzyms, aber auch mit seiner Funktion und Inhibition befassen. Jährlich kommen über 2800 Publikationen hinzu.

Die erste Kristallstruktur einer NOS wurde 1998 aufgeklärt. Es war ebenfalls im Jahre 1998, als man die Bedeutung für die Forschung rund um NO erkannte und R. Furchgott, L. Ignarro and F. Murad den Nobelpreis für ihre Arbeit erhielten. Ihre Arbeiten führten zur Entdeckung von NO als biologischem Mediator.

### **1.2.2 Isoformen und Vorkommen der NOS**

Es wurden drei verschiedene Isoformen des Enzyms gefunden, deren Gene auf unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert sind (Nathan und Xie, 1994). Sie unterscheiden sich in ihrer Lokalisation im Körper, ihren katalytischen Eigenschaften und ihrer Empfindlichkeit gegenüber Inhibitoren. Eine Homologie besteht nur zu 51-57 %.

Man unterscheidet: nNOS, auch bNOS, Typ I oder NOS-1 genannt, die zuerst in neuronalem („n“) Gewebe gefunden und kloniert wurde (Bredt und Snyder, 1990; Bredt *et al.*, 1991) und auch hier dominant gegenüber anderen Geweben vorkommt. iNOS ist auch bekannt als Typ II oder NOS-2, wobei „i“ für induzierbar steht, da dieses Isoenzym in einer Vielzahl von verschiedenen Geweben zu finden ist und sich durch seine Induzierbarkeit auszeichnet.

Die dritte Isoform wird als eNOS bezeichnet, aber auch unter dem Namen Typ III oder NOS-3 geführt. Sie wurde das erste Mal in vaskulären endothelialen („e“) Zellen gefunden.

Die Namensgebung mit den Bezeichnungen neuronal, induzierbar und endothelial ist nicht ganz präzise, was die Lokalisation im Körper bzw. die Induzierbarkeit betrifft. nNOS beispielsweise wurde auch in Epithelien der Bronchien und der Luftröhre (Kobzik *et al.*, 1993) sowie in der Skelettmuskulatur (Kobzik *et al.*, 1994) und in der Niere (Wilcox *et al.*, 1998) gefunden. eNOS hingegen fand man nicht nur in Endothelien, sondern auch in Thrombozyten (Radomski *et al.*, 1990) und in

bestimmten neuronalen Geweben des Gehirns (Dinerman *et al.*, 1994).  
Die Unterschiede zwischen den einzelnen Isoformen sind in Tabelle 1.1 dargestellt.

**Tab. 1.1; Unterschiede der NOS-Isoformen nach Moncada *et al.*, 1997.**

	<b>Neuronale NOS nNOS</b>	<b>Induzierbare NOS iNOS</b>	<b>Endotheliale NOS eNOS</b>
<b>Lokalisation</b>	Zentrales und peripheres Nervensystem, Epithelien von Luftröhre, Bronchien, Skelettmuskulatur, Plazenta und Hoden	Makrophagen, Granulozyten, Lymphozyten, Muskelzellen, Endothelzellen, Hepatozyten, Kardiomyozyten	Endothelzellen, Thrombozyten, im Kleinhirn, Nephrozyten, Kardiomyozyten
<b>Primäre Regulation</b>	Ca <sup>2+</sup> /Calmodulin	Genexpression	Ca <sup>2+</sup> /Calmodulin
<b>„NO-Output“</b>	pmolar	µmolar	pmolar
<b>Molare Masse</b>	160 kDa	131 kDa	133 kDa
<b>Funktion</b>	Transmitter	zytotoxisch zytostatisch zytoprotektiv	Transmitter

Des Weiteren unterscheiden sich die isolierten iNOS der unterschiedlichen Gewebe (Mohaupt *et al.*, 1994) untereinander.

Die konstitutive eNOS kann zusätzlich in bestimmten Situationen, wie z.B. während starker körperlicher Beanspruchung (Sessa *et al.*, 1994) oder während der Schwangerschaft, induziert werden. Das heißt, sowohl iNOS, als auch eNOS sind induzierbar (Weiner *et al.*, 1994). Andererseits scheint iNOS in einigen Geweben auch konstitutiv vorhanden zu sein, wie z.B. in humanem Bronchialepithel (Kobzik *et al.*, 1993) und in Rattennieren (Mohaupt *et al.*, 1994).

Alle 3 Isoformen konnten von verschiedenen Spezies kloniert werden, einschließlich der humanen (Charles *et al.*, 1993, Geller *et al.*, 1993; Marsden *et al.*, 1992; Nakane *et al.*, 1993).

### 1.2.3 Aufbau der NOS

Die NO-Synthase wird in ihrer aktiven Form als Dimer beschrieben, wobei eigentlich von einem Tetramer gesprochen werden müsste, da zwei Moleküle NOS und zwei an die NOS gebundene Moleküle Calmodulin (CaM) zusammengelagert sind.

NO-Synthasen enthalten relativ stark gebundene Co-Faktoren, nämlich das (6*R*)-5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>), FAD, FMN, und Eisenprotoporphyrin IX (Häm). Sie katalysieren die Reaktion von L-Arginin, NADPH und Sauerstoff zu dem freien Radikal NO sowie Citrullin und NADP<sup>+</sup>.

Die NOS ist in zwei unterschiedliche Domänen unterteilt (Abb. 1.1): Die N-terminale Oxygenasedomäne enthält die Bindungsstellen für Häm, BH<sub>4</sub> und L-Arginin (McMillan und Masters, 1995). Sie ist über eine CaM-Erkennungsregion mit der C-terminalen Reduktasedomäne verbunden (Mayer und Hemmens, 1997). Diese enthält die Bindungsstellen für FAD, FMN und NADPH (Stuehr, 1997).

FAD und FMN in der Reduktasedomäne akzeptieren Elektronen vom NADPH und geben sie weiter an das Häm der Oxygenasedomäne. Hierbei besteht eine Ähnlichkeit zur Cytochrom P450 Reduktase, die Elektronen an die Enzyme der P450-Familie abgibt.

BH<sub>4</sub> stabilisiert nicht nur die Dimerstruktur und erhöht die Affinität von L-Arginin zur Substratbindungstasche, sondern ist auch Radikalfänger für Superoxidanionen, die anderenfalls gebildetes NO abfangen würden (Wei *et al.*, 2002).

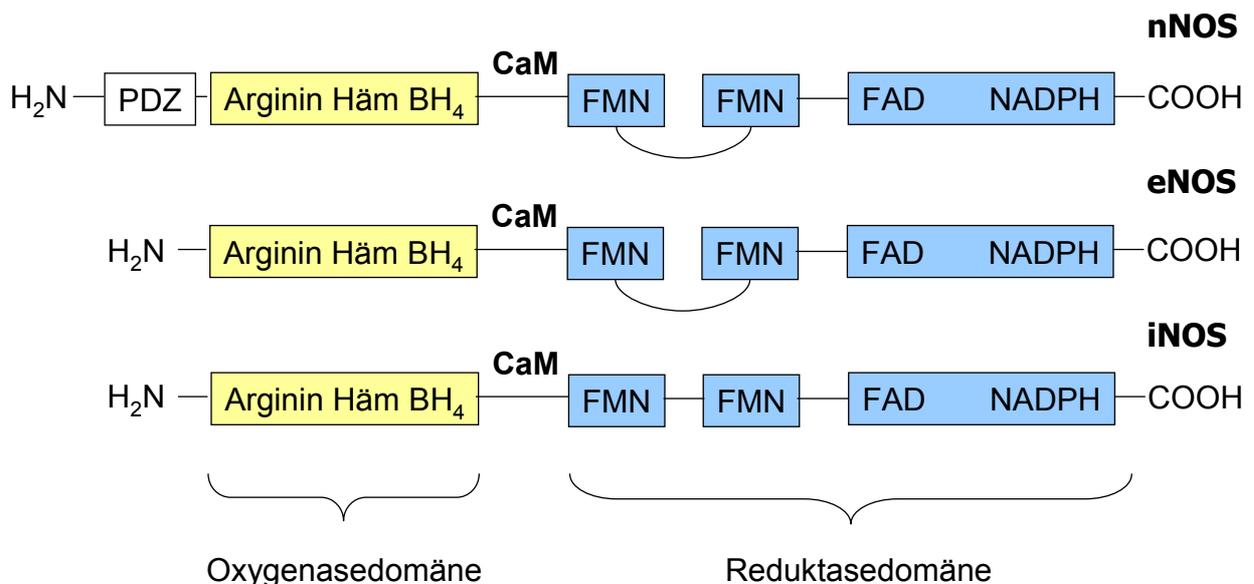
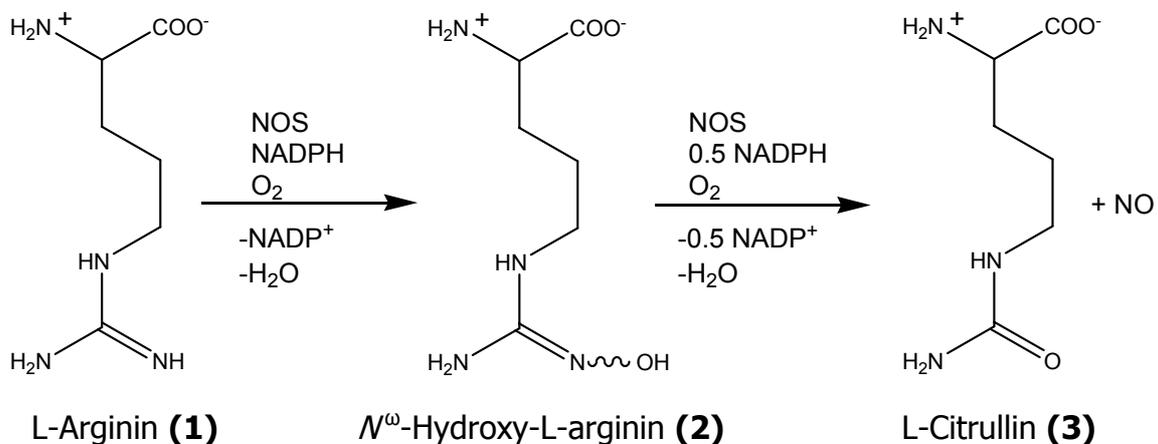


Abb. 1.1; Aufbau der drei NOS-Isoenzyme, (Crane *et al.*, 1998).

Die Oxygenasedomäne der NOS, die hauptsächlich von der  $\beta$ -Struktur gebildet wird, unterscheidet sich stark von der distalen Tasche anderer Häm-tragender Oxygenasen wie zum Beispiel der des Cytochroms P450, die hauptsächlich von der  $\alpha$ -Helix gebildet wird (Alderton *et al.*, 2001). Durch die Dimerisierung der NOS bildet sich ein ca. 30 Å tiefer schlotförmiger Kanal am aktiven Zentrum. Eine größere Vertiefung von 10 Å x 15 Å und ist groß genug um die Diffusion von Arginin und Citrullin zu gewährleisten. Arginin bindet nun so, dass die Seitenkette sich in den engen Part der Kavität des aktiven Zentrums einbettet und die Guanidinfunktion coplanar zum Häm zu liegen kommt. Es kommt zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen dem Arginin und den Carboxylgruppen verschiedener Aminosäuren der NOS, z.B. Tyr und Asp.

### 1.2.4 Mechanismus der NO-Bildung

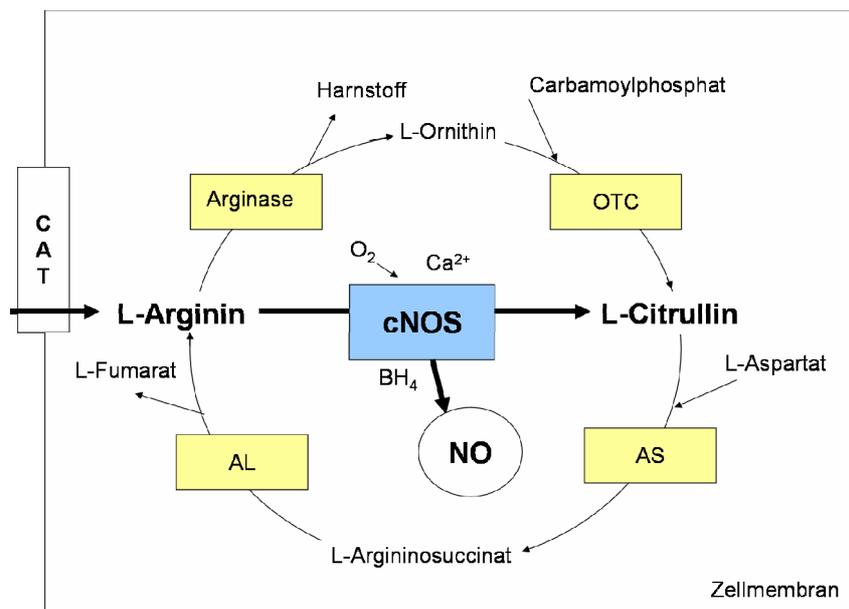
L-Arginin (**1**) dient als Substrat zur Synthese von NO und L-Citrullin (**3**). Hierbei handelt es sich um eine Zwei-Schritt-Synthese, bei der im ersten Schritt aus L-Arginin (**1**) und Sauerstoff  $N^{\omega}$ -Hydroxy-L-arginin (**2**) gebildet wird, welches dann im zweiten Schritt zu NO und L-Citrullin (**3**) umgesetzt wird (Stuehr *et al.*, 1991). Beide Reaktionsschritte sind Monooxygenase-Reaktionen. Im ersten Schritt findet die Einführung einer Hydroxylfunktion am endständigen Stickstoff der Guanidinfunktion statt (Abb. 1.2). Hierbei wird ein Äquivalent molekularer Sauerstoff und ein Äquivalent Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (NADPH) verbraucht.



**Abb. 1.2; Bildung von NO und Citrullin über die Zwischenstufe des  $N^{\omega}$ -Hydroxy-L-arginins.**

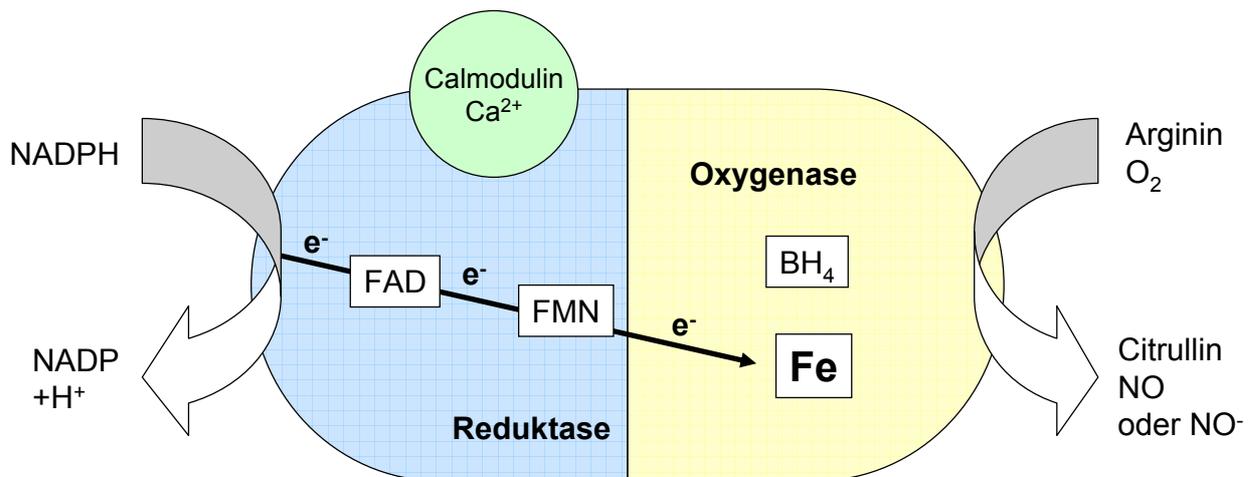
Im zweiten Schritt kommt es zu einer oxidativen Spaltung der Kohlenstoff-Stickstoffbindung. Hierfür wird ebenfalls ein Äquivalent molekularer Sauerstoff benötigt. Im Unterschied zum ersten Reaktionsschritt wird nur ein halbes Äquivalent NADPH benötigt.

L-Arginin (**1**) wird aus dem Extrazellulärraum mit Hilfe eines Aminosäuretransporters in die Zelle aufgenommen oder durch eine Synthese aus L-Citrullin (**3**) intrazellulär via Argininosuccinat-Synthetase und Argininosuccinat-Lyase in neuronalen Zellen gebildet (Wiesinger, 2001) (Abb. 1.3).



**Abb. 1.3; Bildung von NO aus L-Arginin und Harnstoffzyklus; cNOS: konstitutive NOS; AS: Argininosuccinat-Synthetase; AL: Argininosuccinat-Lyase; OTC: Ornithin-Transcarbamylase; CAT: Kationischer Aminosäuretransporter in der Zellmembran (Wiesinger, 2001).**

Die Aktivität der konstitutiven nNOS und eNOS ist abhängig von der Ca<sup>2+</sup> Konzentration (Mayer *et al.*, 1992) und von Calmodulin (CaM) (Bredt und Snyder, 1990). Der Regulationsprozess beginnt mit einem starken Natriumioneneinstrom, was zur Öffnung von langsamen Ionenkanälen führt, was dann den Einstrom von Calciumionen in die Zelle ermöglicht. Zusätzlich wird Calcium aus intrazellulären Calciumspeichern freigesetzt. Das Calcium bindet an Calmodulin und der so gebildete Komplex aktiviert die NOS (Bredt und Snyder, 1990). Dies führt zur Initiierung des Elektronenflusses von der Reduktasedomäne zur Oxygenasedomäne und zur Produktion von NO (Alderton *et al.*, 2001) (Abb. 1.4). Der Elektronenfluss findet hierbei über Kreuz statt, d.h. von der Reduktasedomäne des einen Monomers zur Oxygenasedomäne des zweiten Monomers (Siddhanta *et al.*, 1996).



**Abb. 1.4; Zusammenspiel von Reduktase und Oxygenasedomäne, (Alderton et al., 2001).**

Aus der Abb. 1.4 wird deutlich, dass als Produkte nicht nur NO, sondern auch andere reaktive Stickstoffspezies, wie z.B. NO<sup>-</sup> oder auch Superoxidationenradikale, entstehen können, die dann mit NO zu Peroxynitrit weiter reagieren können (Tuteja et al., 2001).

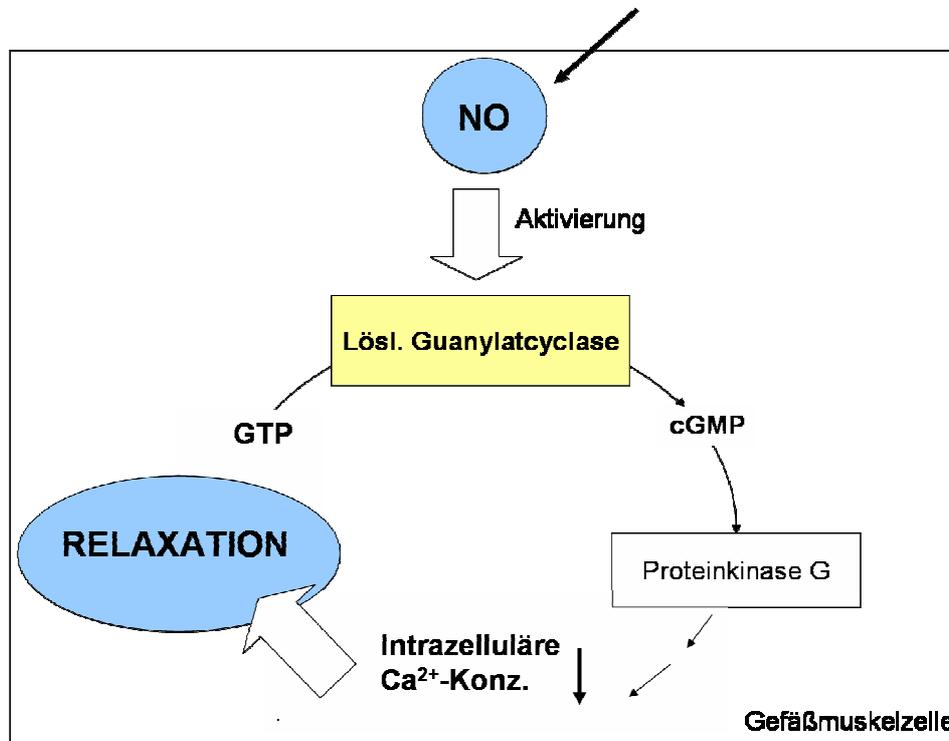
### 1.2.5 eNOS - NO im Gefäßsystem

Die Bildung von NO in Endothelzellen als Antwort auf einen chemischen oder physikalischen Stimulus, wie z.B. Scherstress, führt zu einer Vasodilatation. Diese ist essentiell für die Regulation des Blutflusses und Blutdruckes (Moncada et al., 1989; Vanhoutte, 1989; Furchgott, 1990; Ignarro, 1990; Vane et al., 1990; Lüscher, 1991). NO, das vom Endothel oder von den Thrombozyten produziert wird, hemmt die Thrombozytenaggregation und -adhäsion, die Leukozytenadhäsion und hat Einfluss auf die Proliferation von glatten Muskelzellen (Moncada und Higgs, 1993).

Die Signalkaskade zur Relaxation der glatten Muskulatur (Abb. 1.5) durch nitregische Neurotransmitter beinhaltet die Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase und die Produktion des „Second messenger“ zyklisches GMP (DeRubertis und Craven, 1976).

Lösliche Guanylatzyklase katalysiert in glatten Muskelzellen die Umwandlung von GTP zu zyklischem GMP (Papapetropoulos et al., 1996). Das Enzym ist ein Heterodimer,

das aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Untereinheit zusammengesetzt ist. Außerdem enthält es ein Häm als prosthetische Gruppe (Lucas *et al.*, 2000). Beide Untereinheiten sind für die basale und NO-stimulierte Aktivität notwendig (Harteneck *et al.*, 1990; Nakane *et al.*, 1990).



**Abb. 1.5; Mechanismus der NO gesteuerten Relaxation in der Muskelzelle (Toda und Okamura, 2003).**

NO aktiviert die lösliche Guanylatzyklase durch direkte Bindung an das Häm, wobei ein Nitrosyl-Häm-Komplex gebildet wird (Ignarro, 2002). Hierbei wird die zwischen dem Eisen und dem Histidin<sup>105</sup> vorliegende Bindung gelöst und das Eisen aus der Ebene des Porphyrinrings herausgelöst. Zyklisches GMP hemmt daraufhin den  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in die Zelle durch Hemmung des L-Typ  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanals (Lincoln, 1989). Als Folge kommt es zur Reduktion der intrazellulären freien  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration, was schließlich zur Muskelrelaxation führt.

Die Deaktivierung erfolgt vermutlich durch die Abdissoziation des NO vom Häm und durch die Rückkehr des Eisens in die Ebene des Porphyrinrings (Lucas *et al.*, 2000).

## 1.2.6 iNOS - NO im Immunsystem

NO wird in größeren Mengen auch im Zuge einer Immunantwort freigesetzt (Nathan und Hibbs, 1991; Nussler und Billiar, 1993) und ist an der Pathogenese des septischen Schocks und Entzündungsprozessen beteiligt (Moncada und Higgs, 1995). Bei der iNOS ist das CaM permanent an das Enzym gebunden. Hier erfolgt eine Aktivierung durch Erhöhung der Expression des Enzyms. Ausgelöst wird die erhöhte Transkription durch Zytokine, wie z.B. TNF- $\alpha$  oder IL-1 und IL-2 (Rodriguez-Crespo, 1996; Nathan, 1992). Einmal aktiviert produziert die iNOS große Mengen an NO. Zusätzlich bilden sich reaktive Sauerstoffspezies mit zytotoxischen Effekten (Davis *et al.*, 2001).

Die Rolle von NO im Immunsystem ist sowohl durch positive als auch negative Effekte charakterisiert. Während NO einerseits antimikrobiell wirkt, führen große Mengen an NO zur Zellschädigung und Gewebeerstörung. Die Bildung von NO wurde zunächst nur in Makrophagen beobachtet (Hibbs *et al.*, 1988; Marletta *et al.*, 1988; Stuehr *et al.*, 1989).

Aktiviert Makrophagen und Monozyten produzieren eine Reihe von antimikrobiellen und zytotoxischen Substanzen, z.B. reaktive Sauerstoffintermediate (ROI) wie Superoxidanionen ( $O_2^{\cdot-}$ ), aus denen sich Hydroxylradikale  $OH^{\cdot}$  und  $H_2O_2$  bilden.

Außerdem bewirkt die iNOS-Induktion im Rahmen einer Immunantwort hohe Spiegel an NO und reaktiven Stickstoffintermediaten, wie z.B. Stickstoffdioxid ( $NO_2$ ) und salpetriger Säure ( $HNO_2$ ) (Davis *et al.*, 2001). Zusätzlich führt die NO-Autoxidation zu Nitrosylkationen ( $NO^+$ ).  $NO^+$  führt bei vielen Proteinen zur S-Nitrosylierung von Cysteinen (Stamler *et al.*, 2001), was zur Veränderung der Aktivität vieler Targetmoleküle führt. Hierzu zählen Transkriptionsfaktoren, Kinasen und Caspase (Bogdan, 2001; Kröncke, 2003).

NO kann zusätzlich mit Superoxid zu Peroxynitrit reagieren ( $ONOO^{\cdot-}$ ) (Beckmann *et al.*, 1990). Dieses hoch reaktive Molekül (Virag *et al.*, 2003) kann durch Nitrierungs- oder Oxidations-Reaktionen zahlreiche zytotoxische Effekte entwickeln (Hobbs *et al.*, 1999). Dazu zählen DNA-Schäden, Oxidation von „low density“ Lipoproteinen (LDL), Tyrosin-Nitrierung, Hemmung der mitochondrialen Atmung, Apoptose und Nekrose (Guzik *et al.*, 2003; Virag *et al.*, 2003). Der geschilderte Mechanismus wird als Ursache für erhöhte Nitrotyrosinspiegel bei multipler Sklerose (Heales *et al.*, 1999) und Morbus Alzheimer (Hu *et al.*, 1997) diskutiert.

NO ist verantwortlich für die Zytotoxizität der Makrophagen gegen Tumorzellen, Bakterien, Viren und andere Mikroorganismen. Der zytotoxischen bzw. zytostatischen Wirkung des NO liegt eine Hemmung der Schlüsselenzyme der Atmungskette und der Desoxyribonukleinsäuresynthese in den Zielzellen zugrunde (Nguyen *et al.*, 1992). Dieser Mechanismus verhindert die Replikation und damit die Vermehrung von Viren, Tumoren, Bakterien und Pilzen (Stryer, 1994).

### 1.2.7 nNOS - NO im Nervensystem

Die neuronale NOS wurde wie oben angeführt erstmalig aus Gehirngewebe isoliert und geklont (Bredt und Snyder, 1990; Bredt *et al.*, 1991). Sie tritt auch im Skelettmuskel (Brenman *et al.*, 1995; Stamler und Meissner, 2001) und in der Macula densa der Niere (Wilcox *et al.*, 1998) auf. Im Gegensatz zur endothelialen NOS wird die nNOS posttranskriptionell gesteuert und hat viele Varianten (Wang *et al.*, 1999; Alderton *et al.*, 2001). Sie befindet sich im Gehirn, aber auch im Skelettmuskel und ist mit einem Adapterprotein PSD-95 in postsynaptischen Zellen assoziiert (Brenman *et al.*, 1996; Tochio *et al.*, 2000). In peripheren nitrergen Nerven ist sie auch in präsynaptischen Nervenendigungen zu finden.

NO, das von der nNOS produziert wurde, hat meist andere Funktionen als das in der glatten Muskulatur. So kontrolliert im zentralen Nervensystem NO, das in den postsynaptischen Zellen produziert wurde, die Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat (Garthwaite and Boulton, 1995). Ein Zusammenhang von NO und der Freisetzung von anderen Neurotransmittern (Meffert *et al.*, 1996), wie z.B. Acetylcholin (Gustafsson *et al.*, 1990), Dopamin (Hanbauer *et al.*, 1992) und  $\gamma$ -Aminobuttersäure (Kuriyama und Ohkuma, 1995), wurde für Hirn- und anderes nichtvaskuläres Gewebe berichtet. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Man vermutet eine direkte S-Nitrosylierung von Rezeptoren, eine Aktivierung einer cGMP-abhängigen Phosphorylierungskaskade und einen Effekt des NO auf Transporterproteine (Esplugeus, 2002).

NO, das in Neuronen des zentralen Nervensystems gebildet wird, dient als Neuromediator mit vielen physiologischen Funktionen, wie z.B. bei Lern- und Gedächtnisprozessen, bei der Koordination zwischen neuronaler Aktivität und dem Blutfluss und bei der Verarbeitung von Schmerz (Garthwaite, 1991; Snyder and Bredt, 1992).

Im peripheren Nervensystem ist NO inzwischen als ein Mediator erkannt worden, der von einer Vielzahl von Nerven freigesetzt wird. Diese Nerven sind nicht nur an der Vasodilatation, sondern auch an verschiedenen gastrointestinalen und respiratorischen Funktionen und an der Peniserektion (Rand, 1992; Toda, 1995) beteiligt.

Pathophysiologisch wird die nNOS mit Epilepsie und Cerebralinfarkt (Mollace *et al.*, 1991), mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson (Moncada und Higgs, 1993; Dorheim *et al.*, 1994), aber auch mit der Entstehung des Schmerzgeschehens, wie z.B. bei Migräne, in Zusammenhang gebracht.

## 1.3 Inhibitoren der NO-Synthase

Wie unter 1.1 gezeigt, wird die Überproduktion an NO mit zahlreichen pathophysiologischen Prozessen in Zusammenhang gebracht. Deshalb ist die NOS heute ein wichtiges Target für die Arzneistoffentwicklung (Hobbs *et al.*, 1999). Folgerichtig ist die Suche nach selektiven NO-Synthase Inhibitoren in den letzten Jahren stark forciert worden. Eine selektive Hemmung der iNOS verspricht Nutzen in der Therapie des septischen Schocks (Petros *et al.*, 1991; Wright *et al.*, 1992) und bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Hansen *et al.*, 1994).

Bei selektiver Hemmung der nNOS verspricht man sich neue Wirkstoffe in der Migränetherapie (Olesen und Jansen-Olesen, 2000), aber auch bei der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen, wie M. Alzheimer (Dorheim *et al.*, 1994; Olanow, 1996) oder M. Huntington (Galpern *et al.*, 1996).

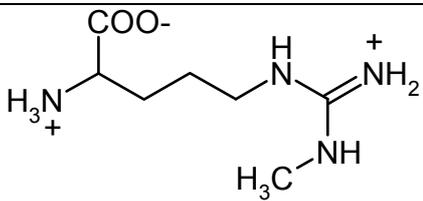
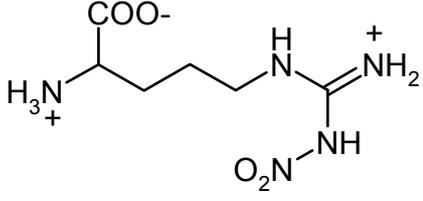
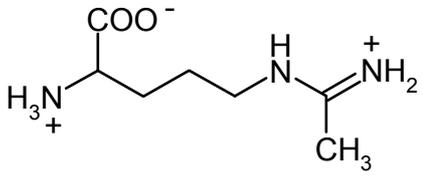
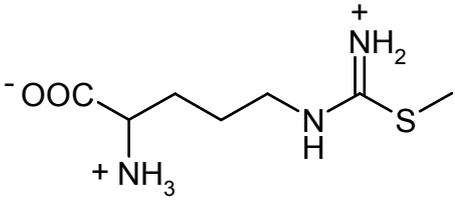
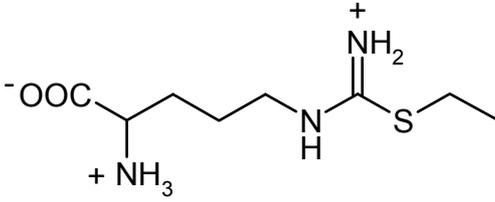
Die meisten der entwickelten Verbindungen sind Analoga des physiologischen Substrates der NO-Synthase, des Arginins. Sie konkurrieren mit Arginin um die Substratbindungsstelle oder um den Transport in die Zelle. Andere mögliche Angriffspunkte bietet die Tetrabiopterinbindungsstelle und die Bindungsstelle des Häms (Alderton *et al.*, 2001).

Problematisch ist die Hemmung der eNOS. Aufgrund der physiologischen Bedeutung führt eine Hemmung dieses Enzyms zu starken Nebenwirkungen, wie z.B. Bluthochdruck, aber auch verstärkter Thrombenbildung.

### 1.3.1 Aminosäurederivate

Der erste beschriebene NOS-Inhibitor ist das *N*<sup>p</sup>-Monomethyl-L-arginin (L-NMMA) **(4)** (Hibbs *et al.*, 1988). Er hat zur Aufklärung vieler physiologischer aber auch pathophysiologischer Prozesse beigetragen. Substitutionen an der Guanidinfunktion führten zu vielen verschiedenen Inhibitoren. Veränderungen in der Aminosäurefunktion führten zum Wirkungsverlust. In Tabelle 1.2 sind verschiedene Inhibitoren der NOS dargestellt:

**Tab. 1.2; Inhibitoren der NOS, Aminosäurederivate**

Verbindung	Abkürzung	Formel
<i>N</i> <sup>ω</sup> -Monomethyl-L-arginin ( <b>4</b> )	L-NMMA	
<i>N</i> <sup>ω</sup> -Nitro-L-arginin ( <b>5</b> )	L-NA	
<i>N</i> <sup>ω</sup> -Iminoethyl-L-ornithin ( <b>6</b> )	L-NIO	
<i>S</i> -Methyl-thiocitrullin ( <b>7</b> )		
<i>S</i> -Ethyl-thiocitrullin ( <b>8</b> )		

Die Hemmmechanismen der Substanzen sind unterschiedlich, so wird L-NMMA von der NOS zu *N*<sup>ω</sup>-Methyl-*N*<sup>ω</sup>-hydroxy-L-arginin umgesetzt, welches dann zu einer irreversiblen Hemmung der NOS führt (Feldmann *et al.*, 1993). In einigen Zellen kann *N*<sup>ω</sup>-Methyl-*N*<sup>ω</sup>-hydroxy-L-arginin zu *N*<sup>ω</sup>-Hydroxy-L-arginin metabolisiert werden, welches dann als Substrat für die NOS zur Verfügung steht (Olken und Marletta, 1993). Dies erklärt die geringe inhibitorische Potenz von L-NMMA (**4**) im Vergleich zu anderen Verbindungen.

Böger *et al.*, 2000 und andere berichten von methylierten L-Argininderivaten, die physiologisch in geringen Mengen vorkommen und endogene Inhibitoren der NOS darstellen.

Die Hemmung durch *N*<sup>ω</sup>-Nitro-L-Arginin (L-NA) (**5**) erfolgt kompetitiv zu L-Arginin (**1**) und ist durch Erhöhung der L-Argininkonzentration theoretisch wieder aufhebbar,

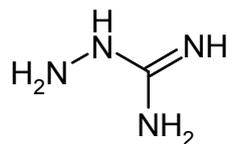
aber aufgrund der dafür notwendigen Zeit nahezu irreversibel (Klatt *et al.*, 1994). Allgemein zeigen Guanidin-substituierte L-Arginin Derivate wenig Selektivität für eine NOS-Isoform. Zwar hemmen L-NMMA (**4**) und L-NA (**5**) bevorzugt die konstitutiven Isoformen, die Unterschiede sind aber marginal (Gross *et al.*, 1990). *N*<sup>p</sup>-Iminoethyl-L-ornithin (L-NIO) (**6**) ist 30-50fach selektiver für die iNOS im Vergleich zur eNOS und 20fach selektiver für iNOS im Vergleich zur nNOS (McCall *et al.*, 1991). Einziger gefundener Mechanismus ist hierbei eine Konkurrenz mit L-Arginin (**1**) um den zellulären Uptake. Bei höheren Dosen ist der Vorteil der 30-50fach höheren Selektivität *in vivo* nicht mehr zu finden (Laszlo und Whittle, 1997). L-Citrullinanaloga verhindern die NO-Synthese durch Bindung an das Hämeisen des Enzyms. Hierdurch wird die Sauerstoffaktivierung verhindert (Joly *et al.*, 1995). *S*-Ethyl- (**8**) und *S*-Methyl-L-thiocitrullin (**7**) zeigen zeitabhängige Hemmung mit signifikanter Selektivität für die nNOS (Furfine *et al.*, 1994). Diese Beobachtung konnte allerdings nicht *in vivo* und in Rattengewebe bestätigt werden. Die neueste Verbindung ist ein fluoriertes Lysinderivat von Hallinan *et al.*, 2004, welches aber in der Potenz und Selektivität keine Verbesserung zu den oben angeführten Verbindungen darstellt.

### 1.3.2 Dipeptide

Silverman *et al.*, 1997 synthetisierten aus *N*-Nitro-L-Arginin (**5**) und Phenylalanin ein Dipeptid. Hierbei war D-Phe-D-Arg<sup>NO<sub>2</sub></sup>-OME ein 1800fach stärkerer Hemmstoff der nNOS im Vergleich zur iNOS. Allerdings nur 2,5fach stärker gegen nNOS im Vergleich zur eNOS. Das bisher selektivste Dipeptid mit 1538fach stärkerer Hemmung der nNOS im Vergleich zur eNOS und 192fach besserer Hemmung der nNOS im Vergleich zur iNOS konnte durch Kopplung von L-2,4-Diaminobuttersäure mit *N*-Nitro-L-Arginin (**5**) erreicht werden (Salerno *et al.*, 2002).

### 1.3.3 Guanidine

Guanidine selbst sind nur schwache Inhibitoren der NOS (Tilton *et al.*, 1993), obwohl die Guanidinfunktion das physiologische Substrat L-Arginin (**1**) an der Bindungsstelle des Enzyms vortäuscht. Deshalb wurde Aminoguanidin (**9**) untersucht, man vermutete eine selektive Hemmung der iNOS (Corbett *et al.*, 1992).


 Aminoguanidin (**9**)

In den meisten *in vitro*-Systemen haben sich die Aminoguanidine als äquipotent zu L-NMMA (**4**) in Bezug auf die Hemmung der iNOS herausgestellt. Hierbei war die Hemmung der konstitutiven NOS-Formen meist weniger stark ausgeprägt.

Im Tiermodell stellte sich heraus, dass hohe Dosen notwendig waren, um die iNOS zu hemmen. Bei diesen Dosen ergab sich *in vivo* auch eine Hemmung der konstitutiven Isoformen, so dass bezüglich der Selektivität kein Vorteil zu beobachten war.

### 1.3.4 Isothioharnstoffe und Amidine

Tabelle 1.3 zeigt eine Auswahl von NOS-Inhibitoren dieser beiden Substanzklassen. *S*-substituierte Isothioharnstoffe stellten sich als hochpotente Inhibitoren der NOS heraus. Wie auch L-NMMA greifen sie am Hämeisen des Enzyms an. Durch Substitution der Seitenkette konnte eine Selektivität bezüglich bestimmter Isoformen erreicht werden (Southan *et al.*, 1995). Zum Beispiel zeigt *S*-Isopropylisothioharnstoff (**11**) Selektivität für die humane iNOS *in vitro*. *S*-Methylisothioharnstoff (**10**) zeigt Selektivität für die iNOS gegenüber der eNOS *in vivo*. Die Isoformenselektivität erscheint allerdings in *in vitro*-Modellen verringert.

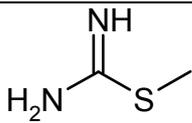
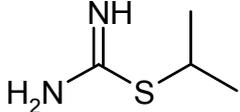
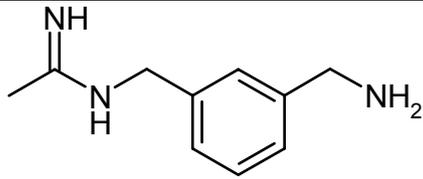
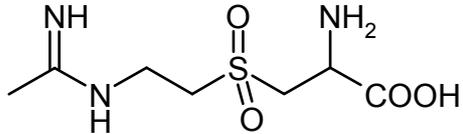
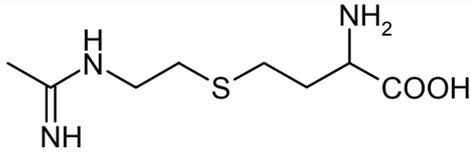
Einige Thioharnstoffderivate sind auch als Aktivatoren der NOS bekannt (Clement, 2000; Bluhm, 2004).

*Bis*-Isothioharnstoffen wird eine potente und selektive Hemmung der iNOS nachgesagt (Garvey *et al.*, 1994). Allerdings zeigten sie keine gute Passage durch die Zellmembran und wiesen eine hohe Toxizität auf. Dies schließt sie als mögliche Arzneistoffkandidaten aus.

Eine Weiterentwicklung der *bis*-Isothioharnstoffe stellt das *N*-(3-Aminomethyl)benzylacetamidin (1400W) (**12**) dar (Garvey *et al.*, 1997). Es ist ein langsamer stark bindender Inhibitor der iNOS *in vivo* und *in vitro*. Dabei ist die Substanz im Rattenversuch 50mal potenter gegen die iNOS wirksam als gegen die eNOS (Garvey *et al.*, 1997). Die Inhibition der humanen iNOS ist hierbei kompetitiv zum L-Arginin (**1**) und NADPH-abhängig. Die Hemmung war auch nach ca. 2 Stunden noch zu beobachten.

1400W (**12**) zeigt eine akute Toxizität bei höheren Dosen, so dass es für die Anwendung als Arzneistoff nicht in Betracht kommt. Sein therapeutische Dosis-Bereich erlaubt aber weitere Anwendung am Tiermodell (Kankuri *et al.*, 2001).

**Tab. 1.3; Inhibitoren der NOS, Isothioharnstoffe und Amidine.**

Verbindung	Abkürzung	Formel
S-Methyl-isothioharnstoff ( <b>10</b> )		
S-Isopropyl-isothioharnstoff ( <b>11</b> )		
N-(3-Aminomethyl)benzyl-acetamidin ( <b>12</b> )	1400W	
3-[S-(2-Acetamidino)-ethyl]sulfonylalanin ( <b>13</b> )	GW273629	
S-(2-Acetamidino)ethyl-cystein ( <b>14</b> )	GW274150	

GW273629 (**13**) und GW274150 (**14**) sind zwei neue nNOS Inhibitoren mit Acetamidinaminosäure Struktur (Alderton *et al.*, 2005). Wie 1400W (**12**) zeigen sie eine hohe Selektivität für die iNOS gegenüber der eNOS und der nNOS (Young *et al.*, 2000). Beide sind schwefelhaltig und verhalten sich kompetitiv zum L-Arginin (**1**). Auch hier ist die Reversibilität der Hemmung der eNOS und der nNOS schnell erreicht. Die iNOS-Hemmung hebt sich nur langsam auf. Es gibt zurzeit noch keinen Hinweis auf akute Toxizität, wie sie bei 1400W (**12**) gefunden wurde.

### 1.3.5 Indazole

Indazole und andere verwandte Heterozyklen sind als Hemmstoffe der NOS identifiziert worden.



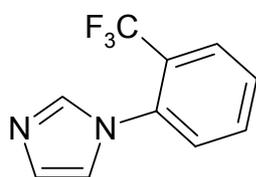
7-Nitroindazol (7-NIO) (**15**)

7-Nitroindazol (**15**) ist *in vitro* ein äquipotenter Hemmstoff aller 3 Isoformen (Bland-Ward und Moore, 1995). *In vivo* zeigt 7-Nitroindazol eine starke Selektivität für die nNOS, was möglicherweise auf eine unterschiedliche Aufnahme in die Zellen und unterschiedliche Abbauewege in den Zellen zurückzuführen ist (Handy und Moore 1998).

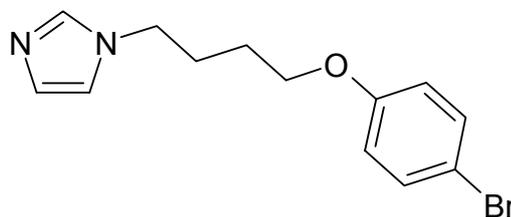
7-Nitroindazol (**15**) hat eine geringe vasopressive Wirkung, was auf eine schwache Hemmung der eNOS hindeutet (Moore *et al.*, 1993). Allerdings zeigt es eine Reihe von antinozizeptiven Eigenschaften und reduziert die cerebrale Durchblutung wodurch die Stellung der nNOS bei der Regulation des Blutdruckes im Gehirn indirekt bestätigt wird.

### 1.3.6 Imidazole

Imidazole besitzen ebenfalls potente nNOS-hemmende Eigenschaften.



Trimethylphenylfluorimidazol (TRIM) (**16**)



1-[(Aryloxy)alkyl]-1*H*-imidazol (**17**)

Bei den calciumabhängigen Isoformen, nNOS und eNOS, binden die Imidazolderivate an das Hämeisen des Enzyms und verhindern so die Bildung von Citrullin (**3**) (Wolff *et al.*, 1993). Trimethylphenylfluorimidazol (TRIM) (**16**) (Handy *et al.*, 1995) verhält sich ähnlich wie 7-Nitroindazol (**15**) und zeigt ebenfalls eine Wechselwirkung mit der BH<sub>4</sub>-Bindungsstelle. Es ist *in vitro* 30-40mal stärker wirksam bezüglich der Hemmung

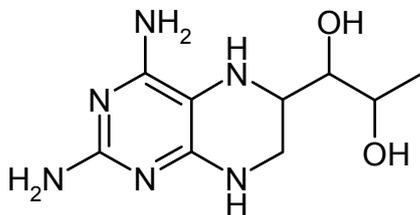
der nNOS im Vergleich zur eNOS.

DiGiacomo *et al.*, 2003 zeigten einige potente 1-[(Aryloxy)alkyl]-1*H*-imidazole (**17**), die ähnliche Potenz wie das TRIM (**16**) besitzen, wobei ein 4-bromsubstituiertes Derivat eindeutige Wechselwirkungen mit der BH<sub>4</sub>-Bindungstasche zeigte.

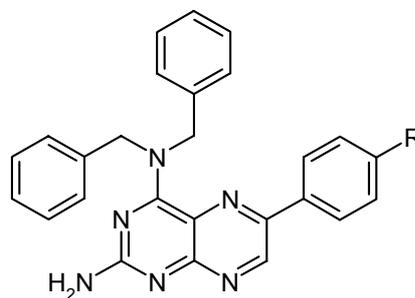
### 1.3.7 Tetrahydrobiopterinanaloga

Pteridinbasierte Verbindungen wurden getestet. Unter anderem zeigt das 4-Amino-Analogon des BH<sub>4</sub> (BH<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>) (**18**) eine starke Hemmung der nNOS *in vitro* und *in vivo* (Werner *et al.*, 1996), wobei in der Zellkultur eine Selektivität für die iNOS im Vergleich zur eNOS zu beobachten war (Schmidt *et al.*, 1999). Im Allgemeinen ist die Pteridinbindung kritischer für die Bildung der dimeren aktiven Form der neuronalen und der induzierbaren NOS als für die Dimerenbildung der endothelialen NOS (Raman *et al.*, 1998).

Anti-Pteridinderivate (**19**, **20**) mit Arylsubstituenten zeigten gute Hemmung der nNOS mit einer IC<sub>50</sub> von 3-5 μM.



BH<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> (**18**)



Anti-Pteridinderivate

Verb.	R
<b>19</b>	H
<b>20</b>	OCH <sub>3</sub>

## 1.4 NO und Migräne

Der Mechanismus, der zum Migränekopfschmerz führt, ist bis heute umstritten (Olesen *et al.*, 2000). Sicher ist allerdings die Beteiligung intra- und extrakranialer Arteridilatation (Iversen *et al.*, 1990; Friberg *et al.*, 1991).

Eine neurogene Entzündungsreaktion wäre als Auslöser für ein Schmerzgeschehen denkbar (Moskowitz, 1993). Eine Entzündungsreaktion führt zu einer Freisetzung verschiedener Neuropeptide, unter anderem von Substanz P und dem Calcitonin-Gen Related Peptide (CGRP). Allerdings konnte keine Erhöhung der Substanz P-Konzentration im venösen Blut während eines Migränekopfschmerzes gefunden werden. Das einzige Peptid, dessen Freisetzung während des Schmerzgeschehens bekannt ist, ist CGRP (Goadsby *et al.*, 1990). Dies erklärt allerdings nicht das Auftreten eines Schmerzreizes, denn CGRP löst weder als Infusion noch als Injektion verabreicht Schmerz aus (Pedersen-Bjerregard *et al.*, 1991). Der therapeutische Effekt von 5-HT<sub>2</sub> Rezeptor Antagonisten, z.B. Methysergid, in der Behandlung von Migräneattacken lässt vermuten, dass Serotonin (5-HT) am Schmerzgeschehen beteiligt ist. Aber auch 5-HT zeigt nach Injektion kein Auftreten von Schmerz (Jensen *et al.*, 1990).

NO-Donatoren, wie zum Beispiel Nitroglycerin, können einen Migränekopfschmerz auslösen (Iversen *et al.*, 1989) und zwar sowohl bei Personen, die generell unter Migränekopfschmerz leiden, aber auch bei unbelasteten Personen. Es ist bekannt, dass Nitroglycerin die Arteria cerebri media über einen Stickstoffmonoxid freisetzenden Mechanismus dilatiert, ohne den cerebralen Blutfluss zu beeinträchtigen (Dahl *et al.*, 1989). Außerdem fand man heraus, dass ein NOS-Inhibitor die Entstehung des Nitratkopfschmerzes verhindern kann (Lassen *et al.*, 1997).

Histamin kann ebenfalls Migräne und Clusterkopfschmerz auslösen. So ist Mepyramin, ein H<sub>1</sub>-Rezeptorblocker, in der Lage, einen Histamin-induzierten Migränekopfschmerz zu lindern (Lassen *et al.*, 1995). Die Stimulation des H<sub>1</sub>-Rezeptors induziert die Freisetzung von NO (Toda, 1990). Mepyramin kann zwar den Histamin-induzierten Kopfschmerz verhindern, zeigt aber keine Wirkung beim Glyceroltrinitrat-induzierten Kopfschmerz (Lassen *et al.*, 1996).

Dies lässt vermuten, dass endogen gebildetes NO eine Rolle bei der Entstehung und Fortdauer des Migräne- und Clusterkopfschmerzes spielt.

Der Mechanismus mit dem NO den Migränekopfschmerz triggern könnte, ist bis heute nicht geklärt. So stimulieren viele verschiedene Neurotransmitter im Hirngewebe und in periarteriellen Nerven des Gehirns die Bildung von NO und

interagieren mit NOS enthaltenden Nervenendigungen (Moncada *et al.*, 1991).

Sicherlich kommt es zu einer Dilatation der intra- und extrakraniellen Arterien durch NO, das aus dem Endothel oder perivaskulären Nervenendigungen freigesetzt wird (Moncada *et al.*, 1991). Es liegt also nahe, dass der Schmerz durch die Dilatation ausgelöst wird. Hierfür sprechen eine Reihe von Substanzen wie Ergotamin, Dihydroergotamin und Sumatriptan, welche zur Konstriktion der Arterien führen und in der Behandlung des Migränekopfschmerzes hoch effektiv sind.

Eine weitere Möglichkeit wäre ein zentral-modulierender Effekt des NO, z.B. eine direkte Aktivierung der perivaskulären sensorischen Nervenfasern oder eine Initiierung einer perivaskulären Entzündungsreaktion (Moskowitz, 1993). Hierbei darf der zytotoxische Effekt des NO nicht außer Acht gelassen werden.

Welcher Mechanismus der Migräneentstehung auch zu Grunde liegen mag, fest steht, dass NO Migräne auslösen kann (Thomsen *et al.*, 1994).

Die Standardtherapie von Migräneattacken ist, abgesehen von der Analgetikatherapie die Behandlung mit Vasokonstriktoren.

Sumatriptan ist ein 5-HT<sub>1</sub> Rezeptor Agonist und hoch effektiv in der Behandlung des Migränekopfschmerzes. Eine direkte schmerz-modulierende Wirkung im Gehirn ist allerdings unwahrscheinlich, da Sumatriptan gut in Wasser löslich ist und die Blut-Hirnschranke nur sehr langsam überwindet. Ein möglicher Mechanismus wäre die Konstriktion dilatierter großer Intrakranialarterien (Friberg *et al.*, 1991). Es wird vermutet, dass die am Serotoninrezeptor-Subtyp ausgelöste kontrahierende Wirkung der NO-bedingten Vasodilatation entgegenwirkt (Ayajiki *et al.*, 2001).

Andere Substanzen werden zur Migräneprophylaxe eingesetzt. Hierzu gehören Betablocker wie Propranolol und Metoprolol, antiserotonerge Substanzen wie Methysergid und Calciumantagonisten wie Flunarizin und Verapamil. Alle diese Substanzen interagieren mit der NO-Wirkungskaskade. Der prophylaktische Effekt von Betablockern ist vermutlich auf die Blockade von  $\beta$ -Adrenozeptoren zurückzuführen, die die NO-Produktion vermitteln. Methysergid ist ein 5-HT<sub>2</sub> Antagonist und ein 5-HT<sub>1</sub>-Agonist. Es wird aber vermutet, dass die Wirkung 5-HT<sub>2</sub> vermittelt ist. Dieser Rezeptor würde bei Stimulation NO freisetzen. Flunarizin, ein Ca<sup>2+</sup>-Kanalblocker, der die Blut-Hirnschranke überwinden kann (Louis, 1981; Frenken und Nuijten, 1984; Leone *et al.*, 1991), hemmt den Einstrom von Ca<sup>2+</sup> und damit die Synthese und Freisetzung von NO.

Erste Untersuchungen über die Wirksamkeit von NOS-Inhibitoren an Migränepatienten waren Erfolg versprechend. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass es bis dato noch keinen selektiven Inhibitor der nNOS gibt und somit starke Nebenwirkungen den klinischen Nutzen begrenzen (Olesen und Jansen-Olesen, 2000).

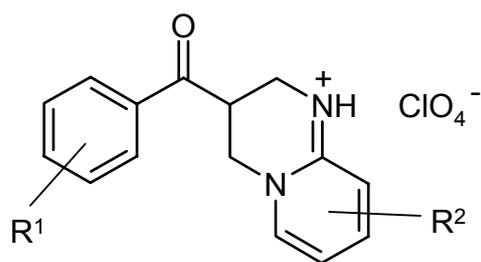
## 1.5 Stand der Vorarbeiten und Zielsetzung

Im Rahmen mehrerer Post-Doc-Arbeiten am Pharmazeutischen Institut der CAU zu Kiel wurde bereits eine Reihe von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen synthetisiert (unveröffentlichte Ergebnisse Wolschendorf, 2000 und Rostaie, 2001) und *in vitro* anhand des Nitrit-Assays (Buss, 2006) auf inhibitorische Potenz und Selektivität getestet. Zusätzlich wurden ausgewählte Substanzen in einem *in vivo*-System am Kaninchen auf Toxizität und Wirksamkeit geprüft (Fa. Grünenthal).

Die synthetisierten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine wurden mit verschiedenen Acylkomponenten substituiert. Es entstanden Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylderivate.

Außerdem wurden in das Ringsystem des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidins Methylgruppen in verschiedenen Positionen eingeführt.

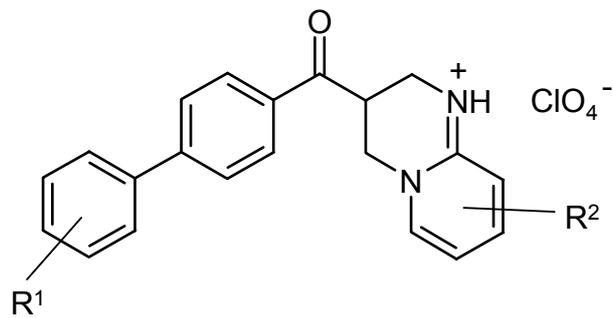
Die folgenden Abbildungen geben eine Übersicht über bereits synthetisierte Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine:

**Phenylderivate:**


Verb.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Interne Bezeichnung
<b>21</b>	4-H	6-CH <sub>3</sub>	<b>Py7</b>
<b>22</b>	4-H	8-CH <sub>3</sub>	<b>Py24</b>
<b>23</b>	4-Br	H	<b>Py3</b>
<b>24</b>	4-Br	6-CH <sub>3</sub>	<b>Py17</b>
<b>25</b>	4-OCH <sub>3</sub>	H	<b>Py4</b>
<b>26</b>	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	<b>Py6</b>
<b>27</b>	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	<b>Py13</b>
<b>28</b>	4-F	H	<b>Py23</b>
<b>29</b>	4-F	8-CH <sub>3</sub>	<b>Py21</b>
<b>30</b>	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	8-CH <sub>3</sub>	<b>Py22</b>
<b>31</b>	4-Cl	8-CH <sub>3</sub>	<b>Py26</b>

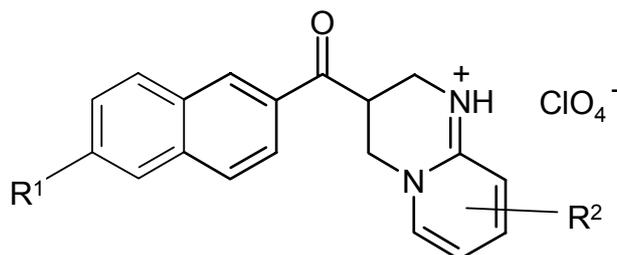
**Abb. 1.4; Bereits synthetisierte Phenyl-pyrido[1,2-a]pyrimidine.**

**Biphenylderivate:**



Verb.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Interne Bezeichnung
<b>32</b>	4-H	6-CH <sub>3</sub>	<b>Py28</b>
<b>33</b>	4-H	6,8-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>Py29</b>
<b>34</b>	4-H	8-CH <sub>3</sub>	<b>Py27</b>
<b>35</b>	4-Br	6-CH <sub>3</sub>	<b>Py35</b>

**Abb. 1.5; Bereits synthetisierte Biphenyl-pyrido[1,2-a]pyrimidine.**

**Naphthalinderivate:**

Verb.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Interne Bezeichnung
<b>36</b>	H	H	<b>Py14</b>
<b>37</b>	H	6-CH <sub>3</sub>	<b>Py16</b>
<b>38</b>	H	6,8-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>Py18</b>
<b>39</b>	H	8-CH <sub>3</sub>	<b>Py15</b>
<b>40</b>	OCH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	<b>Py39</b>
<b>41</b>	OCH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	<b>Py32</b>

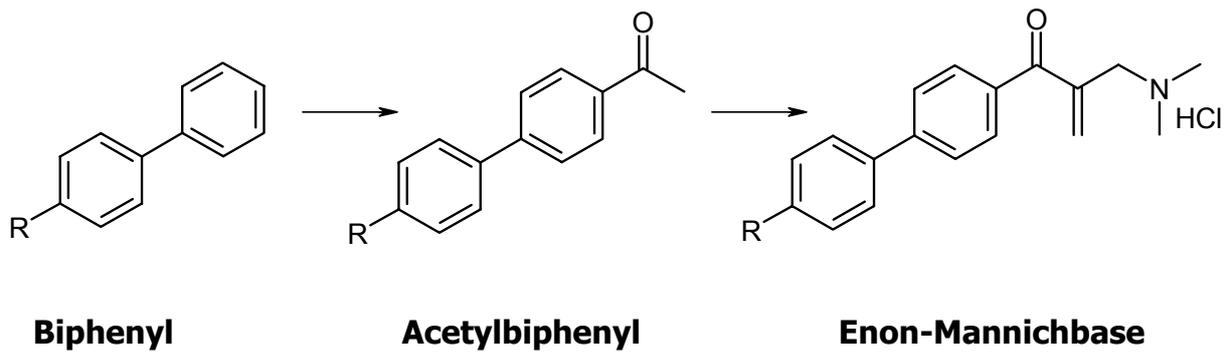
**Abb. 1.6; Bereits synthetisierte Naphthyl-pyrido[1,2-a]pyrimidine.**

Bei der *in vitro*- und *in vivo*- Testung zeigten einige Verbindungen hohe Affinität zur NOS und wiesen zum Teil hohe Selektivität zur nNOS auf.

Aus diesem Grund war es das Ziel dieser Arbeit, die Anzahl der vorhandenen Verbindungen zu erhöhen, um Struktur-Wirkungsbeziehungen ableiten zu können. Hierbei sollte ein Schwerpunkt auf die Einführung von hydrophileren Substituenten, wie z.B. Hydroxyl-, Cyano- und Carboxylgruppen gelegt werden.

Außerdem war im Nitrit-Assay zu beobachten, dass Verbindungen mit größerem  $\pi$ -Elektronensystem, wie es bei den Naphthalin- und den Biphenylverbindungen vorliegt, eine bessere Hemmung der NOS bewirkten. Zusätzlich zeigten diese Naphthalin- und Biphenylverbindungen eine erhöhte Selektivität für die Hemmung der nNOS gegenüber den anderen beiden Isoenzymen.

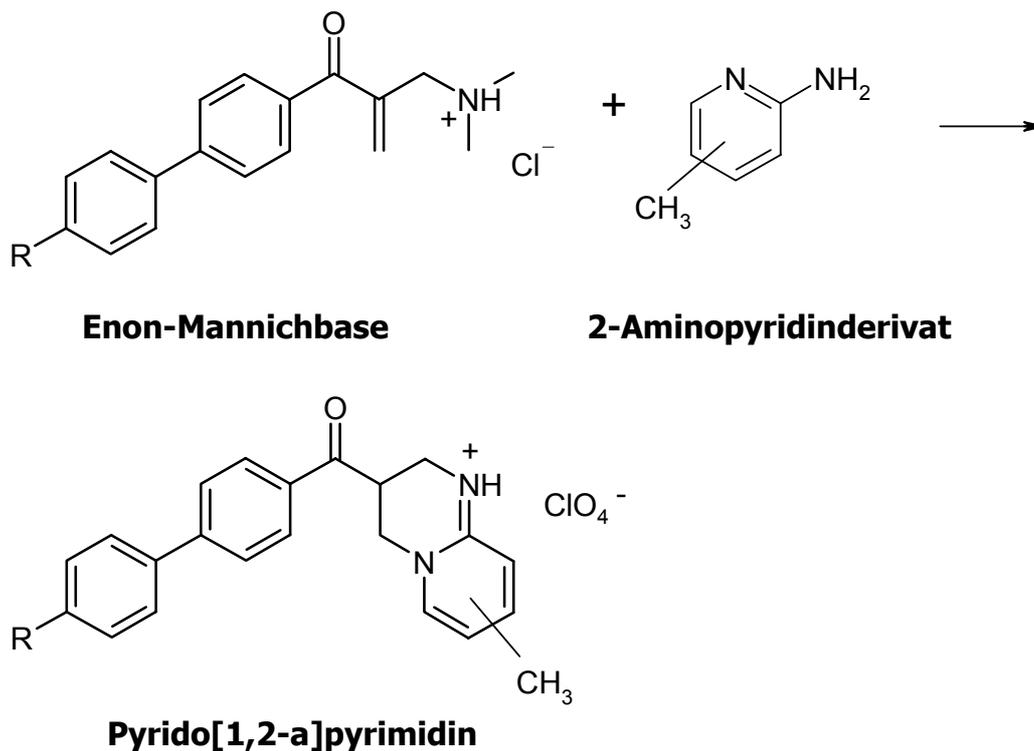
Deshalb sollten neben den oben angegebenen Phenylverbindungen mit hydrophilen Substituenten auch Biphenylverbindungen mit unterschiedlichen Substituenten in 4"-Position synthetisiert werden. Dazu war es notwendig, die substituierten Biphenyle zunächst in 1-Position zu acetylieren, um sie dann im Anschluss nach Heber *et al.*, 1998 zu Enon-Mannichbasen umzusetzen (Abb. 1.7).



R = Alk, Hal

**Abb. 1.7; Reaktion der Biphenylverbindung zur Enon-Mannichbase.**

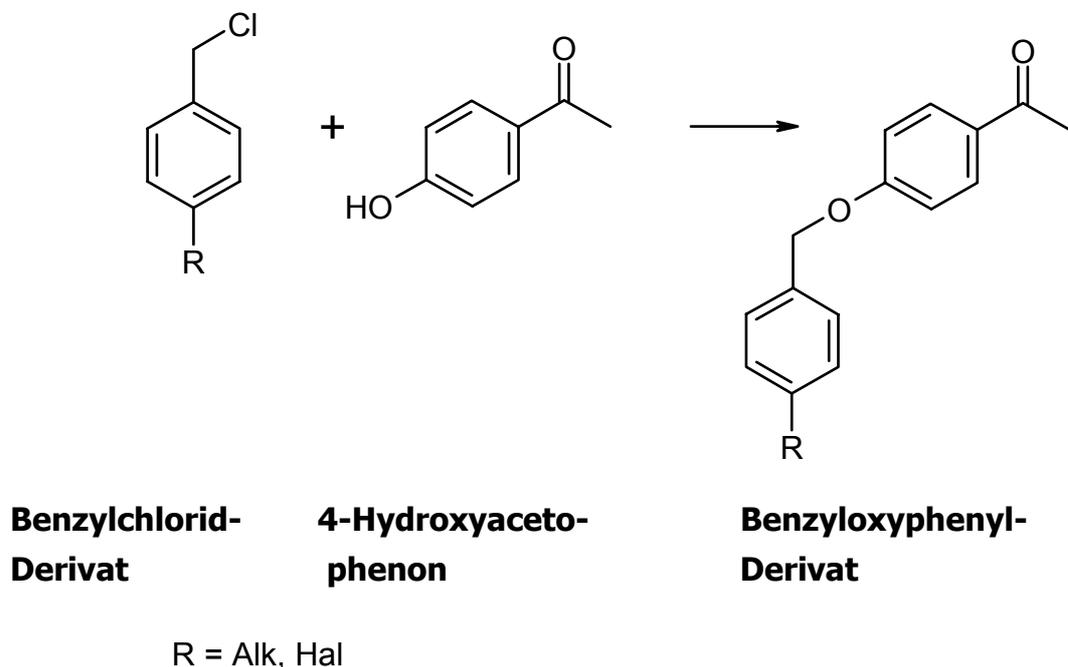
Die entstandenen Enon-Mannichbasen mit der entsprechend unterschiedlichen Substitution in 4''-Stellung sollten dann in einem abschließenden Schritt durch Reaktion mit einem 2-Aminopyridinderivat zu einem Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinring zyklisiert werden (Abb. 1.8).



R = Alk, Hal

**Abb. 1.8; Zyklisierungsreaktion zum Pyridopyrimidinring.**

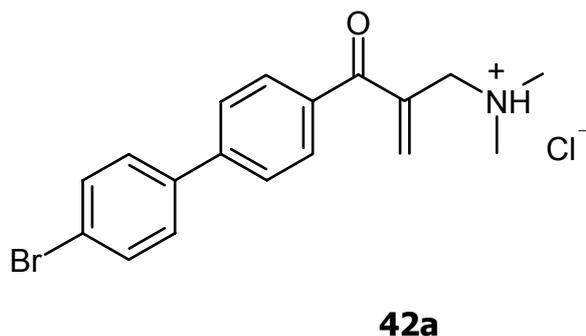
Kristallisationsstudien der NOS zeigten eine längliche lipophile Bindungstasche. Die Einführung länglicher Reste in die Pyridopyrimidin-Grundstruktur versprach folglich eine bessere Hemmung der NOS. Aus diesem Grund sollten neben den Pyridopyrimidinen mit länglichen Biphenylresten auch Pyridopyrimidine mit Benzyloxyphenylresten synthetisiert werden. Diese sind um eine Methylenoxygruppe länger als die Biphenyle und tragen in 4"-Position verschiedene Substituenten. Die Einführung der Benzyloxyfunktion in das Molekül sollte vor der Bildung der Enon-Mannichbasen erfolgen, was durch Umsetzung von 4-Hydroxyacetophenon mit der entsprechenden Benzylchloridkomponente geschehen sollte (Abb. 1.9).



**Abb. 1.9; Benzylierung des 4-Hydroxyacetophenons.**

Die so erhaltenen Benzyloxyphenylverbindungen sollten dann analog der Reaktion der Biphenylverbindungen (Abb. 1.7) zur Enon-Mannichbase und anschließend zum Pyridopyrimidin (Abb. 1.8) zyklisiert werden.

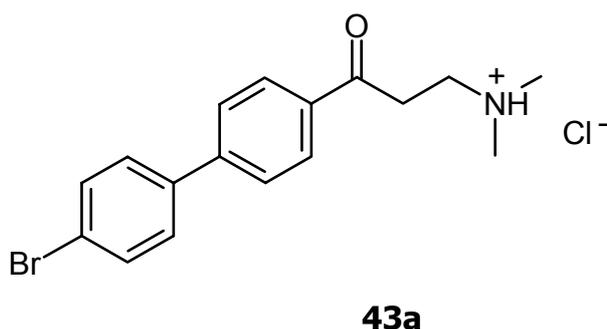
Im Rahmen eines Screenings auf mögliche Verunreinigungen der synthetisierten Substanzen erfolgte eine Testung der Zwischen- und Nebenprodukte der Zielverbindungen (Buss, 2005). Hierbei stellte sich die Brombiphenyl-Enon-Mannichbase (**42a**) (Abb. 1.10) als potenter Hemmstoff der nNOS heraus. Andere Enon-Mannichbasen hatten keine Hemmung des Enzyms gezeigt.



**Abb. 1.10; Brombiphenyl-Enon-Mannichbase.**

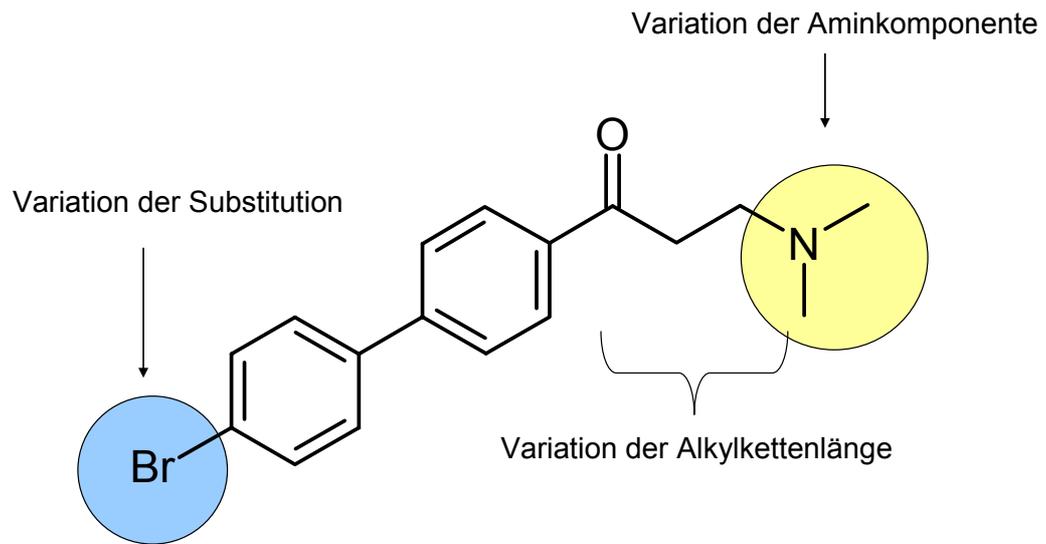
Aus diesem Grund sollte nun die Herstellung von verschiedenen Variationen der Brombiphenyl-Enon-Mannichbase (**42a**) erfolgen.

Hierbei sollte zunächst auf die Enon-Struktur verzichtet und die Brombiphenyl-Mannichbase (**43a**) (Abb. 1.11) synthetisiert werden.



**Abb. 1.11; Brombiphenyl-Mannichbase.**

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es die Kettenlänge zwischen der Oxofunktion und der Aminkomponente zu variieren. Die Dimethylaminopropan-1-on-Kette sollte auf eine Dimethylaminomethylbutan-1-on-Kette verlängert und auf eine Dimethylaminomethylethan-1-on-Kette verkürzt werden. Zusätzlich sollte die Dimethylaminofunktion gegen eine zyklische Aminkomponente ausgetauscht werden und untersucht werden, ob Mannichbasen mit anderer Substitution in 4''-Position ebenfalls eine Wirkung zeigen. Die Angriffspunkte der Variationen sind in Abb. 1.12 dargestellt.



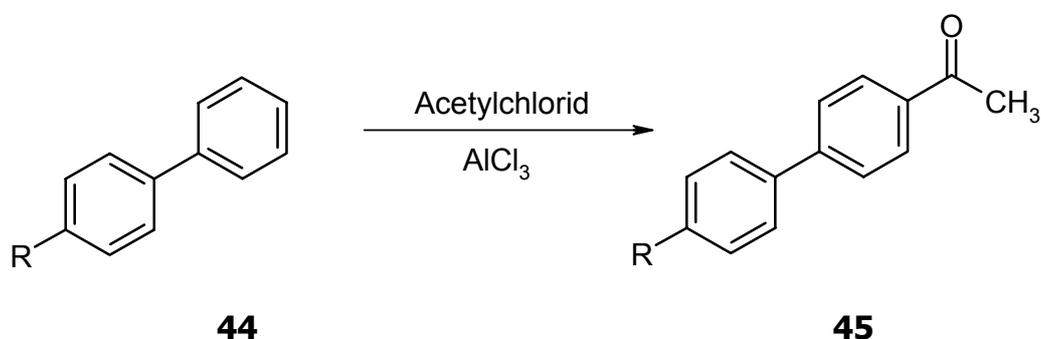
**Abb. 1.12; Geplante Variation der Brombiphenyl-Mannichbase.**

## 2 SYNTHESEN

### 2.1 Synthese der Arylketone (45a-f)

#### 2.1.1 Übersicht über die Synthese

Der Synthese nach Thompson *et al.*, 1991 folgend wurde die Friedel-Crafts Acetylierung der Biphenyle mit Acetylchlorid in Dichlormethan bei Raumtemperatur vorgenommen (Abb. 2.1). Die Ausbeuten lagen hierbei zwischen 40 - 60 %.



Verb.	R
<b>44a</b>	OCH <sub>3</sub>
<b>44b</b>	OH
<b>44c</b>	CN
<b>44d</b>	Cl
<b>44e</b>	F

Verb.	R
<b>45a</b>	OCH <sub>3</sub>
<b>45b</b>	OH
<b>45c</b>	CN
<b>45d</b>	Cl
<b>45e</b>	F

**Abb. 2.1; Friedel-Crafts-Acetylierung der Biphenyle (44a-e).**

Die Acetylgruppe wurde in *para*-Position eingeführt. Bei den hydrophileren Verbindungen wie z.B. der Methoxy- (**44a**) und Hydroxyverbindung (**44b**) war für die Umsetzung starkes Erhitzen notwendig, so wurden die Ansätze zwischen 10 Minuten und 2 Stunden unter Rückfluss in Dichlormethan gekocht. Neben dem *para*-Produkt fiel hierbei auch das *ortho*-Produkt an. Die Cyanoverbindung (**44c**), die aufgrund der Cyanogruppe eine stark desaktivierende Gruppe trägt, ließ sich bei Raumtemperatur gar nicht umsetzen. Auch eine Veränderung des Lösungsmittels zu Nitrotoluol, welches höhere Reaktionstemperaturen erlaubt, ergab keine Umsetzung zu den gewünschten Produkten.

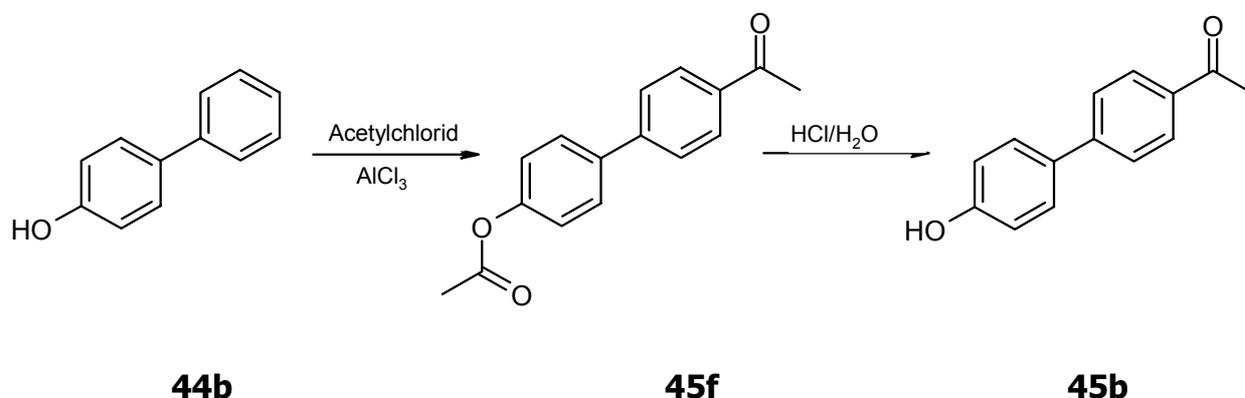
Die erhaltenen bereits literaturbekannten Verbindungen wurden mit Hilfe von <sup>1</sup>H-

NMR-,  $^{13}\text{C}$ -NMR-, IR- und MS-Spektren identifiziert. Die  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden aufgrund der guten Löslichkeit der Substanzen in  $\text{CDCl}_3$  aufgenommen. Alle spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den angegebenen Strukturformeln.

### 2.1.2 4-Hydroxyphenylacetophenon (**45b**)

Die Fries'sche Verschiebung von Acetoxybiphenyl in Tetraethylethan mit Aluminiumchlorid, wie bei Witiak *et al.* 1975 zur Herstellung von 4'-Acetyl-4-phenylphenol (**44b**) beschrieben, konnte nicht nachvollzogen werden. Auch eine Umstellung auf andere Lösungsmittel wie Dichlormethan und Nitrotoluol blieb erfolglos. Hierbei konnte nur das *ortho*-Produkt in einer Ausbeute von unter 1 % isoliert werden.

Bei der Umsetzung von **44b** nach der Friedel-Crafts Acetylierung mit einem Äquivalent Acetylchlorid in Dichlormethan bei Raumtemperatur (Thompson *et al.*, 1991) entstand bevorzugt die *O*-acetylierte Verbindung. Bei Umsetzungen mit zwei Äquivalenten Acetylchlorid und zusätzlichem Erhitzen für 5 Minuten, entstand neben dem stark bevorzugten *O*-acetylierten Produkt in geringer Ausbeute auch das diacetylierte Produkt (**45f**), welches sowohl eine Acetylgruppe am Sauerstoff, als auch eine Acetylgruppe am 4'-Kohlenstoff trägt. Durch Abspaltung der *O*-Acetylgruppe mit Hilfe von halbkonzentrierter Salzsäure konnte das einfach *para-C*-acetylierte Produkt (**45b**) isoliert werden (Abb. 2.2).



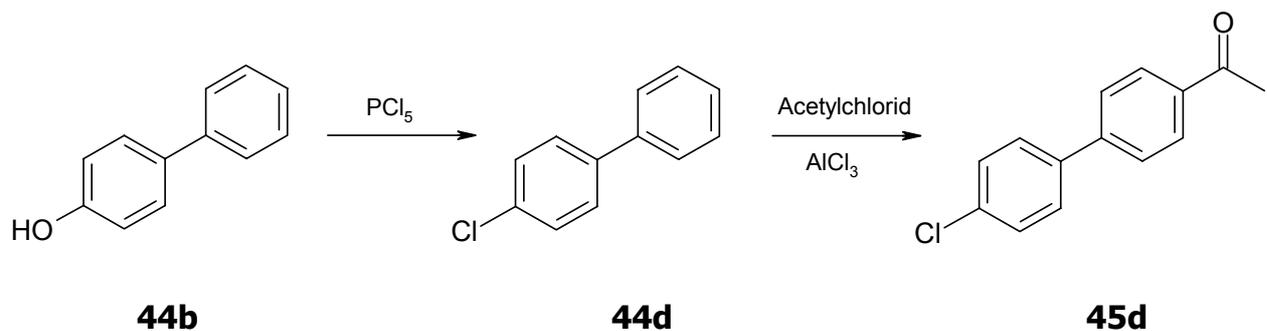
**Abb. 2.2; Synthese des 4-Hydroxyphenylacetophenons (45b).**

Die Vorschrift von Bradsher *et al.*, 1954, bei der 4-Acetyl-3-hydroxybiphenyl direkt aus der Acetylierung von 3-Methoxybiphenyl durch Umsetzung mit Acetylchlorid und Aluminiumchlorid in wasserfreiem Dichlormethan unter 11-stündigen Rückfluss entsteht, konnte nicht auf die 4-Methoxybiphenylverbindung übertragen werden.

### 2.1.3 4-Chlorphenylacetophenon (45d)

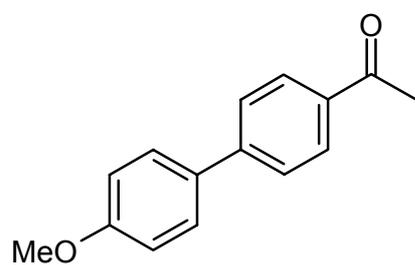
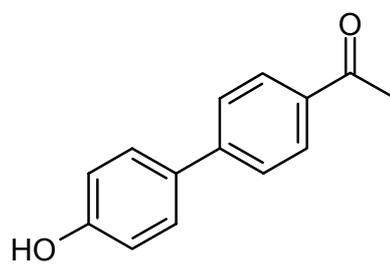
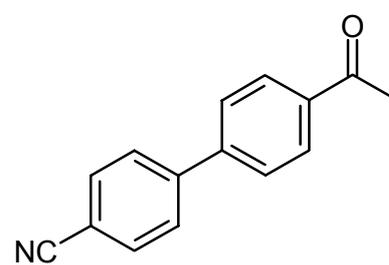
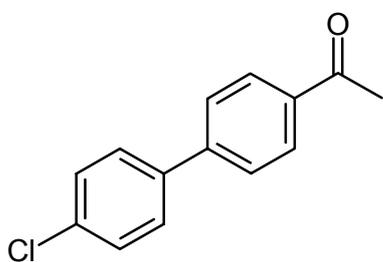
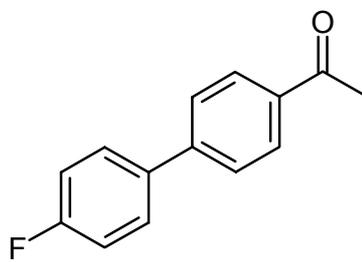
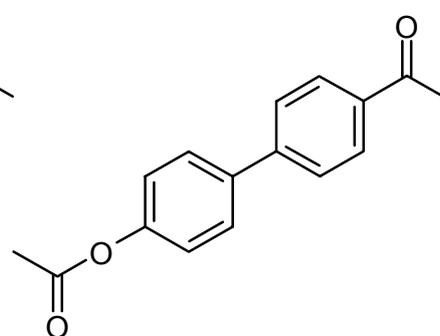
Chlorbiphenyl (**44d**) wurde durch Umsetzung von 4-Phenylphenol (**44b**) mit Phosphorpentachlorid hergestellt (Laurent und Gerhardt, 1867).

Das erhaltene 4-Chlorbiphenyl (**45d**) wurde dann nach der allgemeinen Synthese nach Friedel-Crafts acetyliert (Abb. 2.3). Die Ausbeute lag bei 65 %.



**Abb. 2.3; Herstellung des 4-Chlorphenylacetophenons (45d).**

Abb. 2.4 gibt eine Übersicht über alle synthetisierten Biphenylderivate.

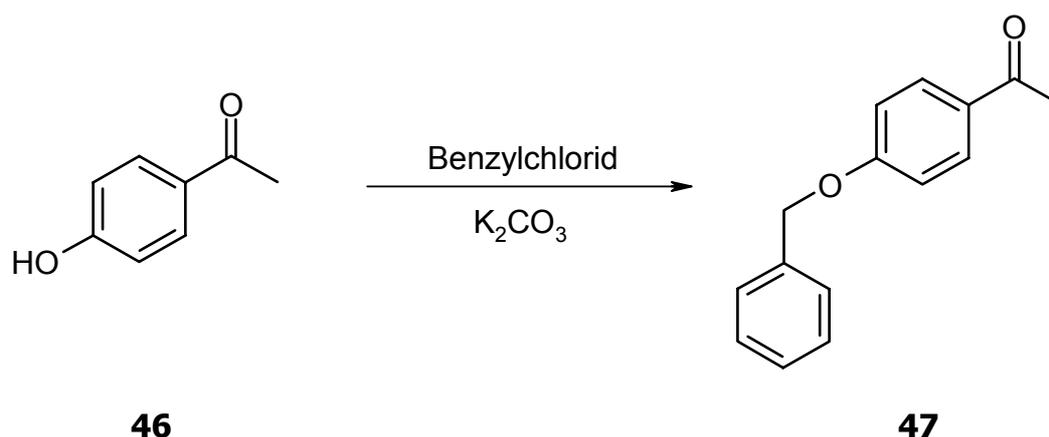
**45a****44b****45c****45d****45e****45f**

**Abb. 2.4; Synthetisierte Biphenylmethylketone (45a-f).**

## 2.2 Synthese der benzylierten Verbindungen (47a-g)

Als Vorversuch wurde die Benzylierung von 4-Phenylphenol (**44b**) durchgeführt. Hierfür wurde **44b** in frisch destilliertem THF unter Stickstoffatmosphäre gerührt und vorsichtig eine Lösung des NaH in THF zugegeben. KI diente als Katalysator. Nach dem Zutropfen von einem Äquivalent Benzylbromid wurde der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit Natriumhydroxidlösung und Dichlormethan extrahiert (Czernecki *et al.*, 1976; Willson *et al.*, 1990). Die Ausbeute lag bei 72 %. Diese Methode konnte nicht auf die Benzylierung des Hydroxyacetophenons (**46**) übertragen werden.

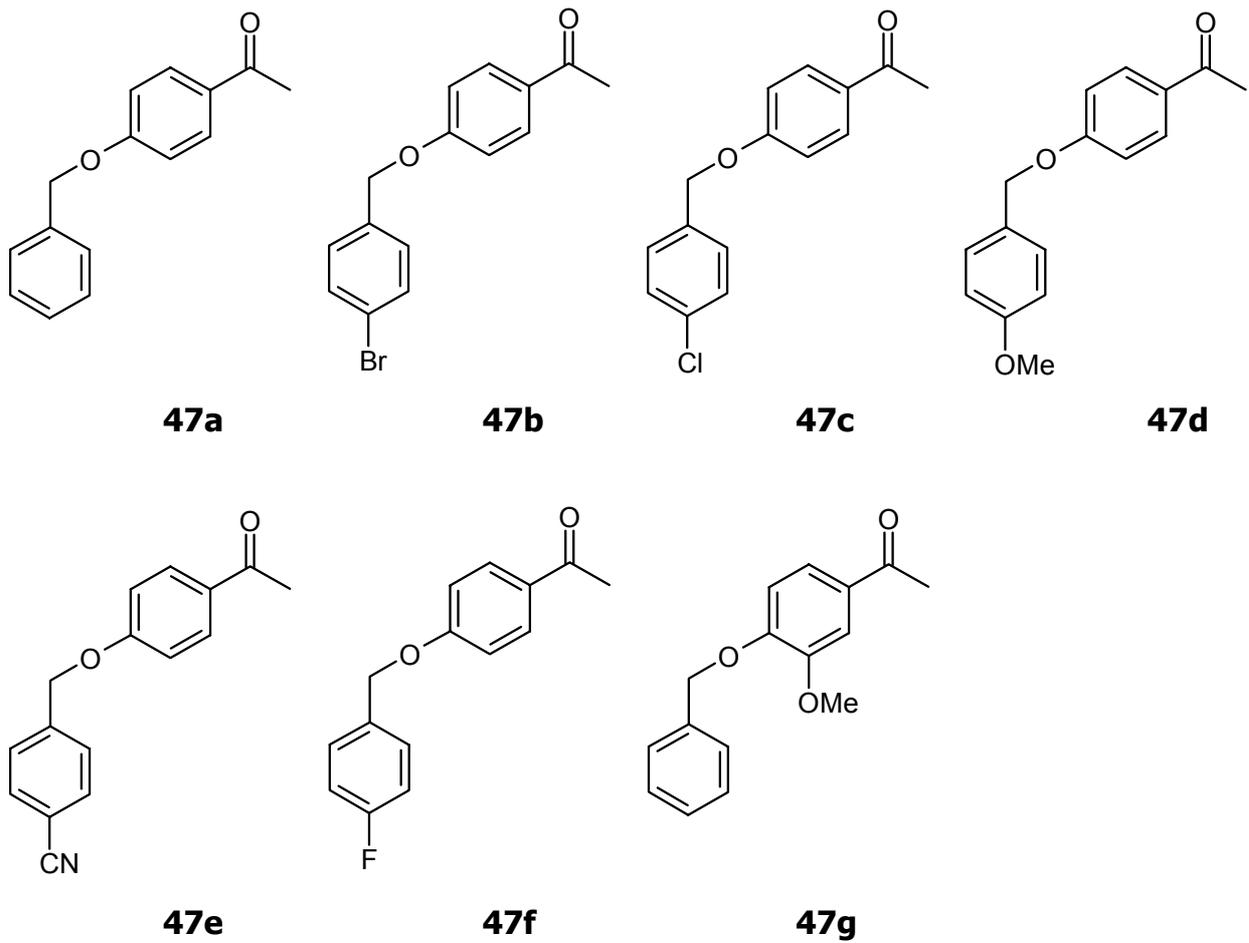
Für die Benzylierung des Hydroxyacetophenons (**46**) wurde einer Synthese von Allwood *et al.*, 1987 folgend, **46** mit Kaliumcarbonat in DMF und Benzylchlorid über 4 Tage umgesetzt (Abb. 2.5).



**Abb. 2.5; Allgemeine Synthese zur Benzylierung des Hydroxyacetophenons (46).**

Es wurden in 4-Position substituierte Benzylchlorid-Derivate eingesetzt. Alle Verbindungen kristallisierten im Folgenden nach Zugabe von wenig Ethanol nadelförmig aus. Abb. 2.6 zeigt die entstandenen Verbindungen **47a-g**.

Die erhaltenen Verbindungen wurden mit Hilfe von <sup>1</sup>H-NMR-, <sup>13</sup>C-NMR-, IR- und MS-Spektren identifiziert. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden aufgrund der Löslichkeit der Verbindungen in CDCl<sub>3</sub> aufgenommen.

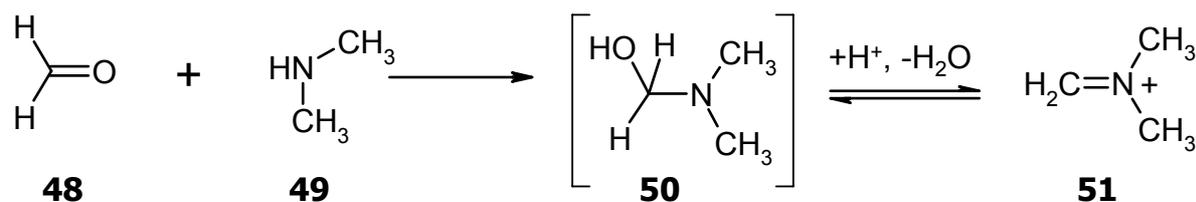


**Abb. 2.6; Synthetisierte Benzyletherderivate (47a-g).**

## 2.3 Synthese der Enon-Mannichbasen (54a-d, 55a-d, 56a-f)

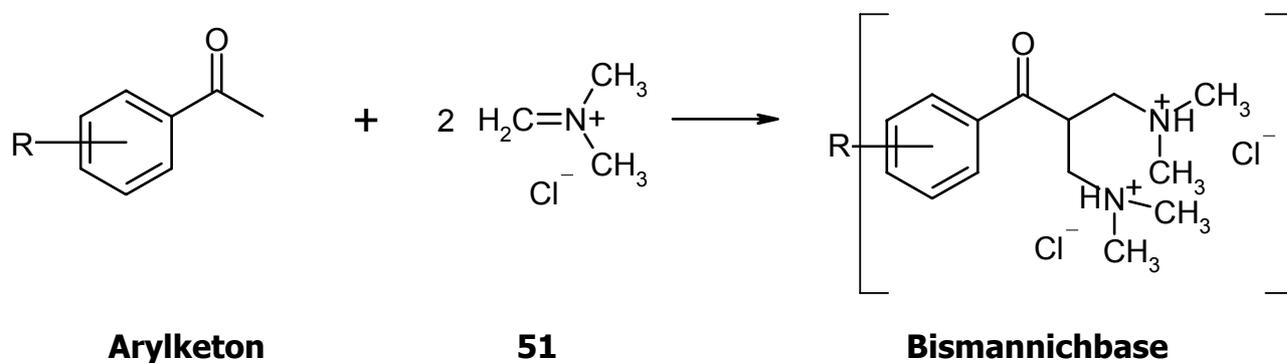
### 2.3.1 Übersicht über die Synthese

Nach Heber *et al.*, 1998a wurden verschiedene Enon-Mannichbasen hergestellt. Hierbei wurde zunächst sowohl die Methode A, die die Umsetzung des Arylketons mit Paraformaldehyd und Dimethylammoniumchlorid vorsieht, als auch die Methode B mit *N,N*-Dimethylmethyleniminiumchlorid durchgeführt. Die in Methode A eingesetzten Verbindungen bilden in einer Vorreaktion das *N,N*-Dimethylmethyleniminiumchlorid (**51**) (Abb. 2.10), welches in Methode B direkt eingesetzt wird.



**Abb. 2.10; Mechanismus der Entstehung von *N,N*-Dimethylmethyleniminiumchlorid aus Paraformaldehyd und Dimethylammoniumchlorid.**

Aufgrund der besseren Ausbeuten bei Methode B wurde ausschließlich auf Methode B zurückgegriffen.

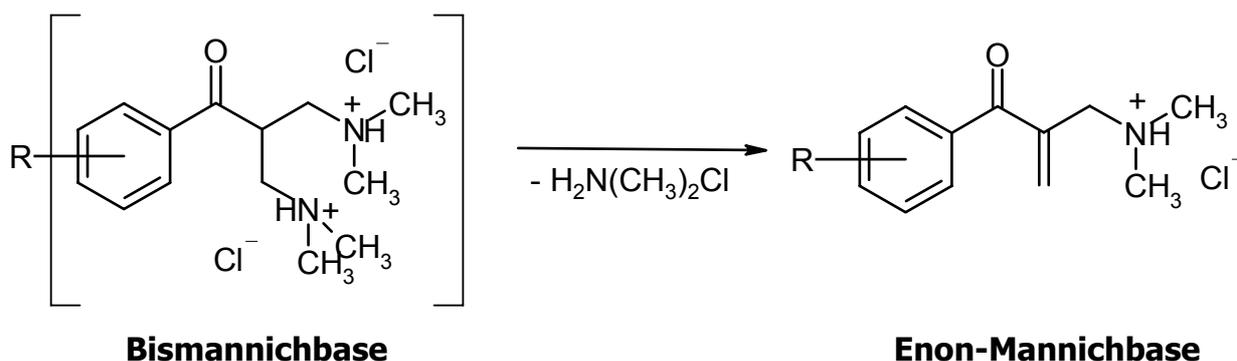


R = Alk, Aryl, Hal

**Abb. 2.11; Bildung der Bismannichbase.**

Abb. 2.11 zeigt die Umsetzung von einem Äquivalent Arylketon mit zwei Äquivalenten *N,N*-Dimethylmethyleniminiumchlorid (**51**). Dabei kann es zum doppelten Angriff des **51** kommen.

Die gebildete Bismannichbase kann nicht isoliert werden, da sie unter den gegebenen Bedingungen nicht stabil ist und ein Molekül Dimethylammoniumchlorid abspaltet. Hierbei entsteht die Enon-Mannichbase (Abb. 2.12).



R = Alk, Aryl, Hal

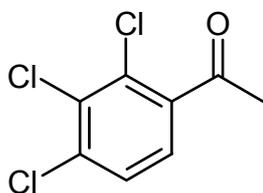
**Abb. 2.12; Abspaltung des Dimethylammoniumchlorids.**

Neben den Arylketonen, die bei Heber *et al.*, 1998a beschrieben werden, wurden auch Biphenylverbindungen **45a-e** und benzylierte Verbindungen **47a-f** umgesetzt. Die Umsetzung von benzylierten Verbindungen wurde bereits 1995 von Traxler *et al.* beschrieben. Hierbei wurde die Reaktion in Eisessig durchgeführt. Die Darstellung der Verbindungen in dieser Arbeit erfolgte analog den Phenylverbindungen in DMF und mit *N,N*-Dimethylmethyleniminiumchlorid (**51**). Die Ausbeuten lagen zwischen 15 – 60 %.

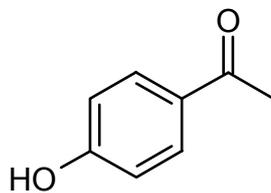
Das größte Problem stellte die Aufreinigung der Verbindungen dar, da die Enon-Mannichbasen sehr instabil sind. Bei der Auftrennung per Flash-Chromatographie oder über Kieselgelsäulen zersetzten sich die Enon-Mannichbasen. Deshalb erfolgte die Aufreinigung ausschließlich durch Umkristallisation aus Aceton/Ethanolgemischen.

### 2.3.1.1 Phenylderivate (54a-d)

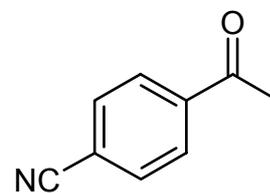
Abb. 2.13 zeigt die für die Synthese eingesetzten Arylketone:



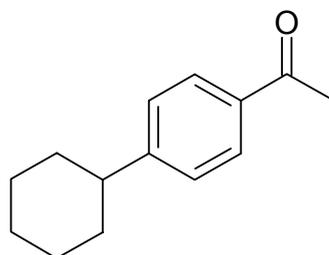
2,3,4-Trichloroacetophenon  
**(52a)**



4-Hydroxyacetophenon  
**(52b)**



4-Acetbenzotrile  
**(52c)**

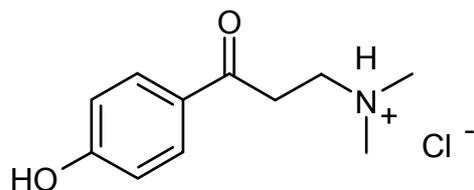


4-Cyclohexylacetophenon  
**(52d)**

**Abb. 2.13; Umgesetzte Arylketone (52a-d).**

Die Umsetzung von 2,4-Dihydroxyacetophenon führte nicht zu der gewünschten Enon-Mannichbase, sondern zu einer Einführung einer Dimethylaminomethylgruppe in 3-Position, da die beiden phenolischen Gruppen den Aromaten sehr stark für elektrophile Substitutionen aktivieren.

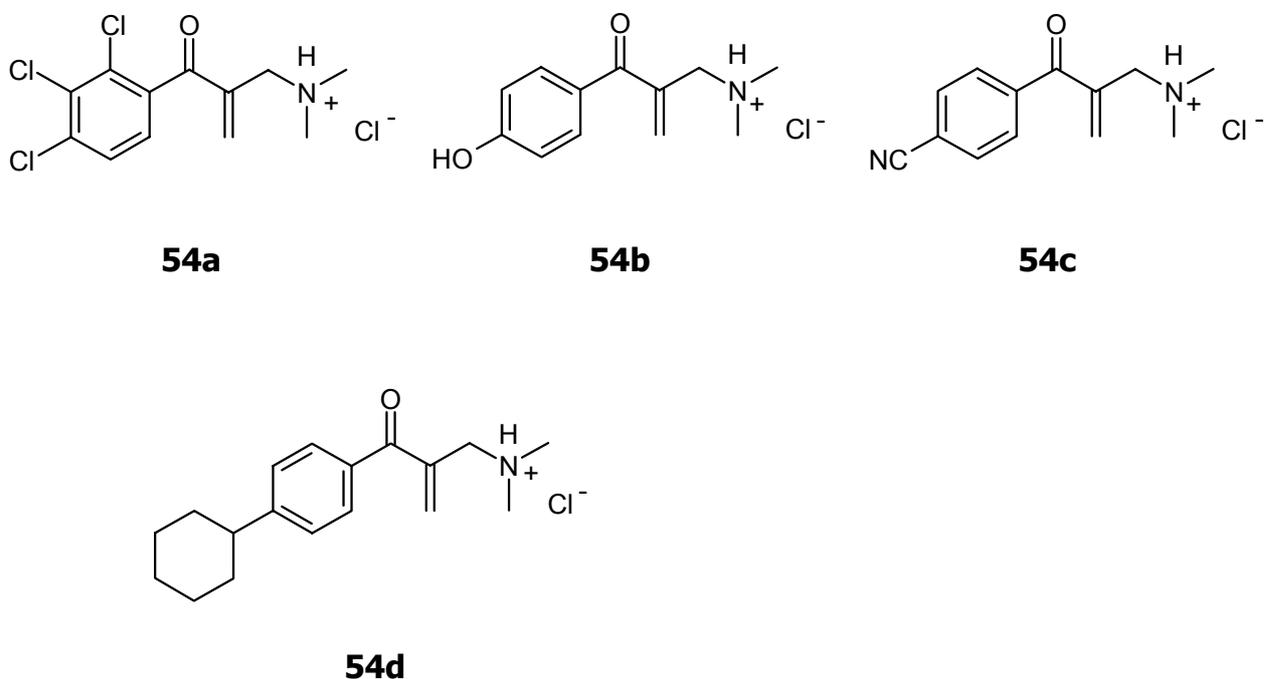
Bei der Umsetzung von **52b** entstand als Nebenprodukt die Mannichbase der Verbindung (Abb. 2.14).



**53**

**Abb. 2.14; 4-Hydroxyphenyl-Mannichbase (53).**

Folgende Phenyl-Enon-Mannichbasen wurden erstmals synthetisiert (Abb. 2.15):

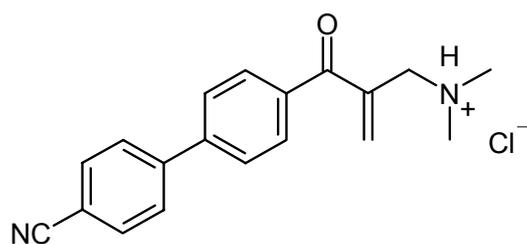
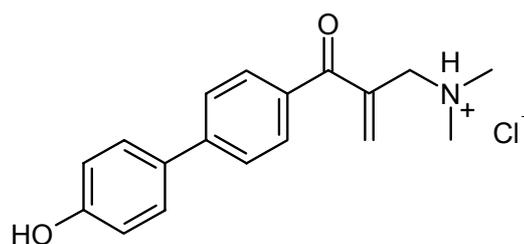
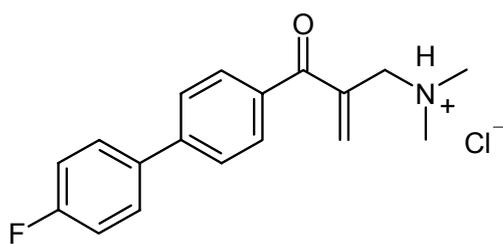
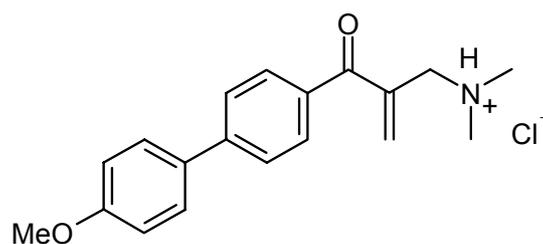


**Abb. 2.15; Erstmals synthetisierte Enon-Mannichbasen (54a-d).**

### 2.3.1.2 Biphenylderivate (55a-d)

Es wurden verschiedene Biphenylmethylketone umgesetzt. Sie unterschieden sich ausschließlich in der Substitution in 4''-Position. Abb. 2.16 zeigt die entstandenen Biphenyl-Enon-Mannichbasen.

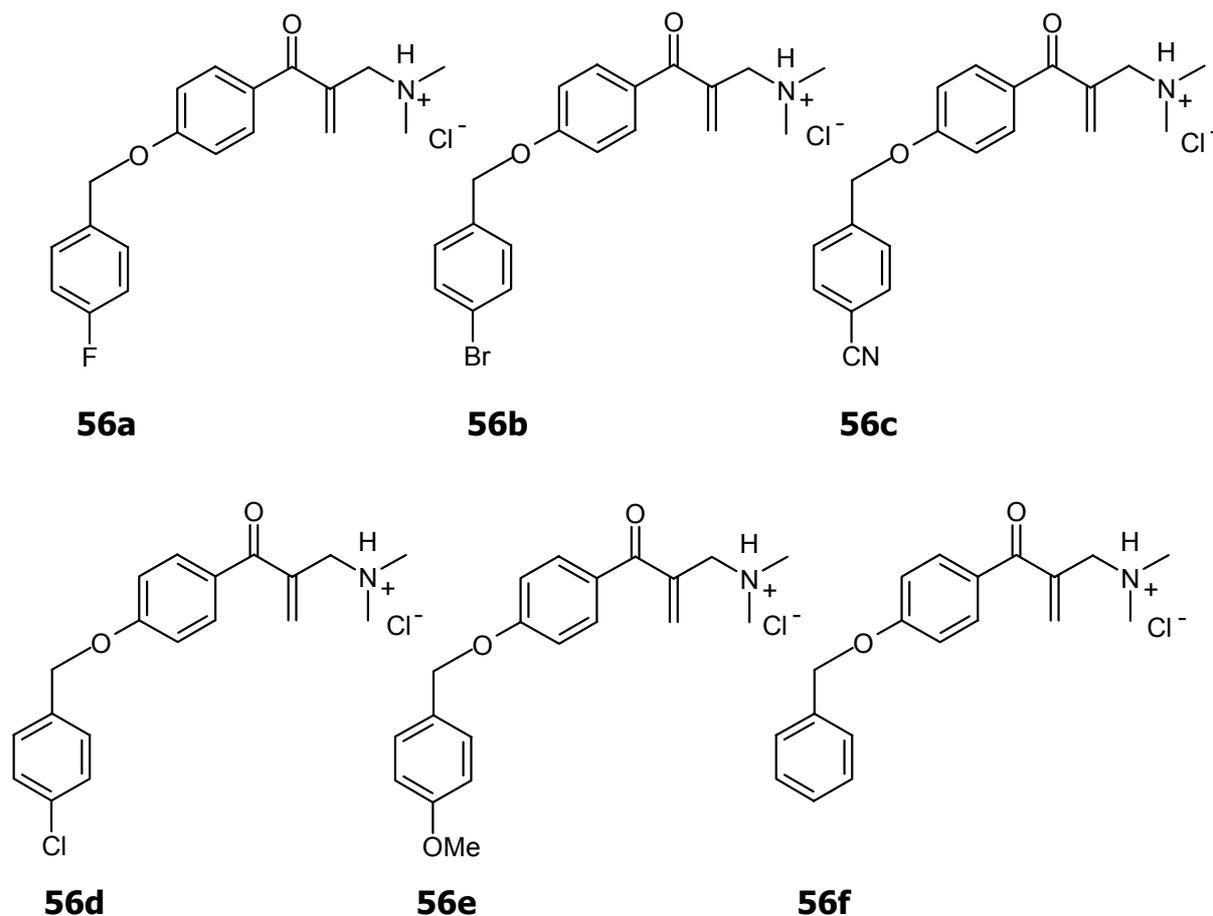
Obwohl sich die Fluorbiphenyl-Enon-Mannichbase nach der oben angeführten Synthese herstellen ließ, konnte das Chlorderivat nicht erhalten werden. Dies ist unerklärlich, zumal das Bromderivat erfolgreich synthetisiert wurde. Folgende noch nicht literaturbekannten Biphenylderivate wurden gewonnen:

**55a****55b****55c****55d**

**Abb. 2.16; Noch nicht beschriebene Biphenyl-Enon-Mannichbasen.**

### 2.3.1.3 Benzyllderivate (56a-f)

Die erhaltenen Benzyllderivate unterschieden sich ausschließlich in der Substitution des Benzylrings. Hierfür wurden verschiedene Verbindungen mit unterschiedlicher Substitution in 4-Position eingesetzt. Dies führte zu folgenden erstmalig hergestellten Verbindungen (Abb. 2.17):



**Abb. 2.17; Neue Benzyl-Enon-Mannichbasen.**

### 2.3.2 Spektroskopische Identifizierung

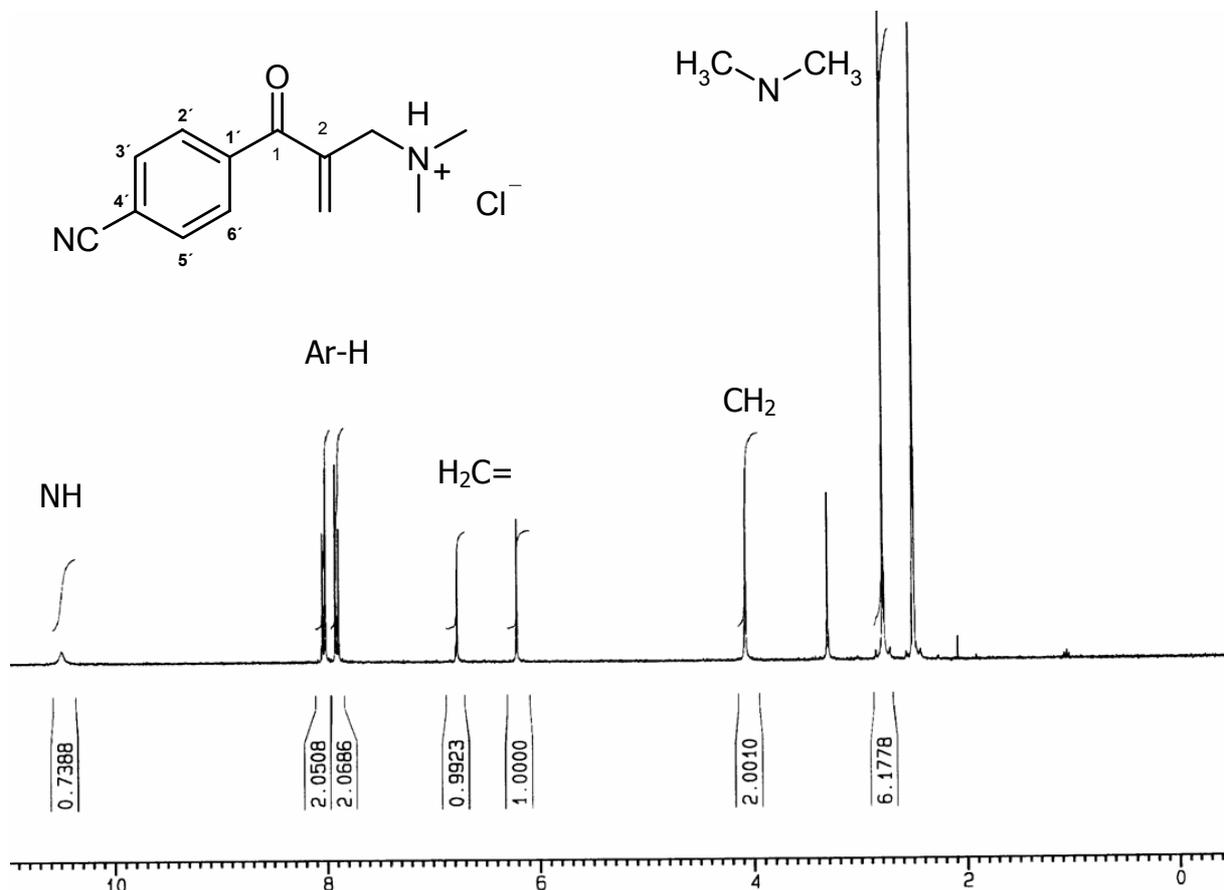
Die erhaltenen Verbindungen wurden mit Hilfe von  $^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ -, IR- und MS-Spektren identifiziert. Die  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden aufgrund der Löslichkeit der Verbindungen in  $\text{DMSO-}d_6$  aufgenommen.

Aufgrund der Ähnlichkeit der Enon-Mannichbasen, die sich nur in der Substitution der Arylkomponente unterscheiden, wurde bei der Zuordnung der Protonen weitestgehend auf die existierende Literatur und auf Inkrementsysteme zurückgegriffen.

### 2.3.2.1 Phenylderivate

#### 2.3.2.1.1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum

Beispielhaft ist das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **54c** in Abb. 2.18 dargestellt.



**Abb. 2.18;**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des **54c** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Die Methylgruppen der Dimethylaminofunktion werden gemeinsam bei einer chemischen Verschiebung von 2.79 ppm abgebildet. Bei 4.08 ppm findet sich die der Aminofunktion benachbarte  $\text{CH}_2$ -Gruppe. Bei 6.22 ppm und bei 6.78 ppm sind im Spektrum zwei Singulett mit jeweils dem Integral von eins zu finden. Diese beiden Signale können der Methylengruppe der Enon-Struktur zugeteilt werden. Die starke Tieffeldverschiebung lässt sich hierbei mit der Konjugation der Doppelbindungen erklären. Der Aromatenbereich zeigt ein deutliches Muster eines parasubstituierten Aromaten. Am stärksten tieffeldverschoben findet sich der Wasserstoff des protonierten Stickstoffes. Dieser liegt bei einer chemischen Verschiebung von 10.50 ppm in Form eines breiten Singulett.

### 2.3.2.1.2 $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **54c** (Abb. 2.19) werden die beiden Methylgruppen der Dimethylaminofunktion ebenfalls gemeinsam registriert. Die chemische Verschiebung liegt bei 42.4 ppm. Die zur Aminogruppe benachbarte Methylengruppe liegt bei einer chemischen Verschiebung von 55.4 ppm und ist aufgrund des Einflusses des Stickstoffes tieffeldverschoben (Abb. 2.20).

Bei 114.7 ppm befindet sich im Spektrum der quartäre Kohlenstoff des Phenylrings, der mit einer Cyanogruppe substituiert ist. Die Cyanogruppe selber, d.h. der entsprechende Kohlenstoff, findet sich nur wenige ppm weiter tieffeldverschoben bei 118.1 ppm. Deutlich zu sehen ist die Parasubstitution des Aromaten. Die wasserstofftragenden Kohlenstoffe liegen bei einer chemischen Verschiebung von 130.0 ppm (C2'/6') und 132.5 ppm (C3'/5').

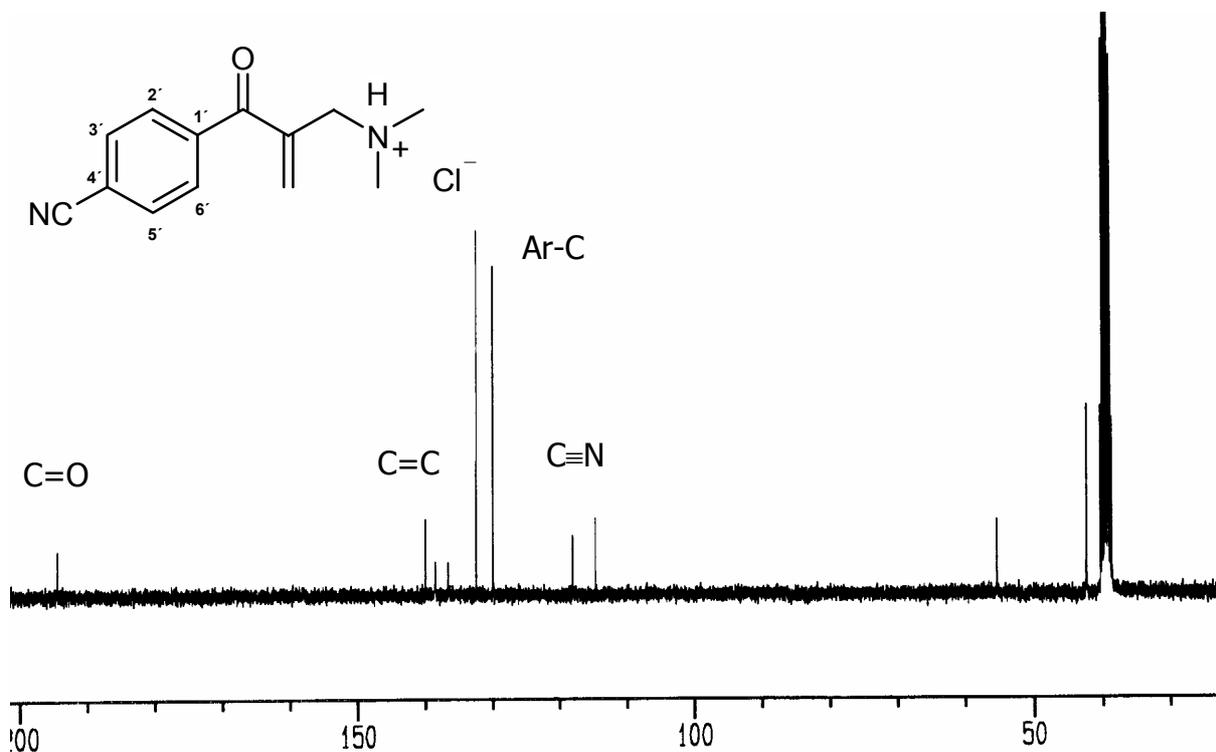
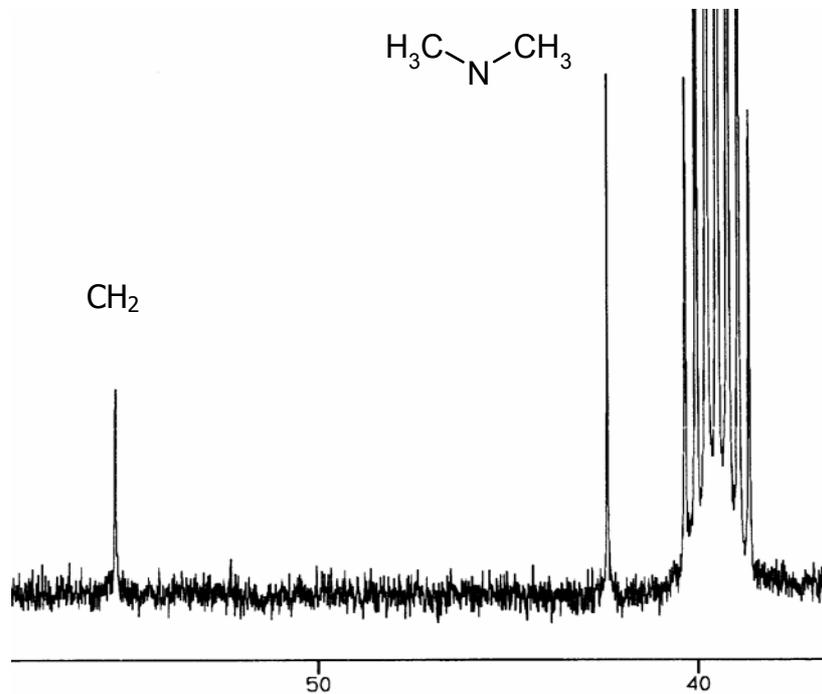


Abb. 2.19;  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des **54c** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Aufgrund des starken Einflusses des Sauerstoffes mit seinem  $-I$ -Effekt liegt der Kohlenstoff der Carbonylgruppe bei einer chemischen Verschiebung von 194.5 ppm. Eine ähnlich große Tieffeldverschiebung kann bei dem benachbarten Kohlenstoff C2 beobachtet werden.



**Abb. 2.20;**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des 54c, aliphatischer Teil, DMSO- $d_6$ .

Besonders deutlich tieffeldverschoben ist die Methylengruppe der Enon-Struktur. Diese liegt aufgrund der Konjugation der Doppelbindungen bei einer chemischen Verschiebung von 136.7 ppm.

## 2.3.2.2 Biphenylderivate

### 2.3.2.2.1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum

Beispielhaft ist das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Substanz **55a** in Abb. 2.21 dargestellt. Die Dimethylaminogruppe findet sich in Form eines Singulett mit einem Integral von sechs bei der chemischen Verschiebung von 2.81 ppm. Bei 4.11 ppm befindet sich tieffeldverschoben die zur Dimethylaminofunktion benachbarte  $\text{CH}_2$ -Gruppe. Die Wasserstoffe der Methylengruppe der Enon-Struktur werden bei einer chemischen Verschiebung von 6.26 ppm und 6.69 ppm registriert. Der Aromatenbereich befindet sich in Form eines Multipletts bei 7.90 bis 7.99 ppm. Da die Verbindung nicht als freie Base, sondern als Hydrochlorid gewonnen wird, ist der Wasserstoff des protonierten Stickstoffes bei 10.14 ppm zu finden.

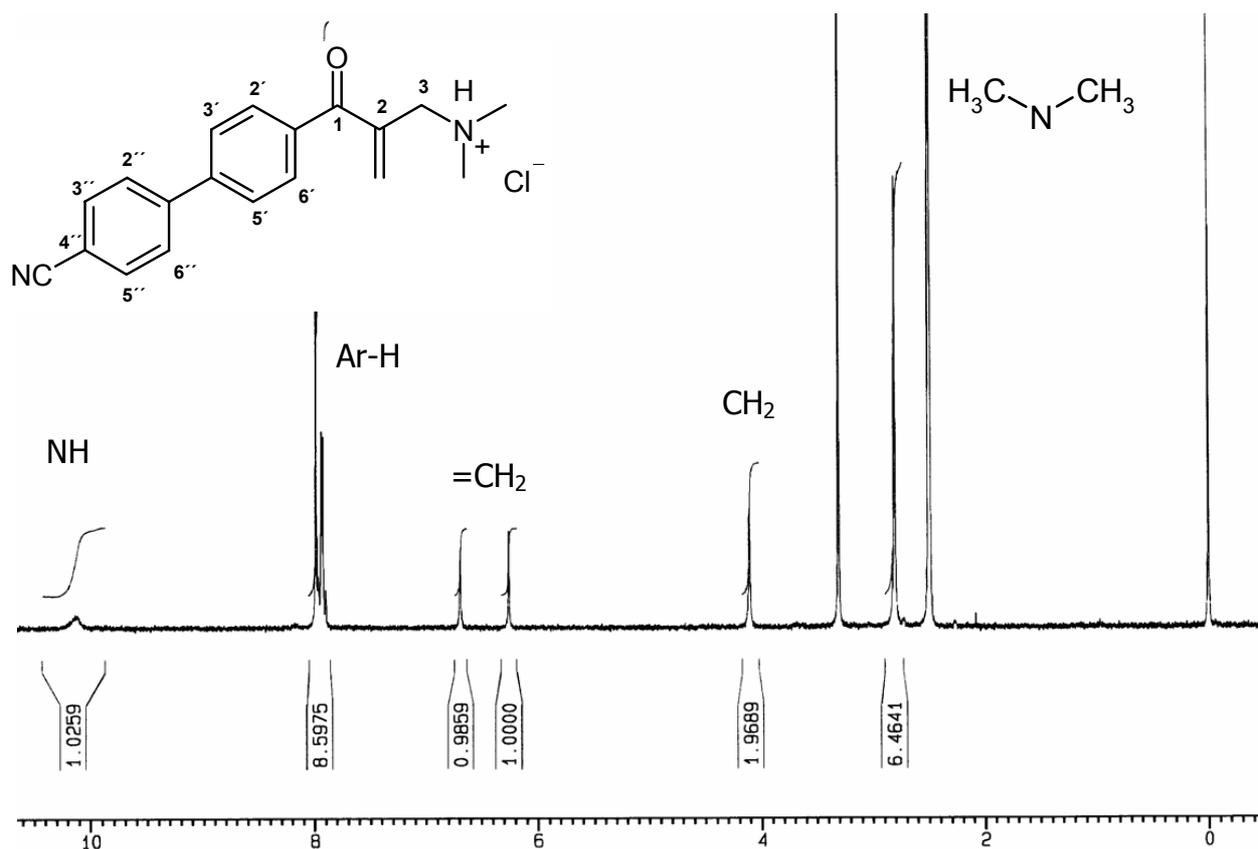


Abb. 2.21;  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **55a**,  $\text{DMSO-}d_6$ .

### 2.3.2.2.2 $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (Abb. 2.22) von **55a** werden die beiden Methylgruppen der Dimethylaminofunktion bei einer chemischen Verschiebung von 42.4 ppm abgebildet. Bei 55.9 ppm befindet sich die der Aminofunktion benachbarte  $\text{CH}_2$ -Gruppe. Aufgrund des  $-I$ -Effekte der Aminofunktion ist eine leichte Tieffeldverschiebung zu beobachten. Der Kohlenstoff  $\text{C}4''$ , der mit einer Cyanogruppe substituiert ist, liegt bei einer chemischen Verschiebung von 110.9 ppm. Der Kohlenstoff der Cyanogruppe ist bei 118.6 ppm zu finden. Die wasserstofftragenden Kohlenstoffe des Biphenylrings liegen bei einer chemischen Verschiebungen von 127.2 ppm ( $\text{C}3/5$ ), 127.9 ppm ( $\text{C}3'/5'$ ), 130.4 ppm ( $\text{C}2/6$ ), 135.9 ppm ( $\text{C}2'/6'$ ). Bei 137.0 ppm fallen das Signal der Methylengruppe der Enon-Struktur sowie  $\text{C}1'$  zusammen. Die starke Tieffeldverschiebung der  $\text{CH}_2$ -Gruppe ist auf das konjugierte Doppelbindungssystem zurückzuführen. Die weiteren quartären Kohlenstoffe sind dann bei 142.3 ppm ( $\text{C}4'$ ),

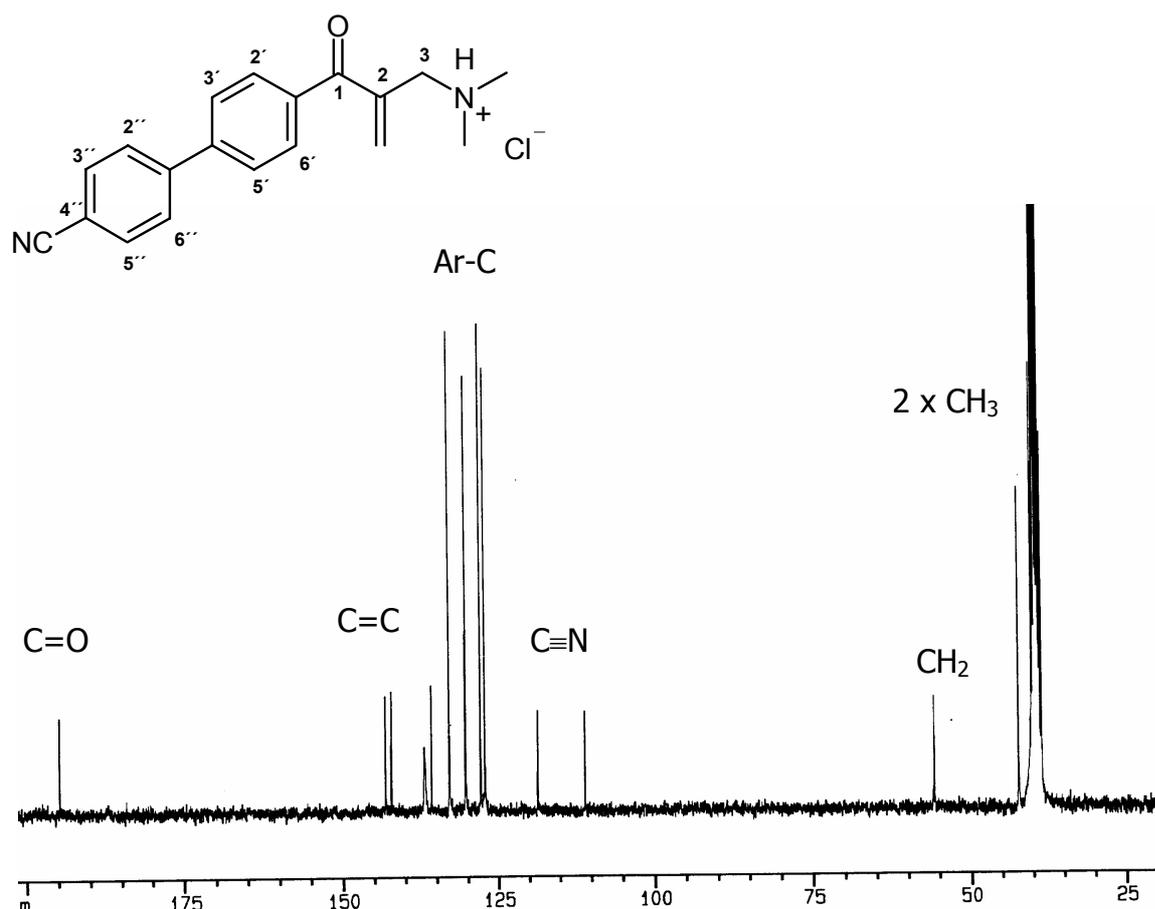


Abb. 2.22;  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **55a**,  $\text{DMSO-}d_6$ .

143.2 ppm ( $\underline{C}=\text{CH}_2$ ), 194.9 ppm (C=O) zu finden, wobei besonders die Oxogruppierung für die starke Verschiebung des Kohlenstoffes C1 verantwortlich ist, aber auch der Kohlenstoff C2 ist aufgrund der Konjugation der Doppelbindungen und dem sich daraus ergebenden Einfluss des Sauerstoffes tieffeldverschoben.

### 2.3.2.3 Benzylderivate

#### 2.3.2.3.1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum

Beispielhaft ist das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des **56c** dargestellt (Abb. 2.23). Die Methylgruppen der Dimethylaminofunktion finden sich im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei 2.75 ppm. Die zum Aminstickstoff benachbarte  $\text{CH}_2$ -Gruppe liegt stark tieffeldverschoben bei einer Verschiebung von 4.06 ppm.

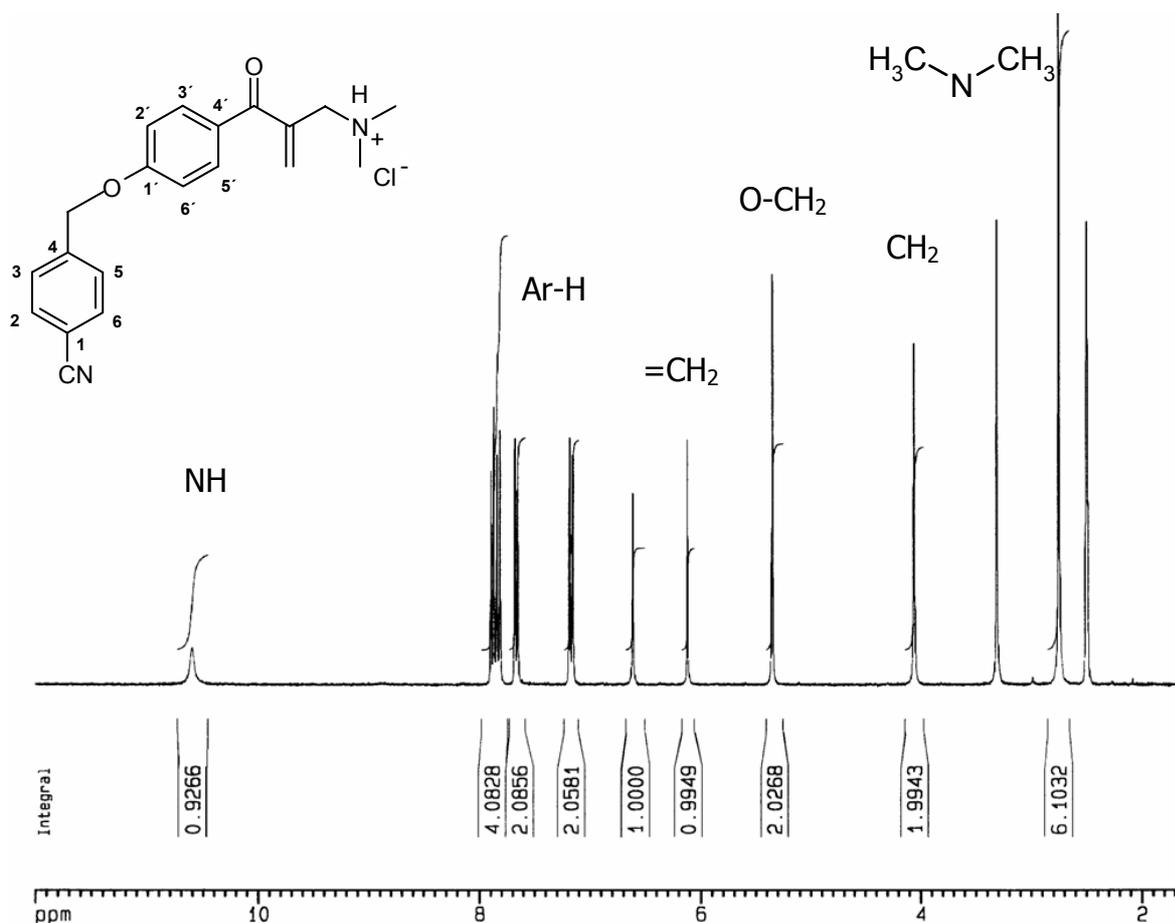


Abb. 2.23;  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des **56c**, DMSO- $d_6$ .

Noch stärker tieffeldverschoben ist das Signal der CH<sub>2</sub>-Gruppe der Benzylfunktion, diese findet sich bei einer Verschiebung von 5.36 ppm.

Bei einer Verschiebung von 6.12 ppm und 6.62 ppm befinden sich zwei Singulets für die Protonen des doppelt gebundenen Kohlenstoffs.

Im aromatischen Bereich befinden sich 4 Dubletts. Diese zeigen die Parasubstitution der beiden Aromaten. Die Signale liegen bei 7.18 ppm (8.7 Hz) und 7.83 ppm (8.8 Hz) für den einen Aromaten und bei 7.67 ppm (8.2 Hz) und 7.89 ppm (8.2 Hz) für den zweiten aromatischen Ring. Bei einer Verschiebung von 10.60 ppm ist das Signal des protonierten Stickstoffes zu finden.

### 2.3.2.3.2 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum:

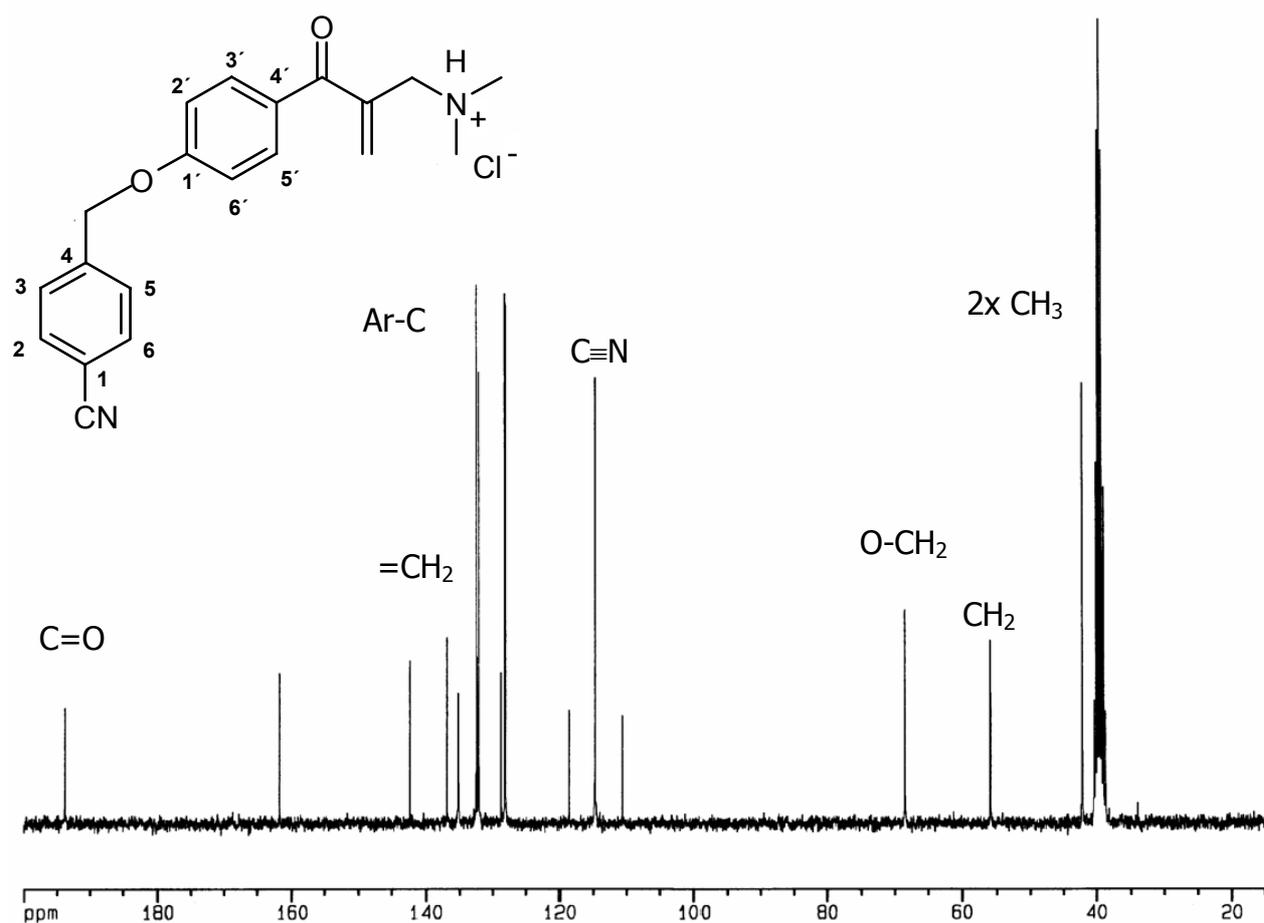


Abb. 2.24; <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des 56c, DMSO-d<sub>6</sub>.

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **56c** (Abb. 2.24) sind die Methylgruppen der Dimethylaminofunktion bei 42.2 ppm zu erkennen. Bei 55.9 ppm liegt tieffeldverschoben das Signal der an die Dimethylaminofunktion angrenzenden  $\text{CH}_2$ -Gruppe. Noch weiter tieffeldverschoben bei 68.6 ppm liegt das Signal der  $\text{CH}_2$ -Gruppe der Benzylfunktion.

Das quartäre C1, an das die Cyanogruppe geknüpft ist, findet sich relativ stark hochfeldverschoben bei 110.7 ppm. Der Kohlenstoff der Cyanogruppe zeigt ein Signal bei 118.7 ppm. Die Signale bei 114.7 ppm ( $\text{C2}'$ ) und bei 128.8 ppm ( $\text{C3}'$ ) zeigen die beiden wasserstofftragenden Kohlenstoffe des einen Aromaten und die Signale bei 132.5 ppm ( $\text{C2}$ ) und bei 128.1 ppm ( $\text{C3}$ ) die des anderen parasubstituierten Aromaten. Die quartären Kohlenstoffatome der Aromaten finden sich bei 132.1 ppm ( $\text{C4}'$ ), 142.2 ppm ( $\text{C4}$ ), 161.9 ppm ( $\text{C1}'$ ) und 193.8 ppm ( $\text{C=O}$ ).

Die  $\text{CH}_2$ -Gruppe der Enon-Struktur ist bei einer Verschiebung von 136.9 ppm zu beobachten und der angrenzende quartäre Kohlenstoff bei 135.2 ppm zu finden.

## 2.4 Synthese der Pyridopyrimidine (58-85, 87-90)

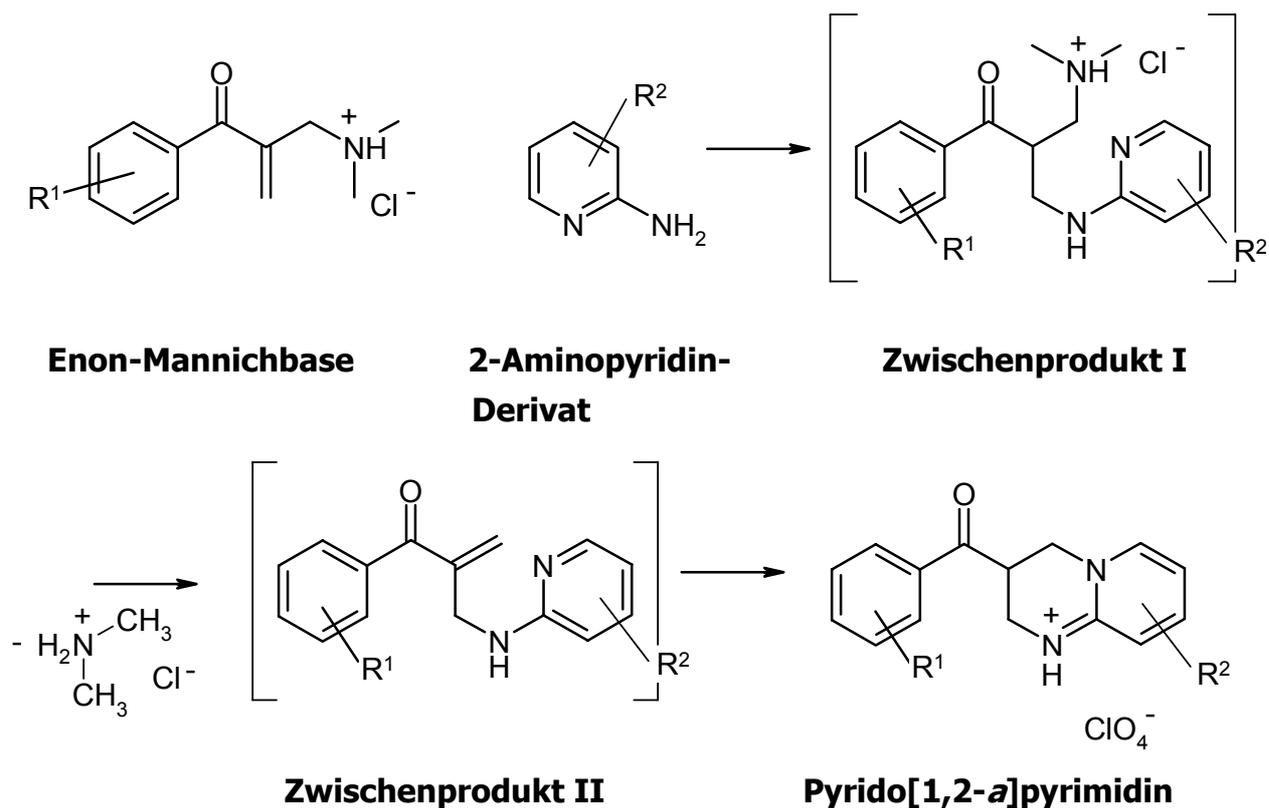
### 2.4.1 Übersicht über die Synthese

Die Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine wurden der Synthese von Heber *et al.*, 1998b folgend hergestellt. Hierbei wurde jeweils ein Äquivalent der Enon-Mannichbase mit einem Äquivalent eines 2-Aminopyridin-Derivates umgesetzt. Die Reaktion erfolgte in Ethanol und nicht wie bei Heber *et al.*, 1998 beschrieben in einem Ethanol-Wasser-Gemisch.

Die Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine wurden zu einem großen Teil als Perchlorate isoliert. Einige Verbindungen wurden in weiteren Synthesen unter Einsatz von Salzsäure weiterverarbeitet. Diese liegen als Hydrochloride vor.

#### 2.4.1.1 Mechanismus der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsynthese

Der Ablauf der Reaktion lässt sich anhand von zwei möglichen Mechanismen erklären. Der von Heber *et al.*, 1998b postulierte Mechanismus sieht zunächst einen nukleophilen Angriff der Aminogruppe an die Enon-Struktur der Enon-Mannichbase vor. Es entsteht eine ringoffene Verbindung. Unter den vorherrschenden Reaktionsbedingungen kommt es zur Abspaltung einer Dimethylaminogruppe, so dass erneut eine Enon-Struktur entsteht. Diese reagiert dann durch einen zweiten Angriff weiter zur ringgeschlossenen Verbindung. Dabei wird die Enon-Struktur diesmal vom Pyridinstickstoff nukleophil angegriffen (Abb. 2.25).

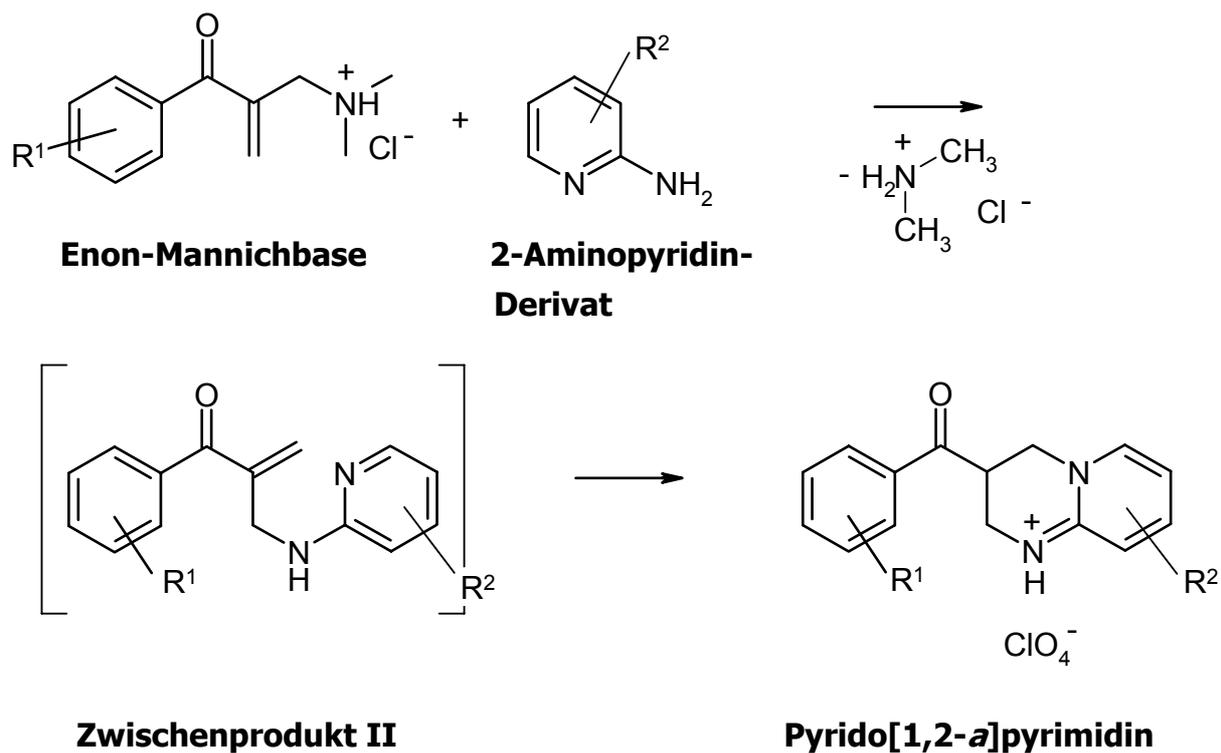


$R^1 = \text{Alk, Aryl, Hal}$   
 $R^2 = \text{CH}_3, \text{H}$

**Abb. 2.25; Allgemeine Gleichung zur Formulierung der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine nach Heber et al., 1998b.**

Der postulierte Mechanismus konnte nicht durch Isolierung von entstandenen Zwischenprodukten verifiziert werden. Deshalb ist auch ein weiterer Mechanismus denkbar (Abb. 2.26).

Hierbei entsteht ebenfalls das in Abb. 2.25 angeführte Zwischenprodukt II. Zunächst würde es allerdings zu einem Amintausch kommen. Die Dimethylaminogruppe würde dabei durch die Aminogruppe des 2-Aminopyridins ersetzt werden und die Enon-Struktur erhalten bleiben. Das so entstandene Zwischenprodukt II würde danach an der Methylenstruktur nukleophil vom Ringstickstoff des Pyridins angegriffen werden und durch Zyklisierung ebenfalls das Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin entstehen.

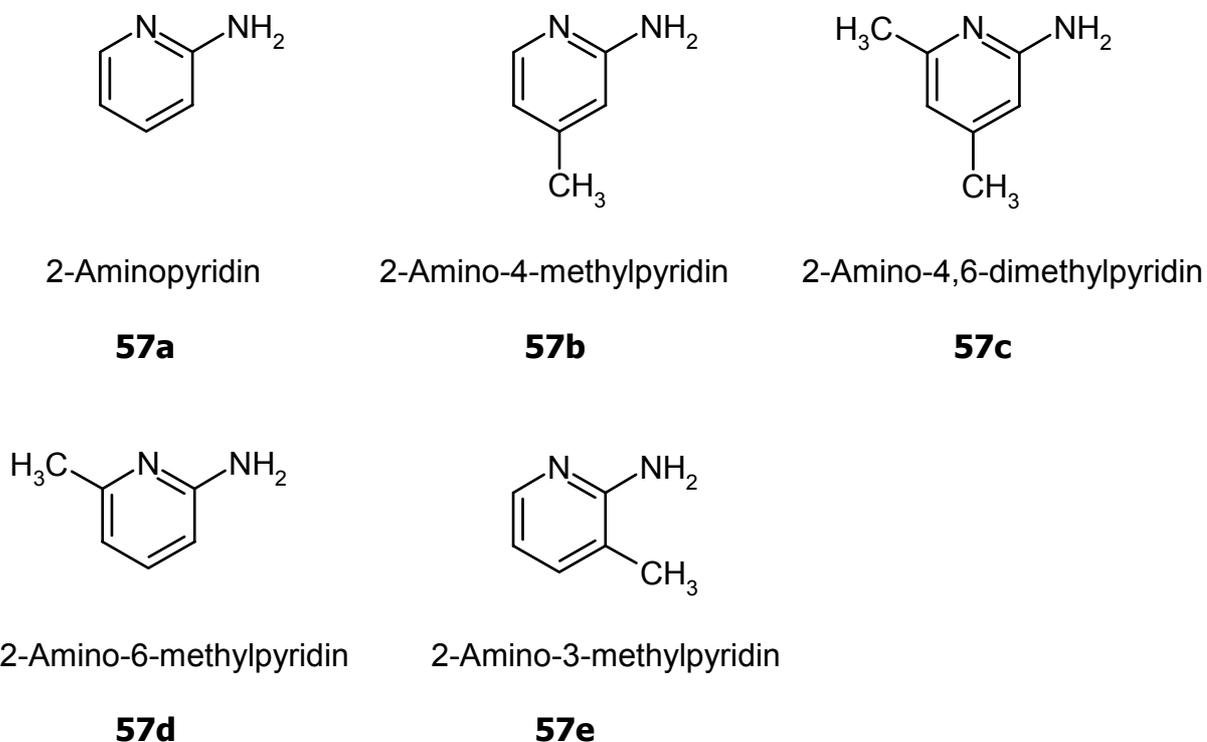


R1 = Alk, Aryl, Hal  
 R2 = CH<sub>3</sub>, H

**Abb. 2.26; Alternativer Mechanismus zur Bildung der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine.**

Der Synthese von Heber *et al.*, 1998b folgend wurden verschiedene Derivate hergestellt, wobei nicht nur die 2-Aminopyridinkomponente variiert wurde, sondern auch die eingesetzte Enon-Mannichbase.

Abb. 2.27 zeigt die 2-Aminopyridin-Derivate, die für die Reaktion zur Verfügung standen:

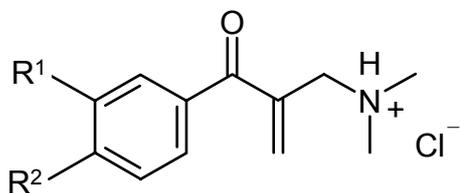


**Abb. 2.27; Eingesetzte 2-Aminopyridin-Derivate.**

#### 2.4.1.2 Phenylderivate (58-71, 73)

Es wurden verschiedene Phenylderivate hergestellt, wobei die Substitution am Aromaten in 4'-Position oder in 3'- und 4'-Position erfolgte. Für die 2-Aminopyridinkomponente wurden die oben angeführten Verbindungen verwendet (Abb. 2.27). Keine der entstandenen Verbindungen war bis zu diesem Zeitpunkt in der Literatur bekannt.

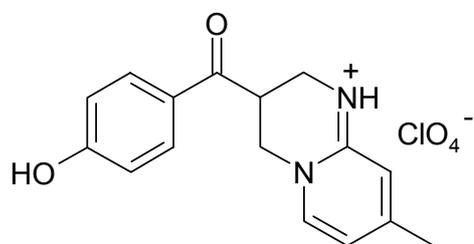
Abb. 2.28 zeigt die eingesetzten Phenyl-Enon-Mannichbasen:



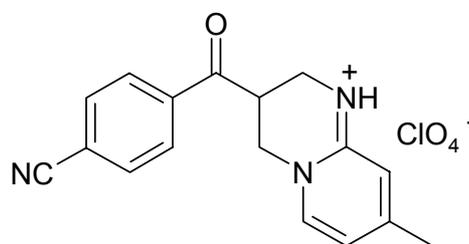
Verb.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>54b</b>	H	OH
<b>54c</b>	H	CN
<b>54d</b>	H	Cyclohexyl
<b>54e</b>	H	Me
<b>54f</b>	H	F
<b>54g</b>	H	H
<b>54h</b>	OMe	OMe
<b>54i</b>	Cl	Cl
<b>54j</b>	F	OMe
<b>54k</b>	Me	Cl

**Abb. 2.28; Eingesetzte Phenyl-Enon-Mannichbasen.**

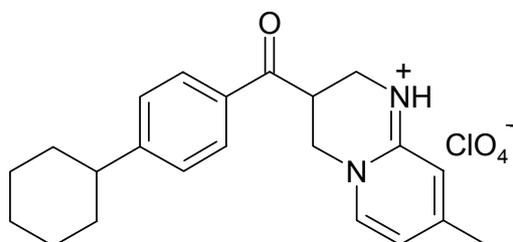
In Abb. 2.29 und Abb. 2.30 sind die synthetisierten Phenyl-Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine dargestellt:



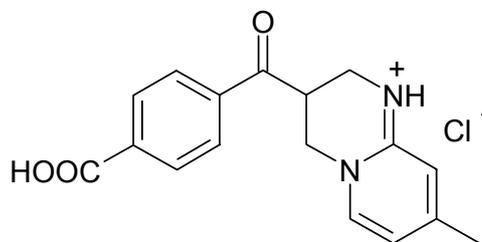
**58**



**59**



**60**



**61**

**Abb. 2.29; Noch nicht beschriebene Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine (58-61).**

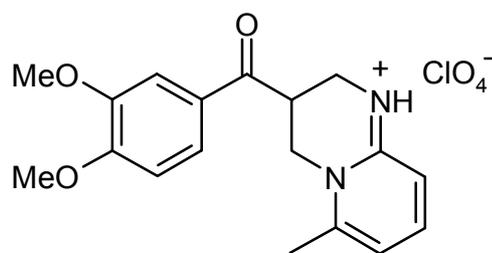
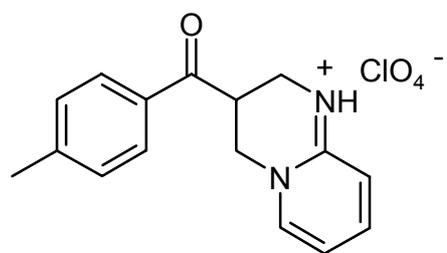
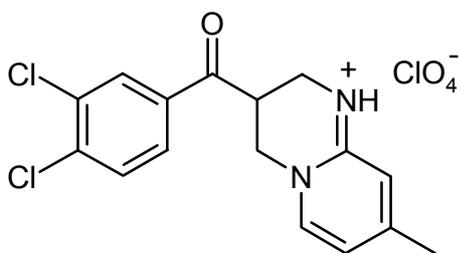
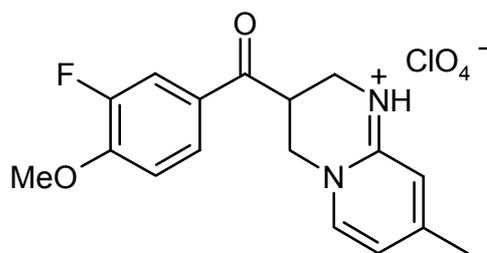
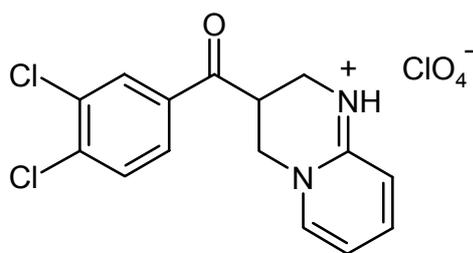
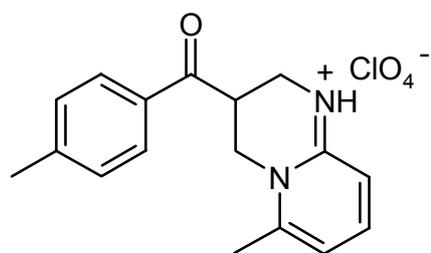
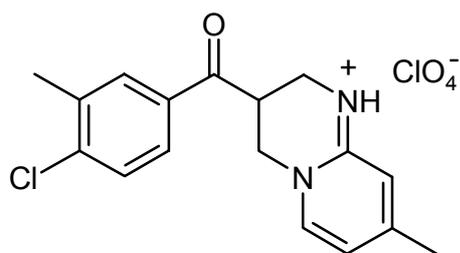
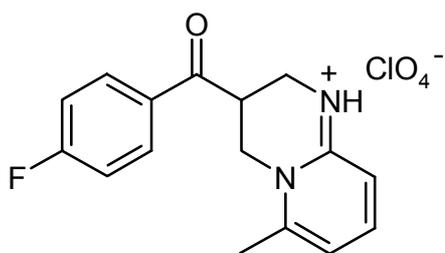
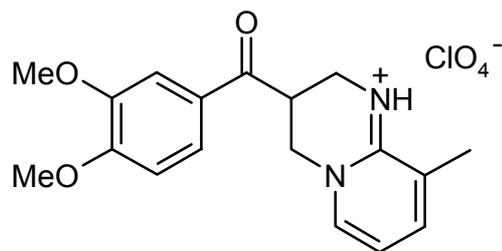
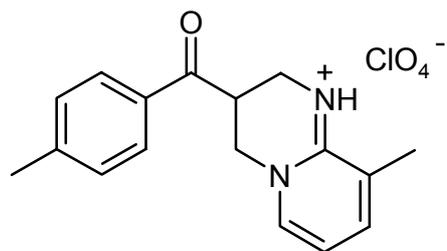
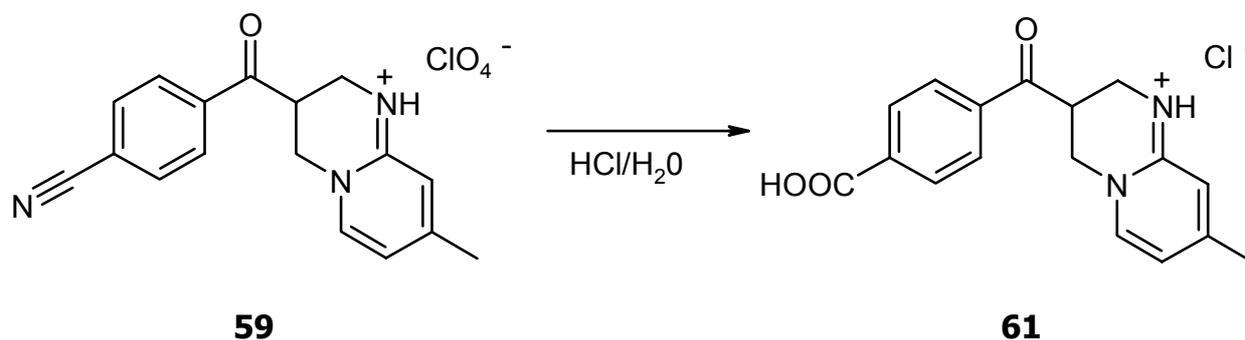


Abb. 2.30; Noch nicht beschriebene Pyrido[1,2-a]pyrimidine (62-71).

### 2.4.1.3 Pyridopyrimidin mit Carboxylfunktion (61)

Die Herstellung des Carbonsäurederivates **61** wurde durch Hydrolyse der Cyanofunktion zur Carbonsäure erreicht (Abb. 2.31). Durch Erhitzen mit halbkonzentrierter Salzsäure über 12 Stunden wurde die Nitrilfunktion zur Carbonsäure hydrolysiert. Das Produkt fiel bei Erkalten der Lösung aus dem wasserhaltigen Lösungsmittel aus und wurde aus Methanol umkristallisiert.



**Abb. 2.31; Synthese der Verbindung 61.**

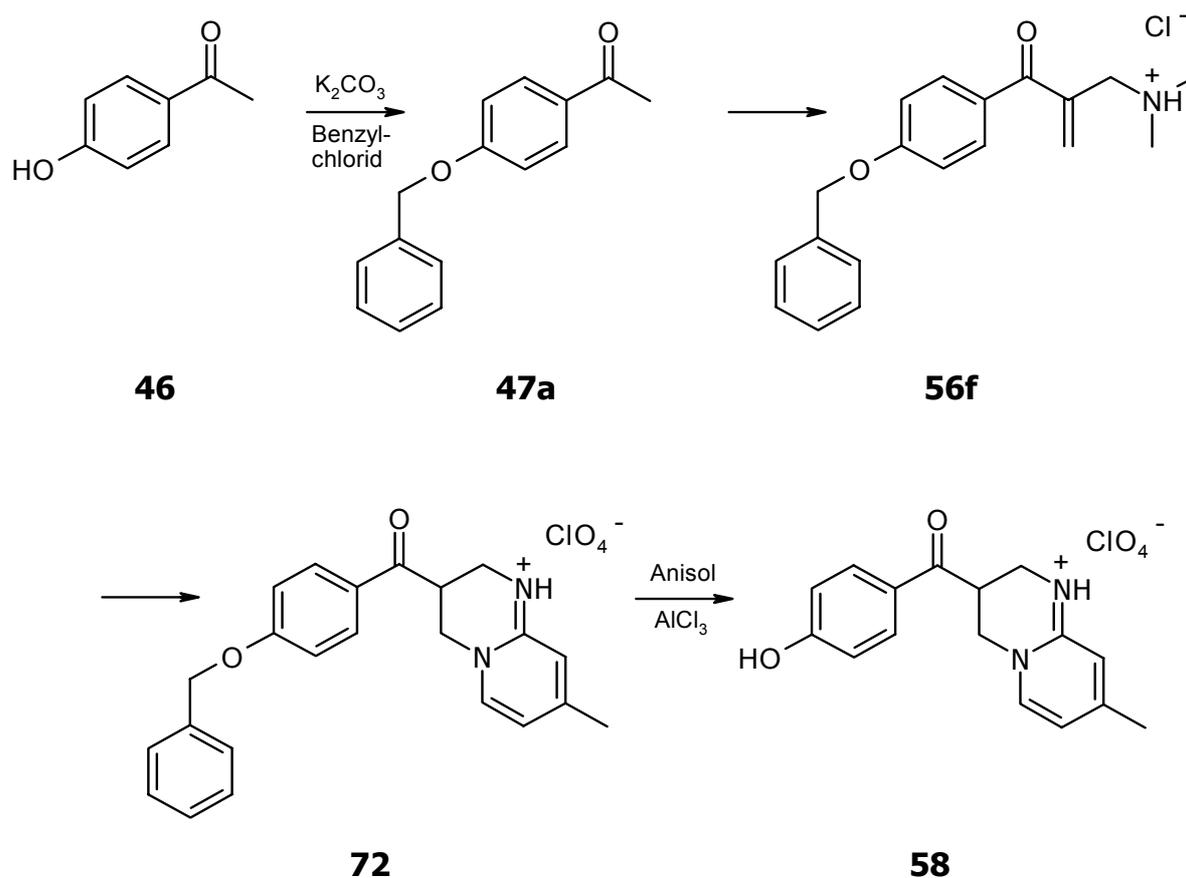
### 2.4.1.4 Pyridopyrimidin mit freier Hydroxylfunktion (58)

Für die Synthese von **58** war es notwendig, die Hydroxylfunktion zu schützen, da die gebildete Enon-Mannichbase **54b** sich nicht zur gewünschten Verbindung umsetzen ließ. Das Einführen der Schutzgruppe wurde, wie bereits oben beschrieben, wasserfrei mit Kaliumcarbonat und Benzylchlorid in DMF durchgeführt (Allwood *et al.*, 1987). Nach 6 Tagen Rühren bei Raumtemperatur und Umkristallisieren in Ethanol konnte das gewünschte Produkt in ca. 80 %iger Ausbeute isoliert werden. Der gebildete Benzylether wurde nach der oben genannten Methode zur Enon-Mannichbase umgesetzt. Die erhaltene Enon-Mannichbase konnte dann im Folgenden weiter zum Pyridopyrimidin verarbeitet werden (Abb. 2.32).

Probleme bereitete die Abspaltung der Benzylfunktion. Sowohl das Erhitzen mit Cyclohexen und Pd-C in Methanol (Hanessian *et al.*, 1981), als auch der Abspaltungsversuch mit AlCl<sub>3</sub> in Dichlormethan bei Raumtemperatur und bei erhöhter Temperatur analog zu Bradsher *et al.*, 1954 waren erfolglos.

Eine Umsetzung in geringer Menge ergab die Reaktion mit Pd-C und Wasserstoffgas in Methanol (Heathcock und Ratcliffe, 1971; Willson *et al.*, 1990). Die Ausbeuten waren allerdings kleiner als 1 %.

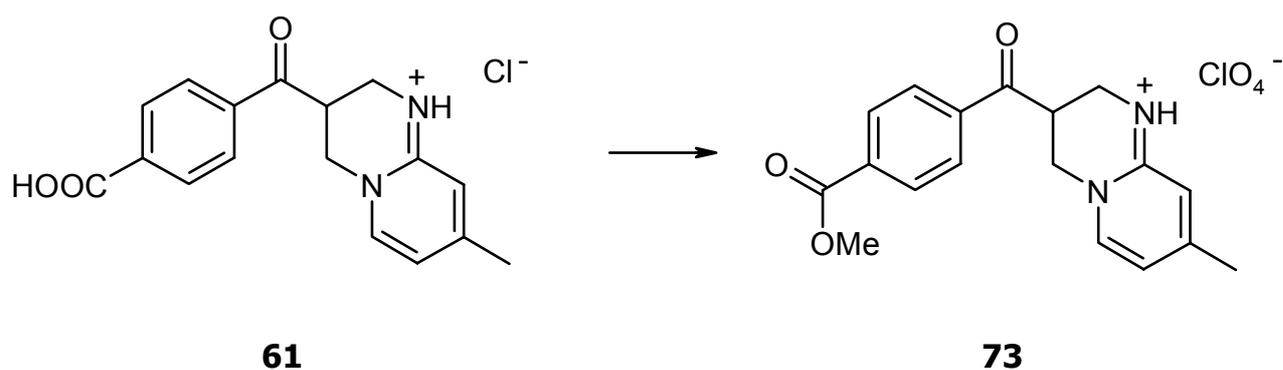
Die Abspaltung gelang schließlich, wenn auch mit geringer Ausbeute, nach einer Vorschrift von Akiyama *et al.*, 1991 mit  $\text{AlCl}_3$  und Anisol (Abb. 2.32). Die Ausbeute lag bei 4 %.



**Abb. 2.32; Synthese der Verbindung 58.**

### 2.4.1.5 Pyridopyrimidin mit Methylesterfunktion (73)

Bei der Synthese von **61** nach der oben angeführten Methode fiel nach längerem Erhitzen des Produktes in Methanol und Zugabe von Salzsäure **73** als Produkt aus und wurde ebenfalls aus Methanol umkristallisiert (Abb. 2.33).

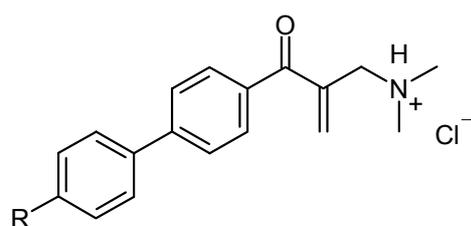


*Abb. 2.33; Synthese der Verbindung 73.*

### 2.4.1.6 Biphenylderivate (74-81)

Es wurden verschiedene Biphenylderivate hergestellt, wobei die Substitution am Aromaten ausschließlich in 4"-Position erfolgte. Als 2-Aminopyridinkomponente wurden 2-Aminopyridin (**57a**), 2-Amino-4-methylpyridin (**57b**) und 2-Amino-4,6-dimethylpyridin (**57c**) verwendet (siehe Abb. 2.27).

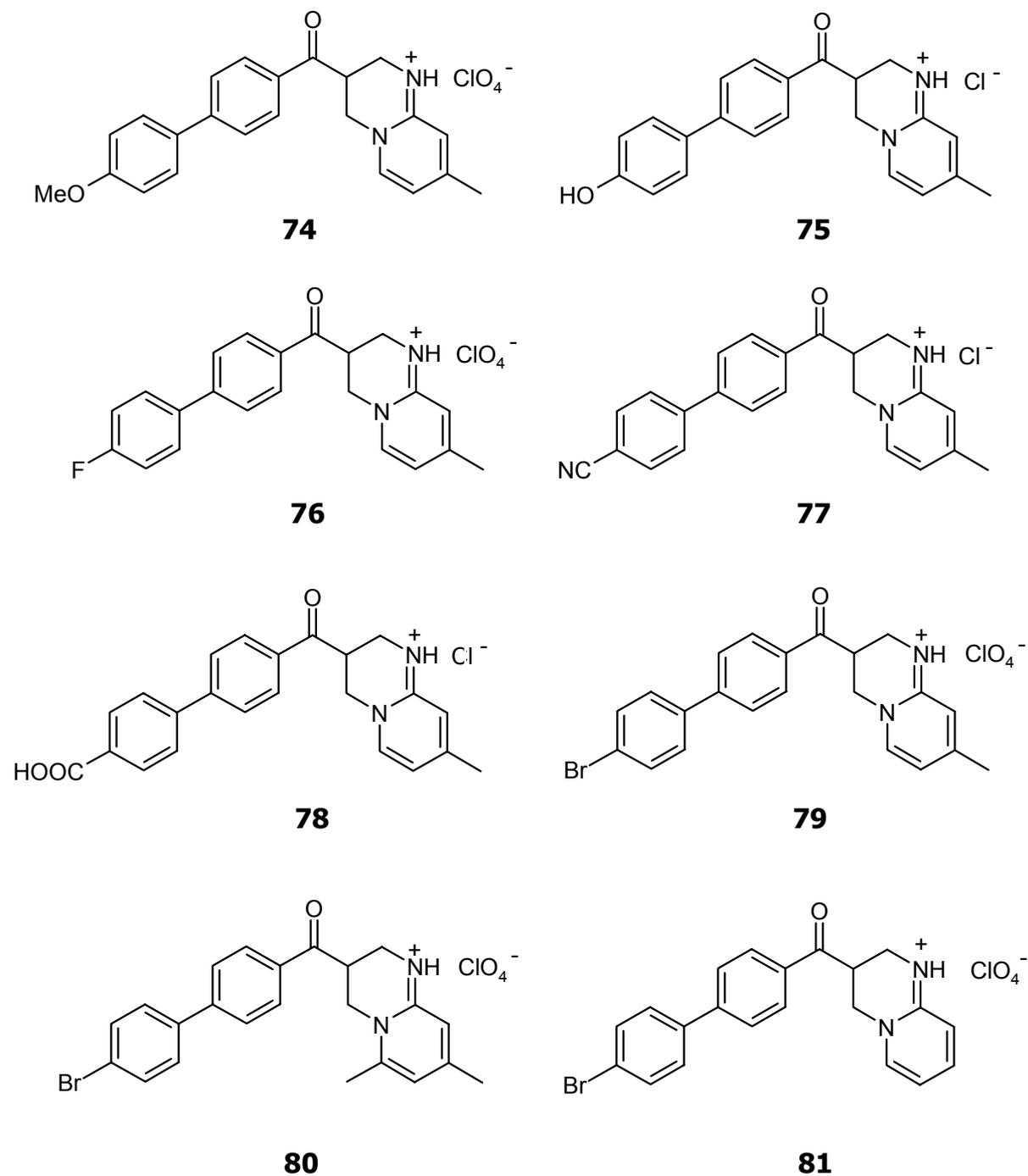
Abb. 2.34 zeigt die eingesetzten Biphenyl-Enon-Mannichbasen:



Verb.	R
<b>55a</b>	CN
<b>55b</b>	OH
<b>55c</b>	F
<b>55d</b>	OMe
<b>55e</b>	Br

*Abb. 2.34; Eingesetzte Biphenyl-Enon-Mannichbasen.*

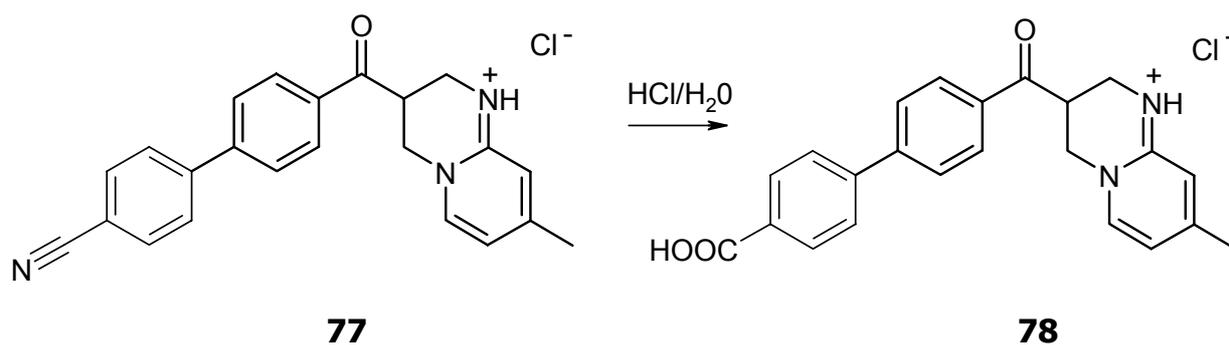
Abb. 2.35 zeigt die entstandenen Biphenyl-Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine:



**Abb. 2.35; Noch nicht beschriebene Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine mit Biphenylstruktur.**

### 2.4.1.7 Pyridopyrimidin mit Carboxylfunktion (78)

Die Herstellung des Carbonsäurederivates **78** wurde durch Hydrolyse der Cyanofunktion zur Carbonsäure erreicht (Abb. 2.36). Die Synthese verlief analog zum Phenylderivat. Das Produkt fiel ebenfalls beim Erkalten der Lösung aus dem wasserhaltigen Lösungsmittel aus und wurde aus Methanol umkristallisiert.

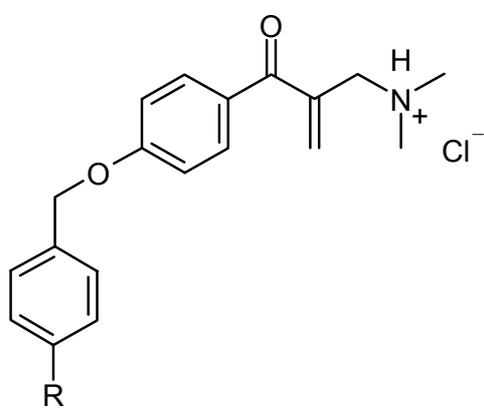


**Abb. 2.36; Synthese der Verbindung 78.**

### 2.4.1.8 Benzylderivate (72, 82-85)

Die Synthese der Benzylderivate wurde analog der Synthese von Heber *et al.* 1998b durchgeführt. Die eingesetzten Benzylderivate unterschieden sich ausschließlich in ihrer Substitution in 4''-Position (Abb. 2.37). Als 2-Aminopyridinkomponente wurde außerdem nur das 2-Amino-4-methylderivat (**57b**) eingesetzt.

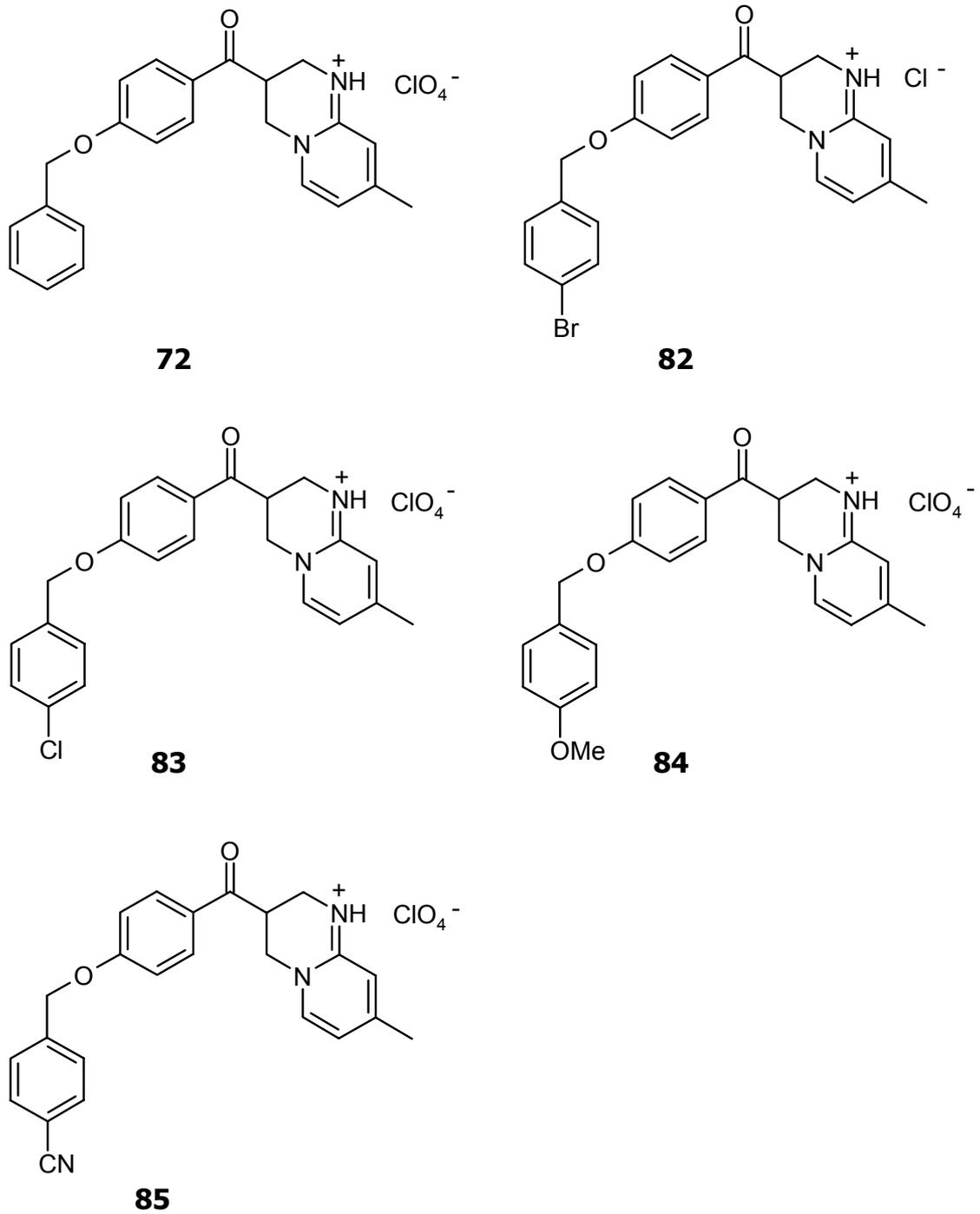
Abb. 2.37 zeigt die eingesetzten Benzyl-Enon-Mannichbasen:



Verb.	R
<b>56b</b>	Br
<b>56c</b>	CN
<b>56d</b>	Cl
<b>56e</b>	OMe
<b>56f</b>	H

**Abb. 2.37; Eingesetzte Benzyl-Enon-Mannichbasen.**

In Abb. 2.38 sind die entstandenen Benzyl-Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine dargestellt:

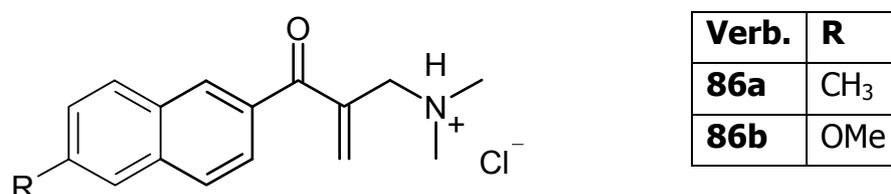


**Abb. 2.38; Noch nicht beschriebene Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine mit Benzyloxyphenylstruktur.**

### 2.4.1.9 Naphthylderivate (87-90)

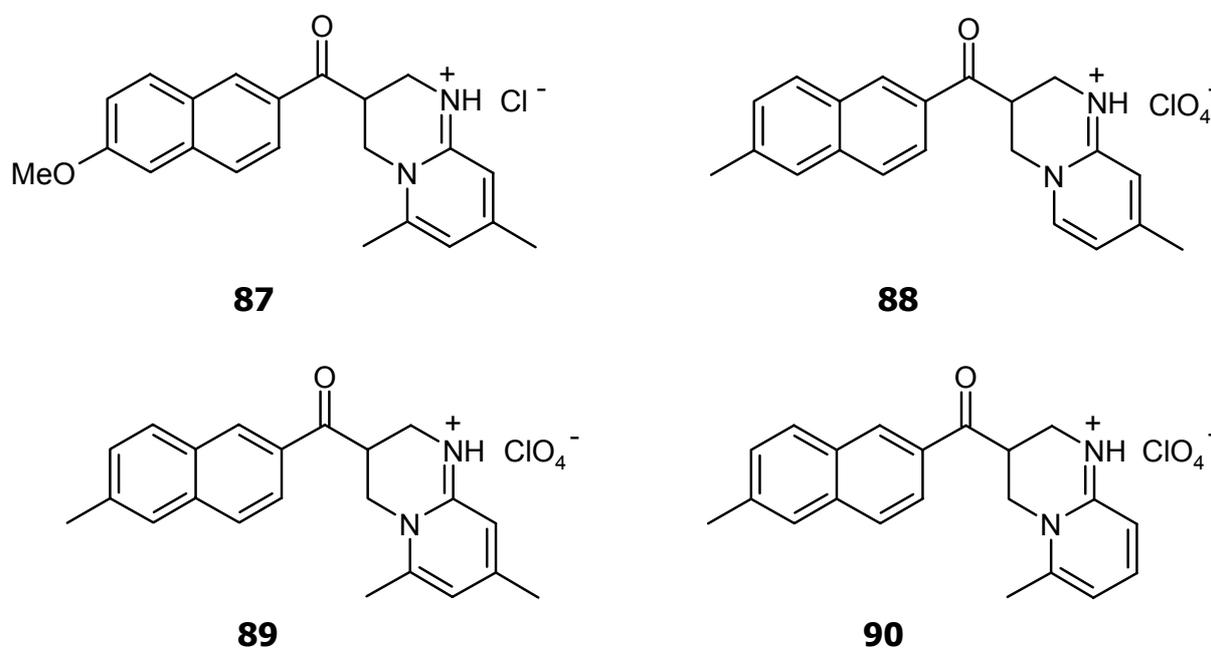
Für die Synthese der Naphthylderivate wurden Enon-Mannichbasen verwendet, die sich ausschließlich in der Substitution in 6'-Position unterschieden. Als 2-Aminopyridinderivate wurden 2-Amino-4-methylpyridin (**57b**), 2-Amino-4,6-dimethylpyridin (**57c**) und 2-Amino-6-methylpyridin (**57d**) (Abb. 2.27) verwendet.

Abb. 2.39 zeigt die eingesetzten Naphthyl-Enon-Mannichbasen:



**Abb. 2.39; Eingesetzte Naphthyl-Enon-Mannichbasen.**

In Abb. 3.40 sind die entstandenen Naphthyl-Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine dargestellt:



**Abb. 2.40. Noch nicht beschriebene Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine mit Naphthalinstruktur.**

## 2.4.2 Spektroskopische Identifizierung

Die erhaltenen Verbindungen wurden mit Hilfe von  $^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ -, IR- und MS-Spektren identifiziert. Die  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden aufgrund der Löslichkeit der Verbindungen in  $\text{DMSO-}d_6$  aufgenommen. Als Referenzsubstanz diente Tetramethylsilan (TMS).

### 2.4.2.1 Phenylderivate

#### 2.4.2.1.1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum

In Abb. 2.41 ist das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **59** dargestellt:

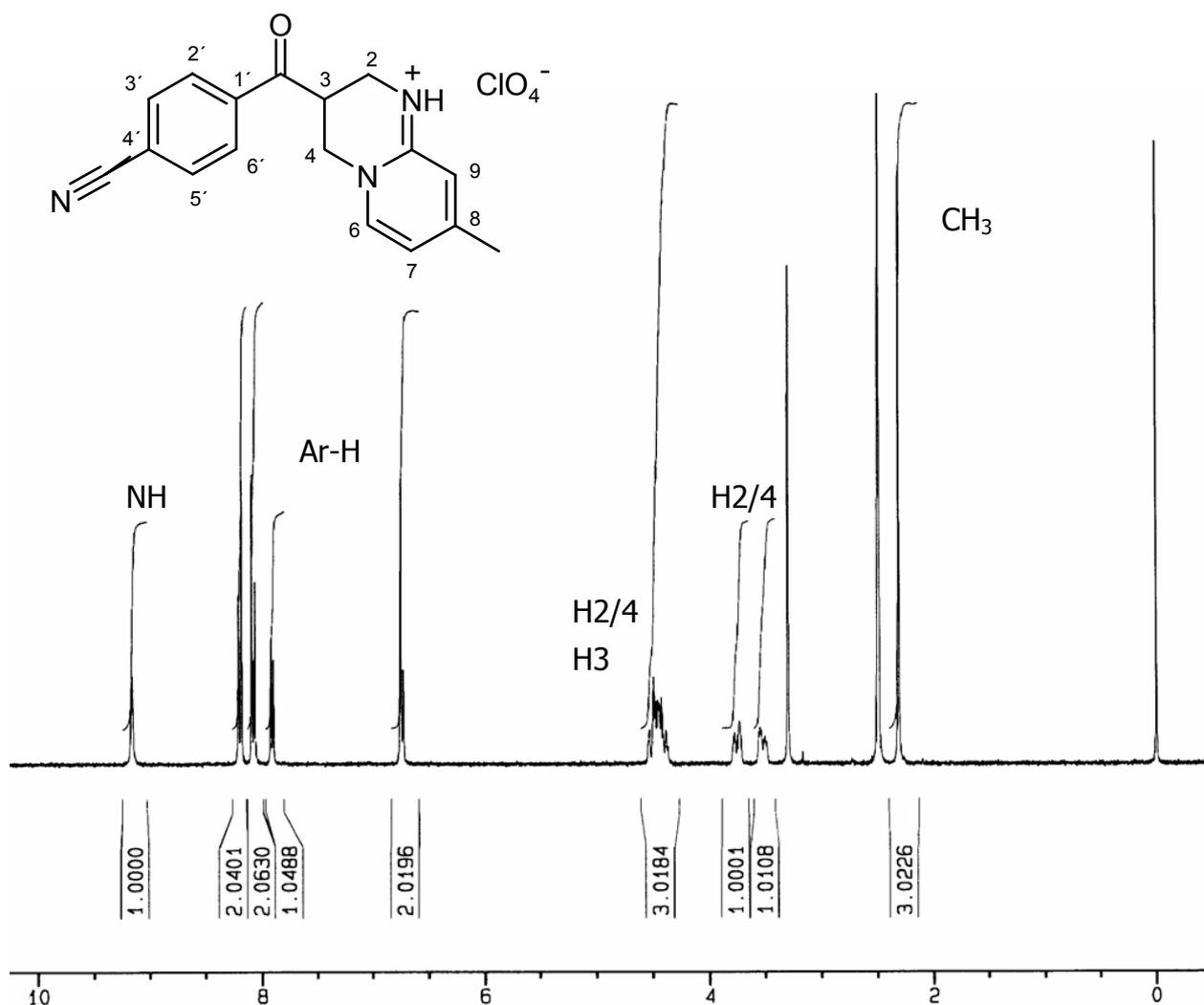


Abb. 2.41;  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **59**,  $\text{DMSO-}d_6$ .

Die CH<sub>3</sub>-Gruppe ist als Singulett bei einer chemischen Verschiebung bei 2.32 ppm zu finden. Das Multipllett bei 3.49 bis 3.55 ppm sowie bei 3.74 bis 3.78 ppm mit jeweils dem Integral von eins ist eine Aufspaltung der Protonen H2 bzw. H4. Zusammen mit dem Multipllett bei 4.39 bis 4.54 ppm sind die 3 Multiplletts den aliphatischen Protonen des Pyridopyrimidinrings zuzuordnen.

Im aromatischen Bereich findet sich bei einer chemischen Verschiebung von 6.74 bis 6.76 ppm ein Multipllett, welches sich aus dem Signal von H7 und dem Signal für H9 zusammensetzt. Das H6-Proton des Pyridopyrimidinrings liegt tieffeldverschoben bei 7.92 ppm. Das abgebildete Dublett hat eine Kopplungskonstante von 6.9 Hz.

Der parasubstituierte Aromat zeigt sich anhand von 2 Dubletts mit der Kopplungskonstanten  $J = 8.4$  Hz bei 8.08 ppm und 8.21 ppm. Da Verbindung **59** als Perchlorat vorliegt, ist der Stickstoff in 1-Position protoniert. Dieses Proton findet man bei einer chemischen Verschiebung von 9.17 ppm.

#### 2.4.2.1.2 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum

Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **59** (Abb. 2.42) findet sich die Methylgruppe des in 8-Position substituierten Pyridopyrimidinrings bei einer chemischen Verschiebung von 20.9 ppm. Die aliphatischen Gruppen des Ringes folgen bei 35.8 ppm (C3) und bei 40.2 ppm und 50.3 ppm (C2 und C4). Hierbei ist das Signal bei 40.2 ppm durch das Signal des DMSO überlagert. Dies wird deutlich, wenn man das DEPT-Spektrum zur Auswertung hinzuzieht (Abb. 2.43). Hier zeigt sich bei 40.2 ppm ein deutliches Signal mit negativem Vorzeichen, das für eine CH<sub>2</sub>-Gruppe zu erwarten ist. Das DMSO hingegen ist als Multipllett mit positivem Vorzeichen zu sehen.

Bei einer chemischen Verschiebung von 112.6 ppm findet sich der Kohlenstoff C7 des Pyridopyrimidinrings. Der aromatische Ring ist mit einer Cyanogruppe substituiert.

Die chemische Verschiebung des C4'-Kohlenstoffs bei 114.3 ppm liegt nahe an dem Signal für die Cyanogruppe selbst bei 118.0 ppm. Dazwischen ist nur noch der C9-Kohlenstoff des Pyridopyrimidinrings zu finden. Die Kohlenstoffe C6 (138.6 ppm) und C8 (150.5 ppm) des Pyridopyrimidinrings finden sich weiter tieffeldverschoben. Auch der Kohlenstoff C9a ist aufgrund seiner Nachbarschaft zum positiv geladenen Stickstoff stark tieffeldverschoben und liegt bei einer chemischen Verschiebung von 153.3 ppm.

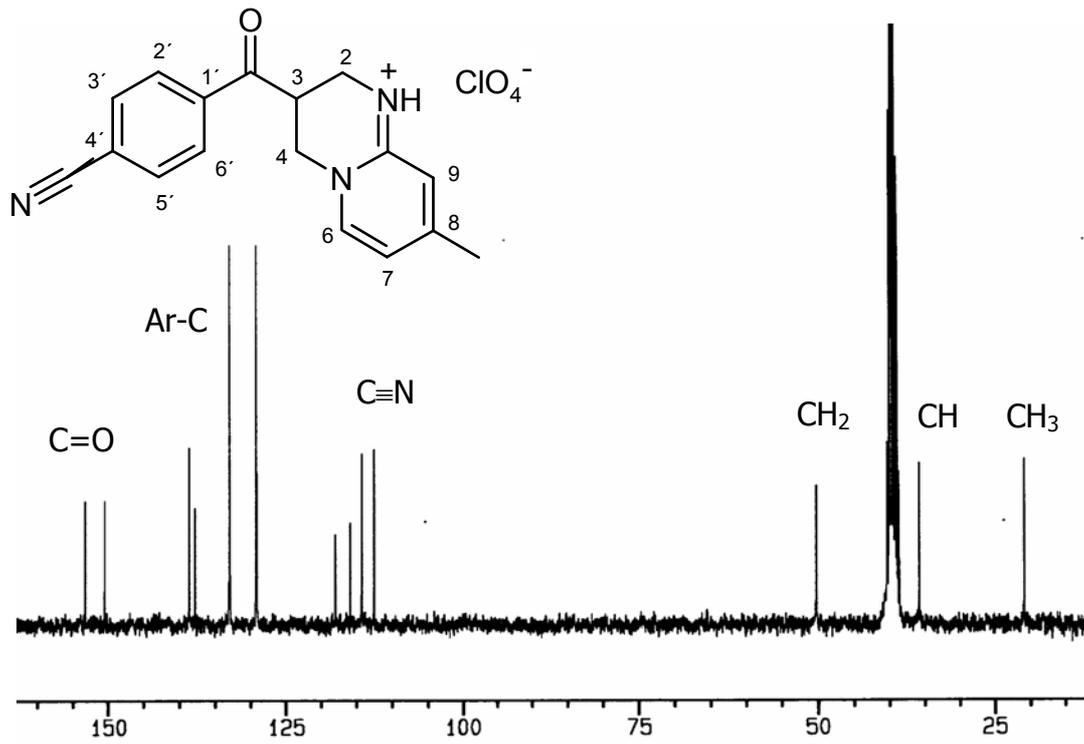


Abb. 2.42;  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung 59,  $\text{DMSO-d}_6$ .

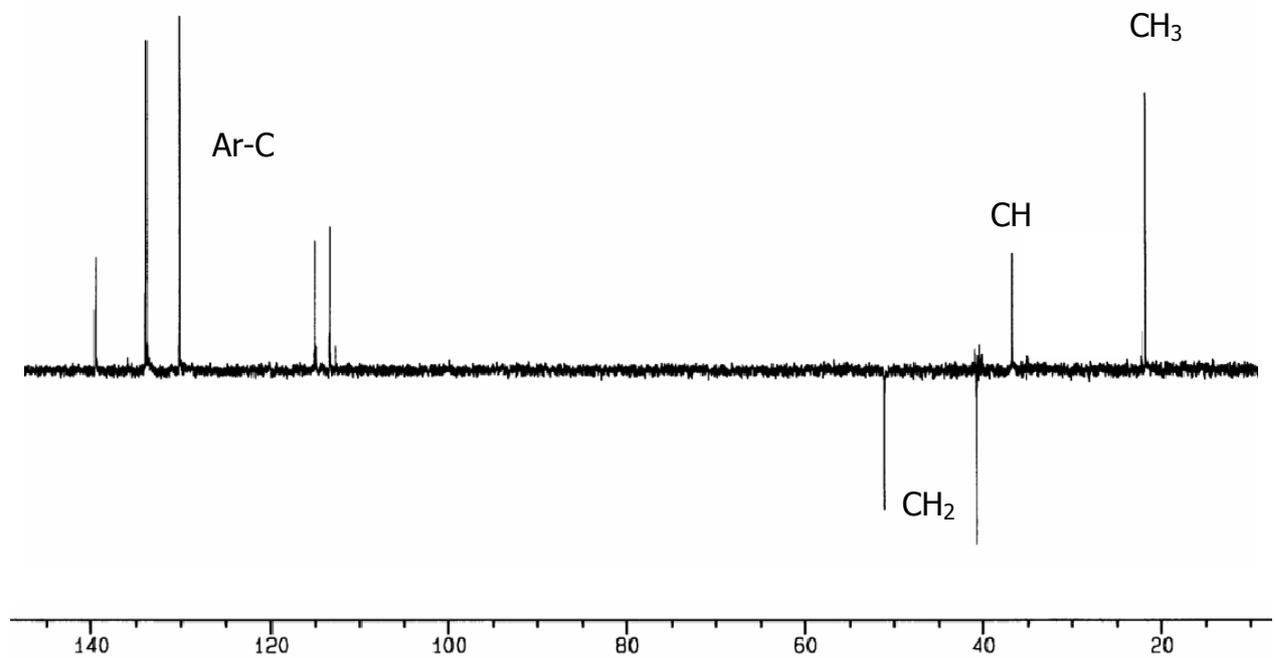


Abb. 2.43; DEPT-Spektrum der Verbindung 58,  $\text{DMSO-d}_6$ .

Stärker tieffeldverschoben findet sich nur noch der Carbonyl-Kohlenstoff bei 197.4 ppm.

Die weiteren Signale für den Cyanophenyl-Ring liegen bei 129.2 (C2'/6'), 133.0 (C3'/5') und bei 137.8 (C1').

## 2.4.2.2 Biphenylderivate

### 2.4.2.2.1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum

In Abb. 2.44 ist das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **77** dargestellt.

Auch hier ist die Methylgruppe des in 8-Position substituierten Pyridopyrimidinrings deutlich als Singulett mit einem Integral von 3 und einer chemischen Verschiebung von 2.31 ppm zu sehen.

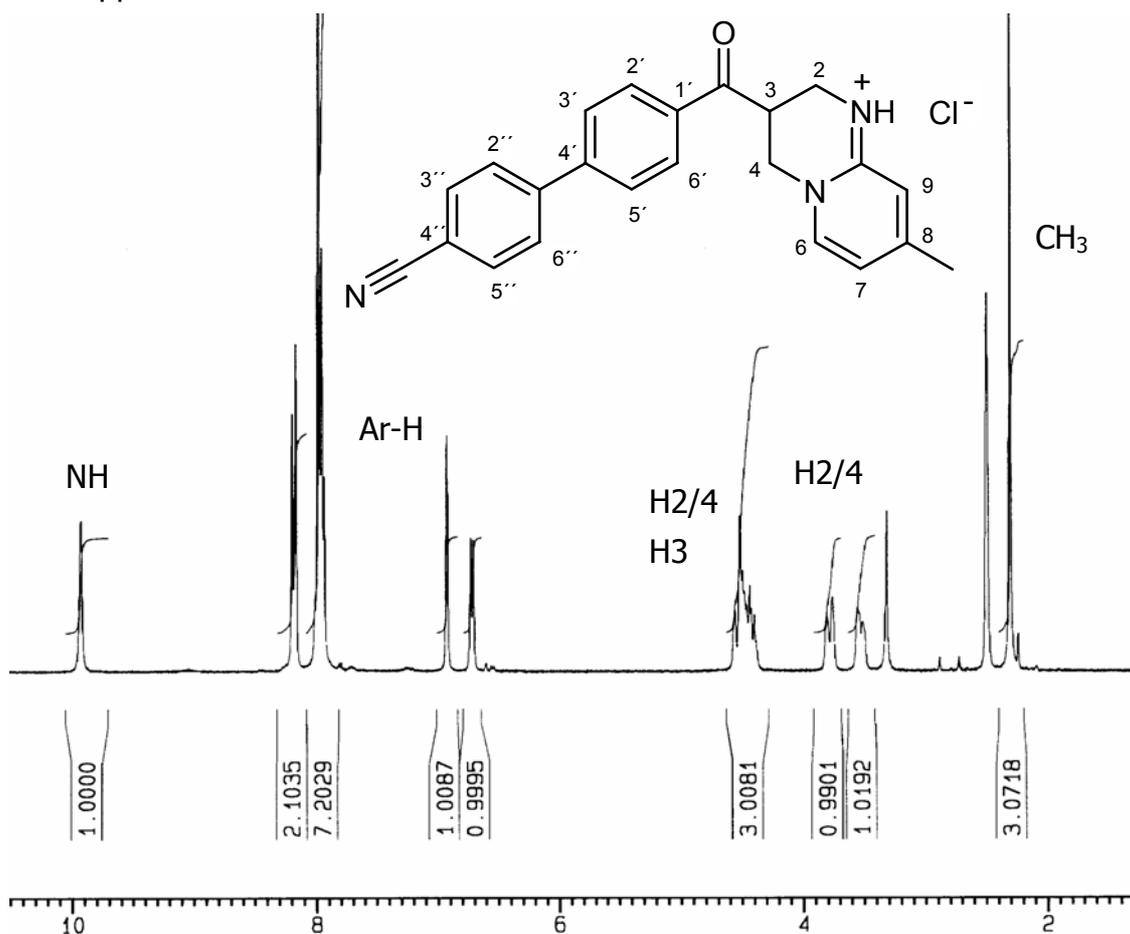


Abb. 2.44;  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **77**,  $\text{DMSO-}d_6$ .

Die weiteren aliphatischen Signale des Pyridopyrimidinrings folgen mit starker Tieffeldverschiebung, die aufgrund der benachbarten Stickstoffe zu erklären ist.

Die beiden Multipletts bei 3.52 bis 3.56 ppm und 3.77 bis 3.81 ppm mit dem jeweiligen Integral von eins sind eine Aufspaltung der CH<sub>2</sub>-Gruppe an C2 bzw. C4. Das Multiplett bei 4.41 bis 4.57 ppm wird durch die restlichen aliphatischen Protonen des Ringes erzeugt. Dieses sind die verbleibende CH<sub>2</sub>-Gruppe sowie das Proton an C3.

Bei 6.72 ppm findet sich ein Dublett mit dem Integral von eins und einer Kopplungskonstanten von 6.1 Hz. Dieses Signal ist dem Proton an Position 7 des Pyridopyrimidinrings zuzuordnen. H9 wird dicht daneben mit einer chemischen Verschiebung von 6.93 ppm als Singulett abgebildet. Unter dem folgenden Multiplett bei 7.94 bis 7.99 ppm und einem Integral von 7 liegen sowohl 6 Protonen des Biphenylrings, als auch das Proton H6 des Stickstoffzyklus. Das Dublett bei 8.19 ppm ist den noch fehlenden Protonen des Biphenylrings zuzuordnen. Die Kopplungskonstante beträgt 8.3 Hz.

Die größte Tieffeldverschiebung zeigt das Proton des protonierten Stickstoffes an Position 1 des Pyridopyrimidinrings. Hier findet sich im Spektrum ein Singulett bei einer chemischen Verschiebung von 9.93 ppm, welches nach einem D<sub>2</sub>O-Austausch nicht mehr zu sehen ist.

#### 2.4.2.2.2 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum

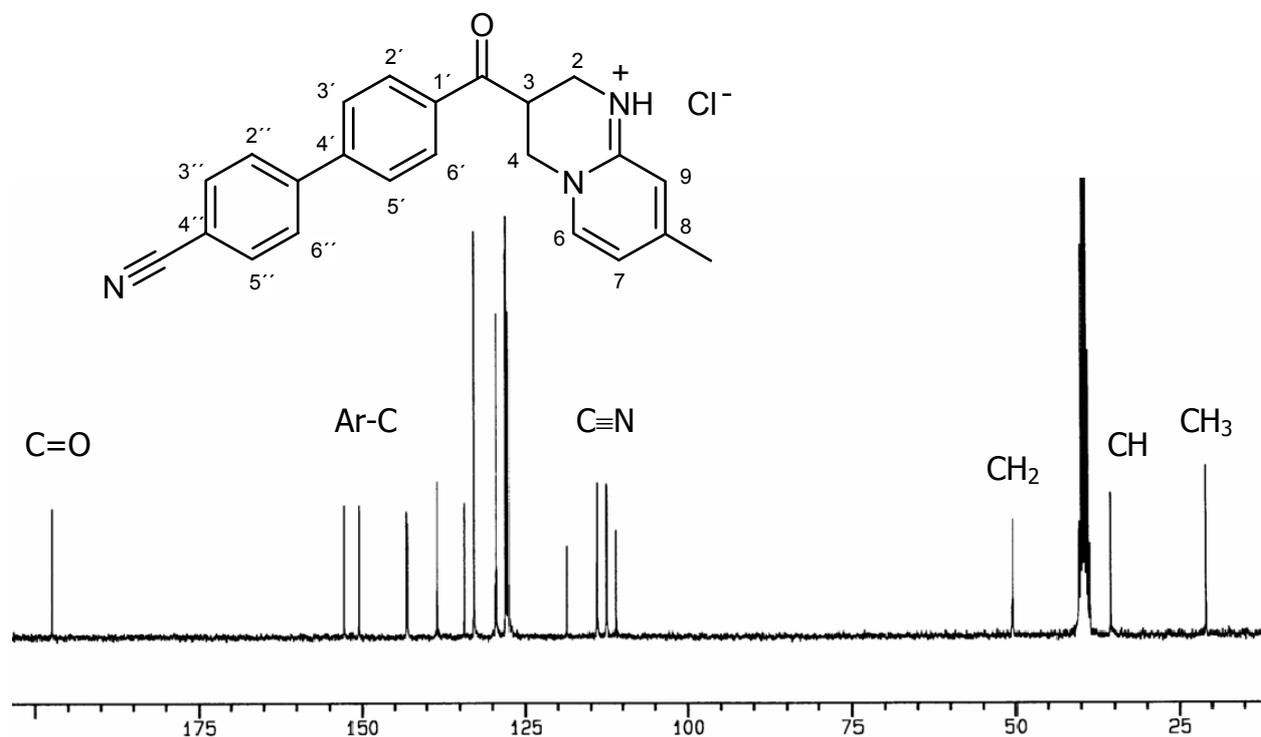
Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **77** (Abb. 2.45) findet sich die CH<sub>3</sub>-Gruppe an C8 des Pyridopyrimidinrings bei einer chemischen Verschiebung von 20.9 ppm. C3 ist bei 35.6 ppm abgebildet.

Wie bereits in den anderen Spektren der Pyridopyrimidine beobachtet ist auch hier das Signal bei 40.1 ppm durch das Signal des Lösungsmittels DMSO überlagert. Dieses Signal steht zusammen mit dem Signal bei 50.4 ppm für die beiden CH<sub>2</sub>-Gruppen des Pyridopyrimidinrings.

Auch hier ist die C4"-Position, d.h. der Kohlenstoff, der mit der Cyanogruppe substituiert ist, bei 111.1 ppm zu finden. Die Cyanogruppe selbst liegt analog zu den anderen Verbindungen bei 118.6 ppm.

Die weiteren Protonen des Biphenylrings finden sich bei 127.7 ppm (C3'/5'), 128.0 ppm (C2"/6"), 129.5 ppm (C2'/6') und 133.0 ppm (C3"/5"). Die quartären Kohlenstoffe des Ringes sind zum Teil stark tieffeldverschoben. So liegt die C1"-

Position bei 143.3 ppm und die C4'-Position bei 143.3 ppm. C1' ist bei 134.3 ppm zu finden.



**Abb. 2.45;**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung 77, DMSO- $d_6$ .

Die Kohlenstoffe des Pyridopyrimidinrings findet man bei den Verschiebungen 112.5 ppm (C7) und 114.0 ppm (C9) sowie 138.6 ppm (C6) und 150.6 ppm (C8) und 152.8 ppm (C9a). Am stärksten tieffeldverschoben ist die Carbonylgruppe mit 197.6 ppm.

### 2.4.2.3 Benzylderivate

#### 2.4.2.3.1 $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum

Beispielhaft für die verschiedenen Verbindungen ist in Abb. 2.46 das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **85** dargestellt.

Das Singulett bei 2.31 ppm ist der CH<sub>3</sub>-Gruppe des Pyridopyrimidinrings zuzuordnen. Das bei 3.52 bis 3.56 ppm folgende Multipllett ist zusammen mit dem dazugehörigen Multipllett bei der chemischen Verschiebung bei 3.77 bis 3.81 ppm eine Aufspaltung der CH<sub>2</sub>-Gruppen an C2 oder C4 (Abb. 2.47). Die noch fehlenden Protonen des

Pyridopyrimidinrings sowie das Proton an C3 fallen zusammen auf ein 3. Multipllett im aliphatischen Bereich des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums bei 4.41 bis 4.57 ppm.

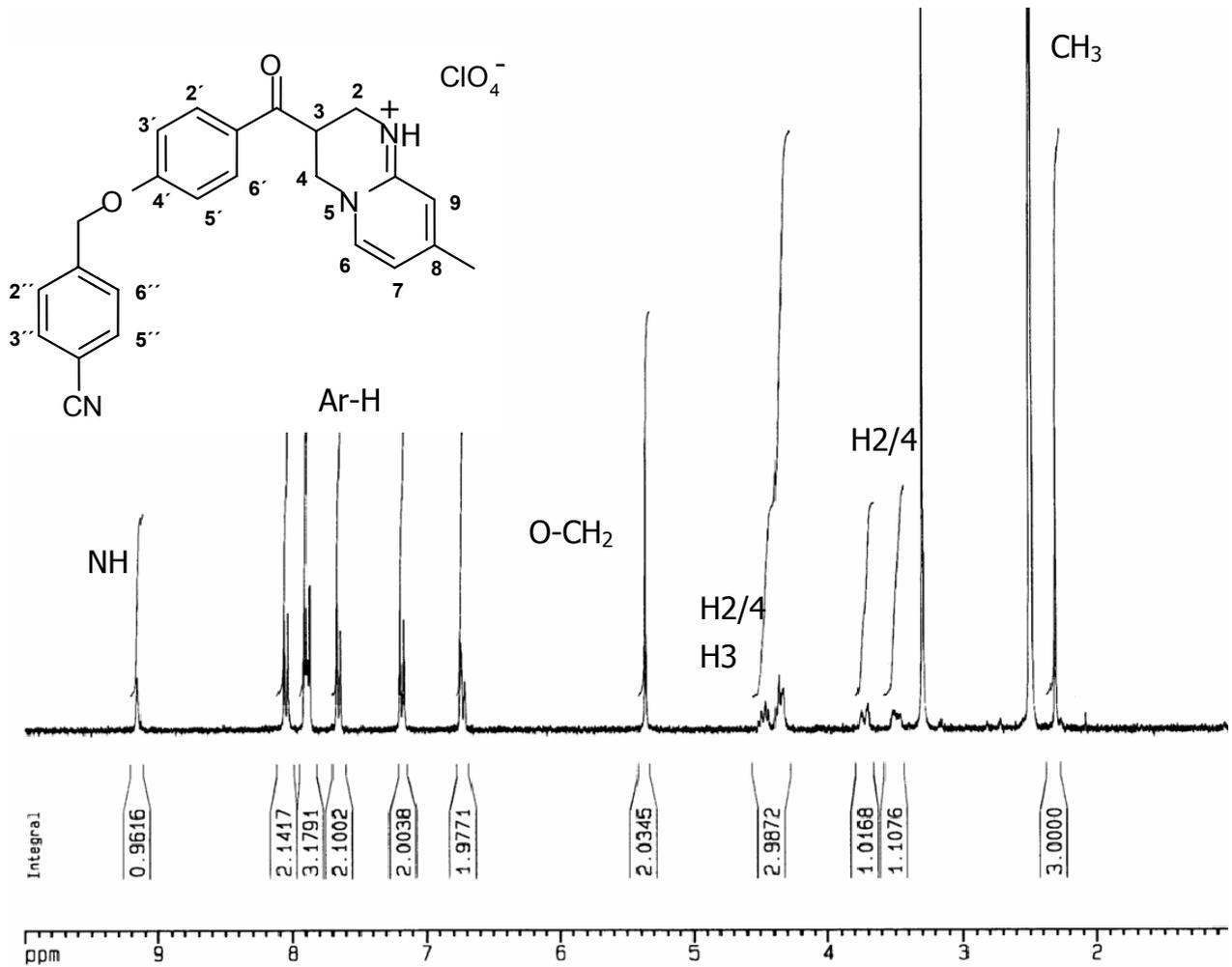
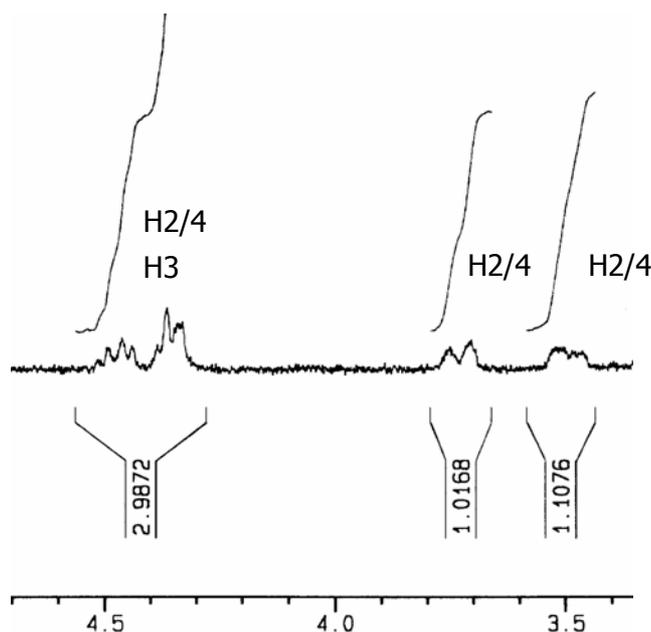


Abb. 2.46;  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung 83,  $\text{DMSO-d}_6$ .

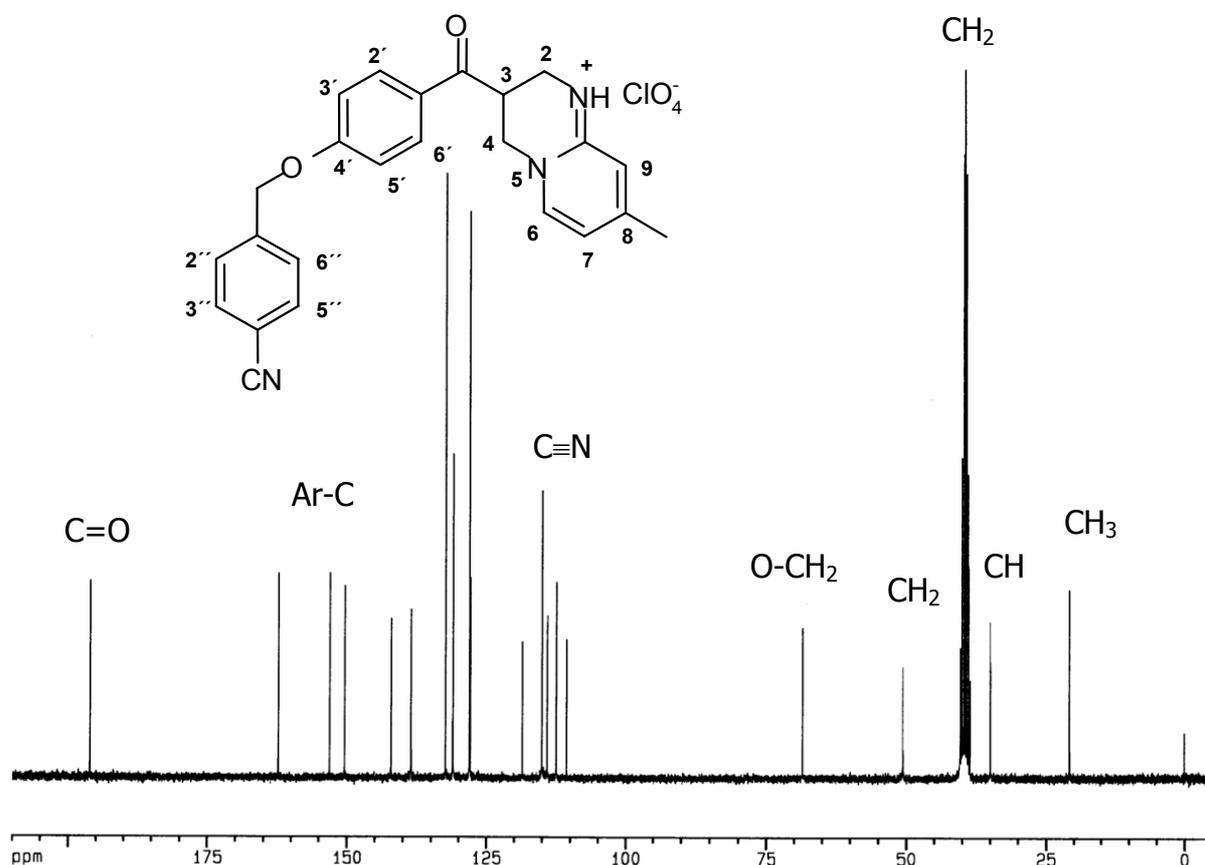


**Abb. 2.47; Chemische Verschiebung der Wasserstoffe an C2, C3 und C4, DMSO-d<sub>6</sub>.**

H7 findet sich bei 6.72 ppm. Hier ist ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 6.1 Hz zu sehen.

H9 ergibt ein Singulett als Signal bei 6.93 ppm. Die weiteren aromatischen Protonen des Biphenylrings lagern sich übereinander zu einem großen Multipllett bei 7.94 ppm bis 7.99 ppm und einem Dublett bei 8.19 ppm mit der Kopplungskonstanten von 8.3 Hz.

Die Fällung als Perchlorat führt zu einer Protonierung des Stickstoffes an Position 1 des Pyridopyrimidinrings. Dieses Proton befindet sich bei einer chemischen Verschiebung von 9.93 ppm.

2.4.2.3.2  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum

**Abb. 2.48;**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **83**,  $\text{DMSO-d}_6$ .

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **85** (Abb. 2.48) ist die  $\text{CH}_3$ -Gruppe bei einer Verschiebung von 20.9 ppm zu finden. Die  $\text{CH}$ -Gruppe an C3 folgt bei 35.6 ppm. Das Signal einer der beiden  $\text{CH}_2$ -Gruppen wird bei ca. 40 ppm von dem Signal des DMSO überlagert. Die zweite  $\text{CH}_2$ -Gruppe findet sich bei der Verschiebung von 50.4 ppm und ist damit stark tieffeldverschoben. Das Signal bei 68.6 ppm ist der  $\text{CH}_2$ -Gruppe der Benzylfunktion zuzuordnen. Hier kommt es zu einer starken Tieffeldverschiebung aufgrund des benachbarten Sauerstoffes.

Der mit der Cyanogruppe substituierte Kohlenstoff des aromatischen Ringes liegt hochfeldverschoben bei 110.7 ppm. Die Cyanogruppe selbst findet man analog zur Enon-Mannichbase bei einer Verschiebung von 118.6 ppm. Auch die wasserstofftragenden Kohlenstoffe des Aromaten befinden sich wie bei den Vorstufen dieser Verbindung bei 114.0 ppm ( $\text{C}3'$ ), 128.1 ppm ( $\text{C}2''/6''$ ), 131.1 ppm ( $\text{C}2'/6'$ ) und 132.5 ppm ( $\text{C}3''/5''$ ). Die quartären Kohlenstoffe findet man bei 127.9 ppm ( $\text{C}1'$ ), 142.3 ppm ( $\text{C}1''$ ), 162.5 ppm ( $\text{C}4'$ ) und 196.1 ppm ( $\text{C}=\text{O}$ ). Die neu

hinzugekommenen aromatischen Signale des Pyrimidinrings sind bei 115.1 ppm (C7), 115.1 ppm (C9), 138.6 ppm (C6), 150.5 ppm (C8) und 153.2 ppm (C9a) zu finden.

## 2.4.2.4 Naphthylderivate

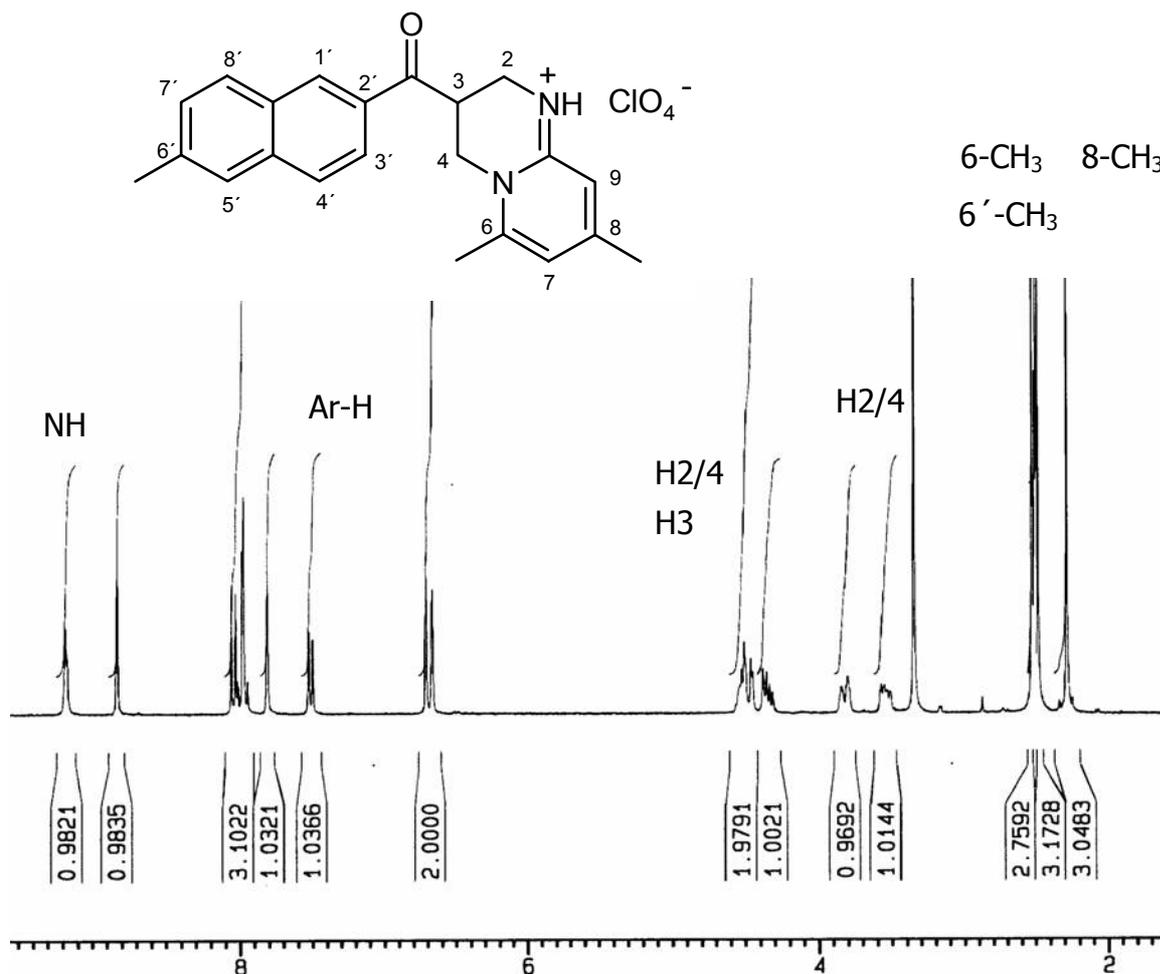
### 2.4.2.4.1 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum

Beispielhaft für die Naphthylderivate ist in Abb. 2.49 das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **89** dargestellt. Wie bereits aus den vorherigen Spektren der Phenyl- und Biphenylderivate bekannt ist, werden die aliphatischen Gruppen des Pyridopyrimidinrings in Form von Multipletts abgebildet. Sie liegen analog zu den bisher gezeigten Verbindungen bei den chemischen Verschiebungen 3.51 bis 3.58 ppm (H2/4), 3.80 bis 3.85 ppm (H2/4) und 4.31 bis 4.53 ppm (H2/4 und H3).

Die CH<sub>3</sub>-Gruppe des Naphthalinringes ist bei einer chemischen Verschiebung von 2.53 ppm zu finden. Das Singulett ist zum Teil überlagert mit dem Signal der CH<sub>3</sub>-Gruppe des Pyridopyrimidinrings in 6-Position, welches ebenfalls ein Singulett ergibt. Die dritte noch fehlende Methylgruppe in 8-Position des Pyridopyrimidinrings ist als Singulett mit dem Integral von 3 bei einer chemischen Verschiebung von 2.29 ppm zu finden.

Die aromatischen Protonen des Pyridopyrimidinrings sind den Signalen bei einer chemischen Verschiebung von 6.67 ppm (H7) und 6.71 ppm (H9) zuzuordnen. Sie werden jeweils als Singulett abgebildet.

Das Proton des Naphthalinringes H7' spaltet zu einem Dublett von Dubletts auf. Hierbei wird neben der Kopplung mit dem benachbarten H8' auch die Kopplung zu dem in Metastellung stehenden Proton H5' beobachtet. Die Kopplungskonstanten betragen  $J_3 = 8.4$  Hz und  $J_4 = 1.5$  Hz. Das Proton H5' wird bei einer chemischen Verschiebung von 7.81 ppm als Singulett abgebildet.

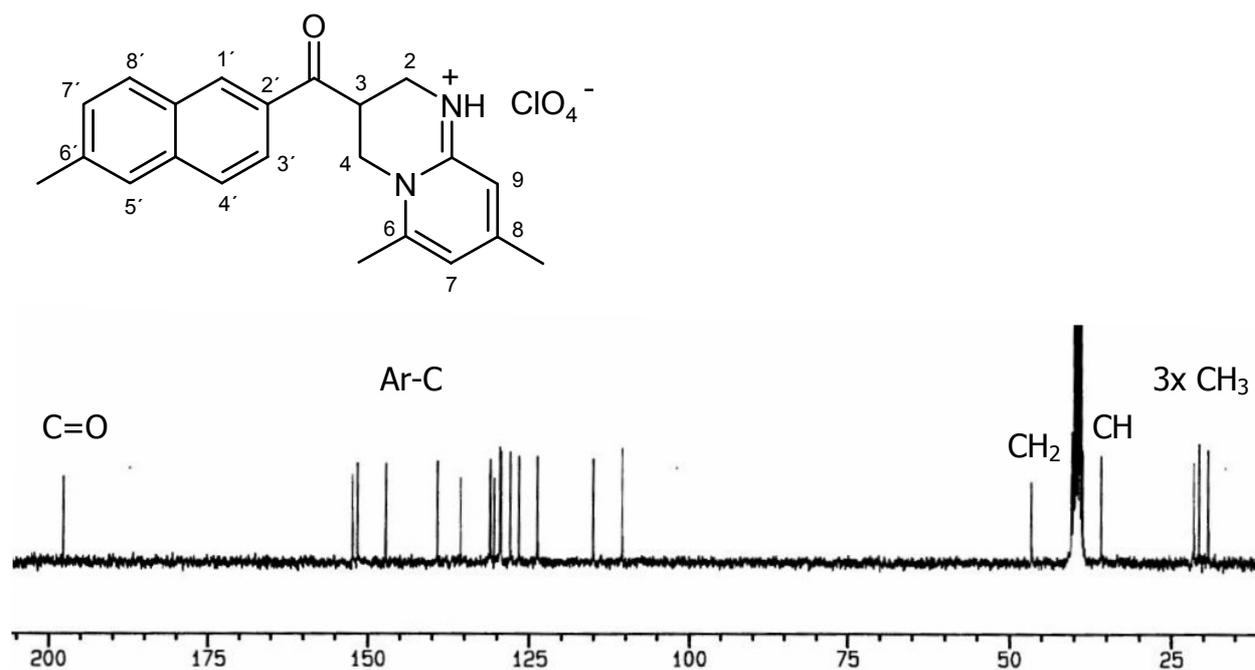


**Abb. 2.49;**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **89**, DMSO- $d_6$ .

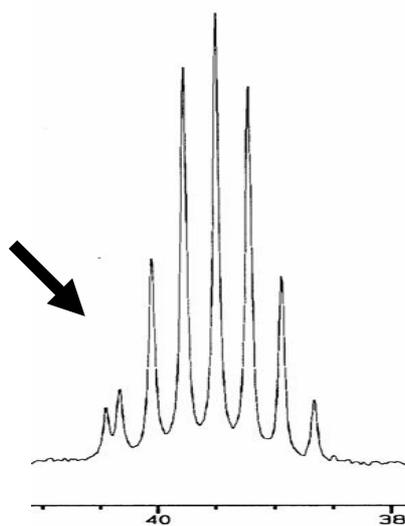
Unter einem großen Multipllett bei 7.95 bis 8.06 ppm liegen die Protonen H3', H4' und H8', wobei das Dublett, das vom Proton an C8' gebildet wird, deutlich hervorrägt und eine Kopplungskonstante von 8.4 Hz zeigt. Das Singulett bei 8.83 ppm ist dem Proton an C1' zuzuordnen. Dieses ist weniger tieffeldverschoben als das Proton des protonierten Stickstoffes in 1 Position des Pyridopyrimidinrings. Dies liegt bei einer chemischen Verschiebung von 9.18 ppm.

#### 2.4.2.4.2 $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum

Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **89** (Abb. 2.50) sind im aliphatischen Bereich des Spektrums die Methylgruppen zu finden. Sie liegen bei einer chemischen Verschiebung von 19.3 ppm (C6-CH<sub>3</sub>), 20.7 ppm (C8-CH<sub>3</sub>) und 21.5 ppm (C6'-CH<sub>3</sub>).



**Abb. 2.50;**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung 89,  $\text{DMSO-d}_6$ .



**Abb. 2.51;**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung 89; Ausschnitt des  $\text{DMSO-d}_6$ -Signales.

C3 liegt wie in den anderen beschriebenen Spektren bei einer Verschiebung von 35.9 ppm. Die  $\text{CH}_2$ -Gruppe bei 40.2 ppm ist vom Signal des Lösungsmittels DMSO überlagert. Dies wird in Abb. 2.51 einer Vergrößerung des Spektrums deutlich.

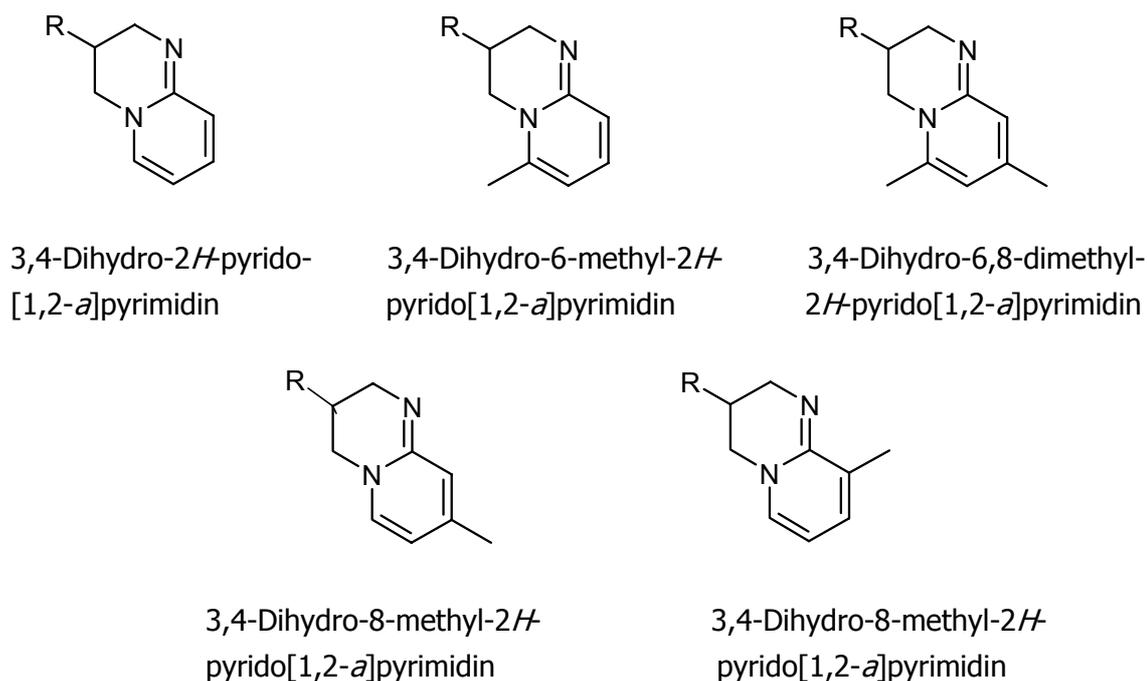
Die zweite  $\text{CH}_2$ -Gruppe liegt bei 46.6 ppm.

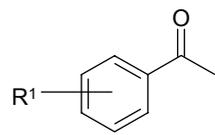
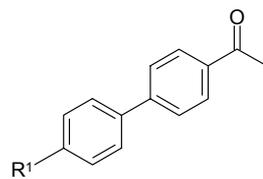
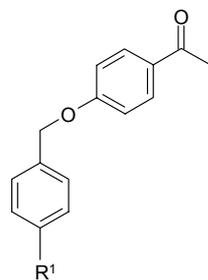
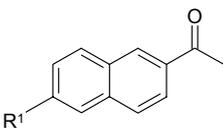
Die aromatischen Kohlenstoffe des Pyridopyrimidinrings befinden sich bei einer Verschiebung von 110.6 ppm und 115.1 ppm. Die quartären Kohlenstoffe hingegen

sind im tieferen Feld bei 147.2 ppm (C8), 151.6 ppm (C6) und 152.4 ppm (C9a) zu finden. Die quartären Kohlenstoffe des Naphthalinringes sind den Signalen bei 139.2 ppm (C6') und 131.2 (C2) und den beiden Signalen bei 131.0 ppm (C4a') und 135.7 ppm (C8a') zuzuordnen. Die protonen tragenden Kohlenstoffe befinden sich bei 123.8 ppm (C3'), 126.7 ppm (C5'), 128.0 ppm (C4'), 129.4 (C1'), 129.6 ppm (C8') und 130.4 ppm (C7'). Der Carbonylkohlenstoff ist bei 197.8 ppm zu finden.

### 2.4.2.5 Methylsubstitution des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinrings

Bei der Synthese wurden unterschiedliche Derivate des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidins erhalten. Abb. 2.52 zeigt das Substitutionsmuster des Ringes mit unterschiedlicher Anzahl von Methylgruppen in unterschiedlichen Stellungen:



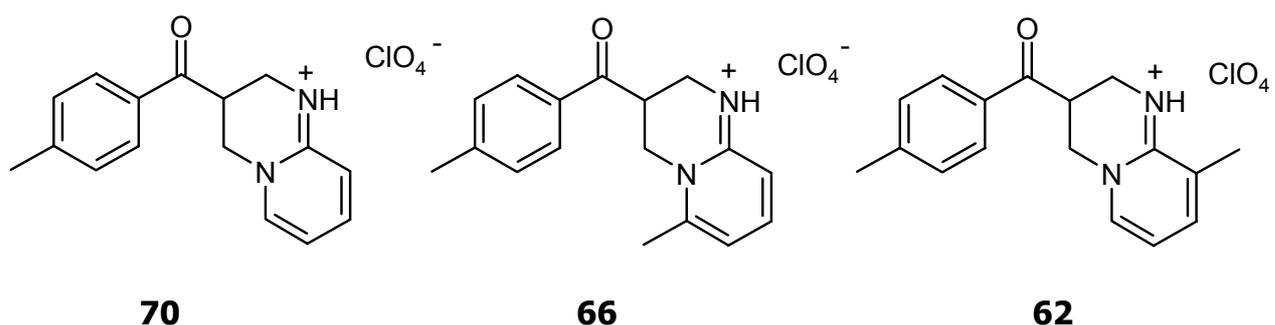
<b>R</b>				
<b>R<sup>1</sup></b>	Alk, Hal	Alk, Hal	Alk, Hal	Alk

**Abb. 2.52; Substitutionsmuster der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine.**

## 2.4.2.6 $^1\text{H-NMR}$ und das Substitutionsmuster der Pyridopyrimidine

### 2.4.2.6.1 $^1\text{H-NMR}$ am Beispiel von **70**, **66** und **62**

Verglichen werden die Verbindungen **70**, **66** und **62** (Abb. 2.53), die sich nur in der Stellung der Methylgruppe am Pyridopyrimidinring unterscheiden.



**Abb. 2.53; Strukturformeln der Pyrido[1,2-a]pyrimidine **70**, **66** und **62**.**

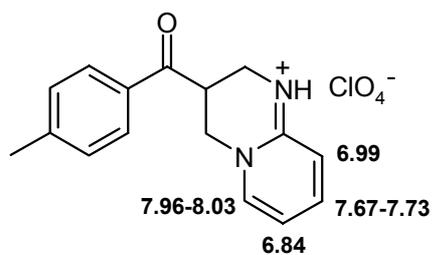
Die unterschiedliche Stellung der Methylgruppe am Pyridopyrimidinring zeigt sich im NMR-Spektrum. Die Methylgruppe in 6-Position weist eine chemische Verschiebung von 2.51 ppm auf. Die Methylgruppe in 9-Position ist bei 2.09 ppm zu sehen.

Im aromatischen Bereich findet man bei der unsubstituierten Verbindung **70** vier Signale für den Pyridopyrimidinring. Ein Triplett von Dubletts bei 6.84 ppm mit den Kopplungskonstanten  $J_3 = 6.8$  Hz und  $J_4 = 1.2$  Hz ist dem Proton H7 zuzuordnen. H6 wird als Dublett zwischen 7.96 und 8.03 ppm abgebildet und weist ebenfalls eine Kopplungskonstante von  $J_3 = 6.7$  Hz auf. H9 liegt bei der chemischen Verschiebung von 6.99 ppm und H8 bei 7.77 bis 7.83 ppm.

Im Spektrum von **66** erscheint das Signal zwischen 7.96 und 8.03 ppm nicht, da hier eine Substitution in 6-Position stattgefunden hat. Hier tritt die oben angesprochene Methylgruppe bei 2.51 ppm auf.

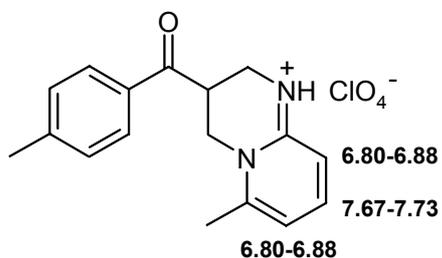
Im Spektrum von **62** tritt im Vergleich zu dem von **70** das Signal bei 6.99 ppm nicht auf und man findet eine  $\text{CH}_3$ -Gruppe bei 2.09 ppm.

Abb. 2.54 zeigt die chemischen Verschiebungen der Verbindung **70**. In Abb. 2.55 sind die chemischen Verschiebungen der Verbindung **66**, in Abb. 2.56 die von Verbindung **62** dargestellt.

**70**

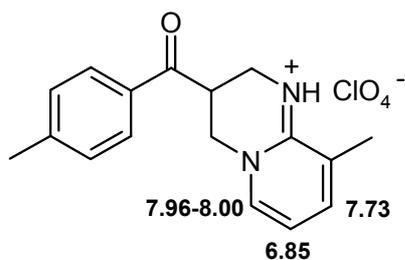
Chem. Verschiebung [ppm]	Signalform	Integral	Kopplungskonstante [Hz]	Zuordnung
2.41	s	3		CH <sub>3</sub>
3.50 - 3.57	m	1		H2/4
3.75 - 3.81	m	1		H2/4
4.37 - 4.59	m	3		H2/4, H3
6.84	td	1	1.2, 6.8	H7
6.99	d	1	9.0	H9
7.40	d	2	7.9	H3' /5'
7.77 - 7.83	m	1		H8
7.96 - 8.03	2 x d	3	8.2, 6.7	H6, H2' /6'
9.34	s	1		NH

**Abb. 2.54; Chemische Verschiebung des Pyrido[1,2-a]pyrimidinrings von 70.**

**66**

Chem. Verschiebung [ppm]	Signalform	Integral	Kopplungskonstante [Hz]	Zuordnung
2.41	s	3		CH <sub>3</sub>
2.51	s	3		C6-CH <sub>3</sub>
3.40 - 3.51	m	1		H2/4
3.75 - 3.88	m	1		H2/4
4.31 - 4.46	m	3		H2/4 und H3
6.80 - 6.88	2 x d	2	7.1, 8.9	H7, H9
7.41	d	2	8.2	H3' /5'
7.67 - 7.73	m	1		H8
7.99	d	2	8.2	H2' /6'
9.29	s	1		NH

**Abb. 2.55; Chemische Verschiebung des Pyrido[1,2-a]pyrimidinrings von 66.**

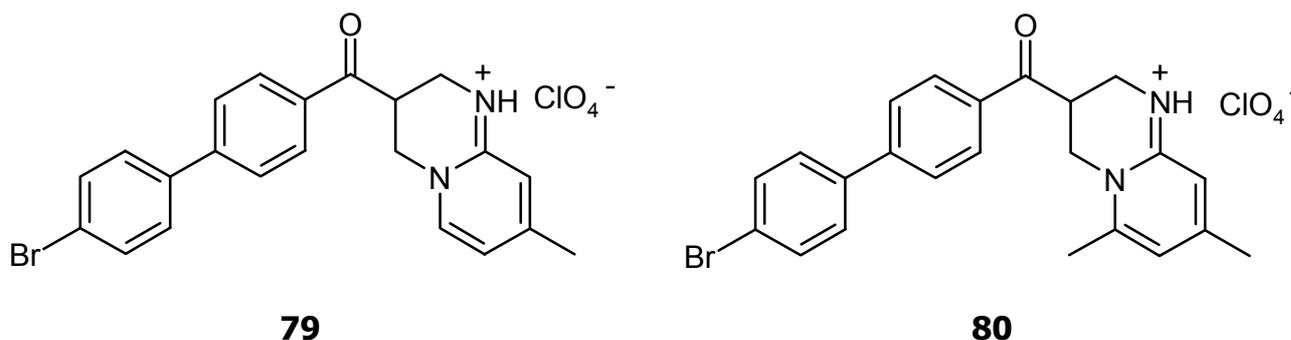
**62**

Chem. Verschiebung [ppm]	Signalform	Integral	Kopplungskonstante [Hz]	Zuordnung
2.09	s	3		C9-CH <sub>3</sub>
2.41	s	3		CH <sub>3</sub>
3.55 - 3.62	m	1		H2/4
3.80 - 3.85	m	1		H2/4
4.39 - 4.63	m	3		H2/4 und H3
6.85	t	1	6.9	H7
7.41	d	2	8.0	H3'/5'
7.73	d	1	7.0	H8
7.96 - 8.00	m	3		H6, H2'/6'
8.56	s	1		NH

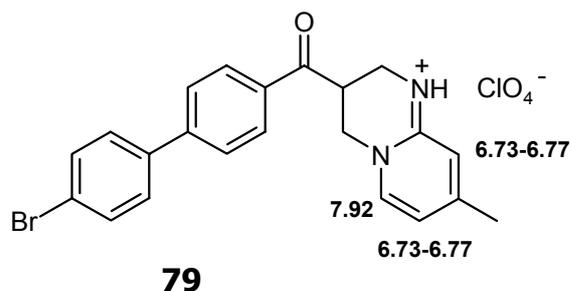
**Abb. 2.56; Chemische Verschiebung des Pyrido[1,2-a]pyrimidinrings von 62.**

#### 2.4.2.6.2 <sup>1</sup>H-NMR am Beispiel von 79 und 80

Die Substanzen **79** und **80** unterscheiden sich ausschließlich in ihrem Substitutionsmuster des Pyrido[1,2-a]pyrimidinrings (Abb. 2.57).



**Abb. 2.57; Strukturformeln von 79 und 80.**

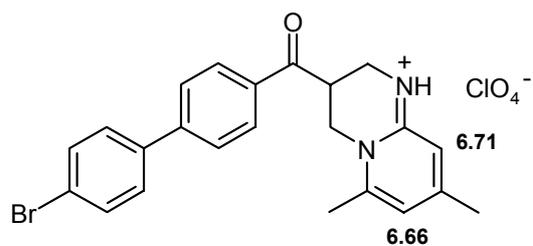


Chem. Verschiebung [ppm]	Signalform	Integral	Kopplungskonstante [Hz]	Zuordnung
2.33				C8-CH <sub>3</sub>
3.52 - 3.59	m	1		H2/4
3.77 - 3.81	m	1		H2/4
4.39 - 4.55	m	3		H2/4 und H3
6.73 - 6.77	m	2		H7, H9
7.69 - 7.77	m	4		H2", 3", 5", 6"
7.92	d, s	3	7.8	H6, H3'/5'
8.15	d	2	8.4	H2'/6'
9.18	s	1		NH

**Abb. 2.58; Chemische Verschiebung des Pyrido[1,2-a]pyrimidinrings von 79.**

Abb. 2.58 zeigt die chemischen Verschiebungen der Verbindung **79**. Beim Vergleich der Substanzen **79** und **80** erkennt man zunächst die Unterschiede in der chemischen Verschiebung der einzelnen Methylgruppen. Eine Substitution in 8-Position führt zu einem Signal bei 2.33 ppm. Die Substanz **80** weist neben der Methylgruppe in 8-Position auch die Methylgruppe in 6-Position auf, die genau wie bei **66** eine chemische Verschiebung von 2.50 ppm aufweist.

Die aromatischen Protonen des Pyridopyrimidinrings sind bei Verbindung **80** bei 6.66 ppm (H7) und 6.71 ppm (H9) in Form von 2 Singulets zu finden (Abb. 2.59). Bei **79** fallen beide Signale in Form eines Multipletts zusammen. Hinzu kommt ein weiteres Signal bei 7.92 ppm für H6. Auch dies wurde bereits im Spektrum von **66** und **70** gefunden.

**80**

Chem. Verschiebung [ppm]	Signalform	Integral	Kopplungskonstante [Hz]	Zuordnung
2.28	s	3		C8-CH <sub>3</sub>
2.49	s	3		C6-CH <sub>3</sub>
3.49 - 3.54	m	1		H2/4
3.77 - 3.81	m	1		H2/4
4.30 - 4.45	m	3		H2/4 und H3
6.66	s	1		H7
6.71	s	1		H9
7.70 - 7.78	m	4		H2'', 3'', 5'', 6''
7.91	d	2	8.5	H3'/5'
8.17	d	2	8.5	H2'/6'
9.12	s	1		NH

**Abb. 2.59; Chemische Verschiebung des Pyrido[1,2-a]pyrimidinrings von 80.**

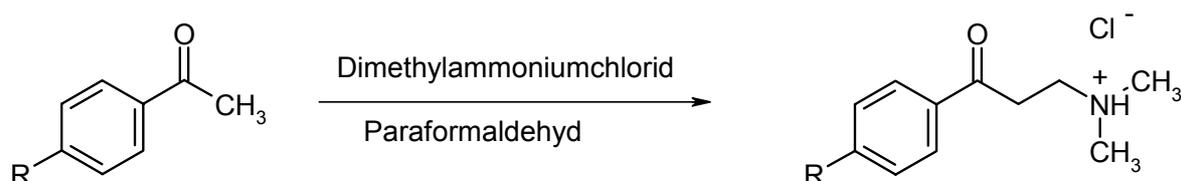
## 2.5 Synthese der Mannichbasen

### 2.5.1 Übersicht über die Synthese

Die Mannichbasen wurden auf unterschiedlichen Wegen hergestellt. Unter anderem wurde dabei die Alkylkettenlänge variiert. Außerdem wurden bei einigen Mannichbasen die Dimethylaminogruppe durch ein zyklisches Amin ausgetauscht.

#### 2.5.1.1 Allgemeine Synthese der Mannichbasen

Die Mannichsynthese wurden mit einem Arylketon, Dimethylammoniumchlorid und Paraformaldehyd in Ethanol durchgeführt (Abb. 2.60).

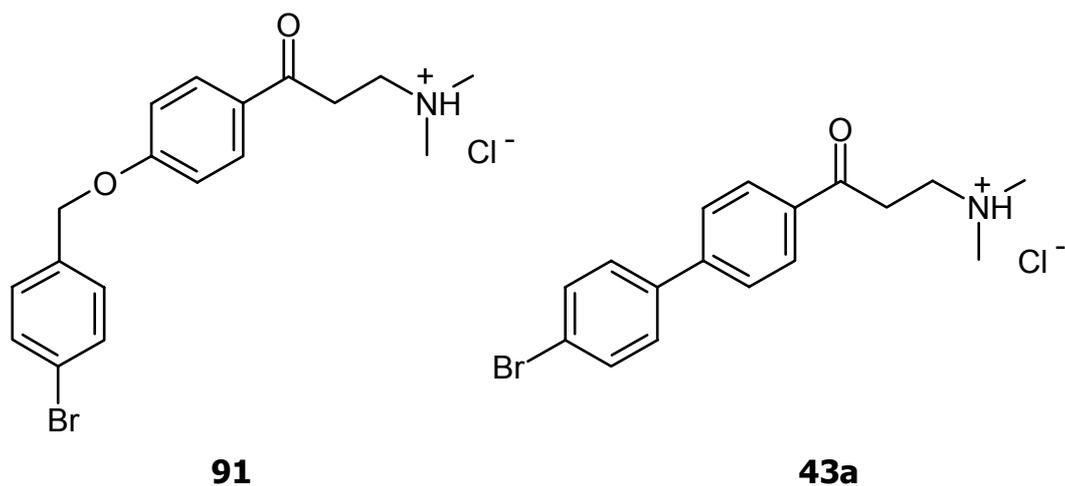


Verb.	R
<b>45g</b>	
<b>47b</b>	

Verb.	R
<b>43a</b>	
<b>91</b>	

**Abb. 2.60; Allgemeine Synthese der Mannichbasen.**

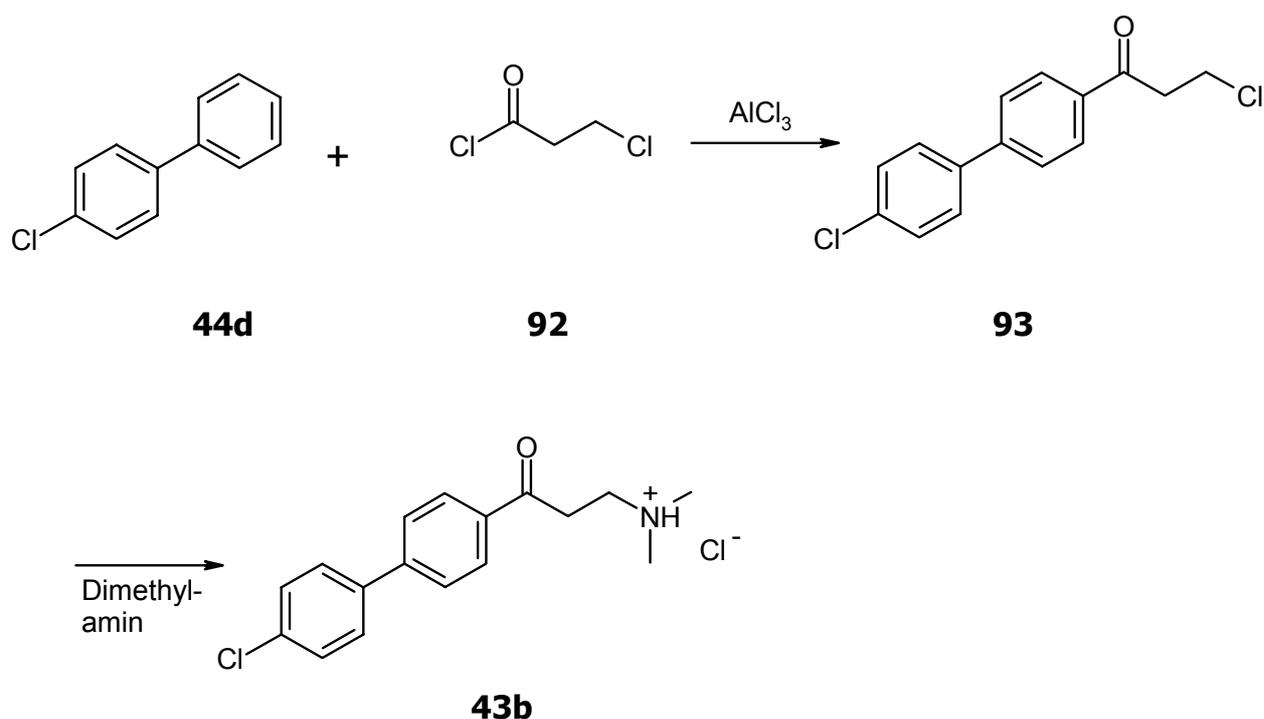
Aus der sich abkühlenden Lösung fällt ein Niederschlag aus, der dann in Ethanol umkristallisiert wird. Nach dieser Vorschrift entstanden **43a** und **91** (Abb. 2.61).



**Abb. 2.61; Synthetisierte Mannichbasen 91 und 43a.**

### 2.5.1.2 Fluorbiphenyl- und Chlorbiphenyl-Mannichbasen

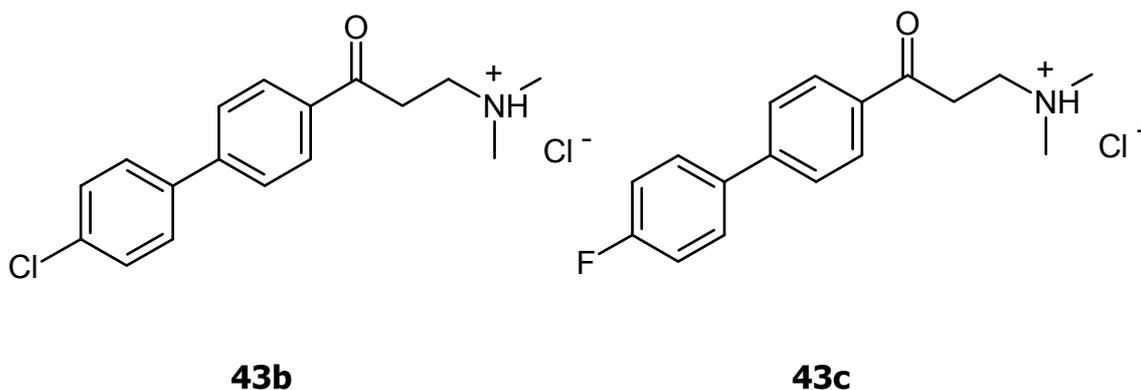
Die Chlorbiphenyl-Mannichbase (**43b**) ließ sich auf dem oben beschriebenen Weg nicht darstellen. Daraufhin wurde das Chlorbiphenylderivat mit Chlorpropionylchlorid (**92**) in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid in Dichlormethan bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und zu **93** umgesetzt (Traxler *et al.*, 1995) (Abb. 2.62).



**Abb. 2.62; Synthese des 43b.**

Im nächsten Schritt wurde das aliphatische Chlor der Seitenkette durch die Zugabe von einer ethanolischen Dimethylaminlösung ersetzt und die Dimethylaminogruppe ins Molekül eingeführt. Als Katalysator diente Kaliumiodid. Das entstandene Produkt wurde dann als Hydrochlorid isoliert.

Analog entstand auch die Fluorbiphenyl-Mannichbase (**43c**) (Abb. 2.63).



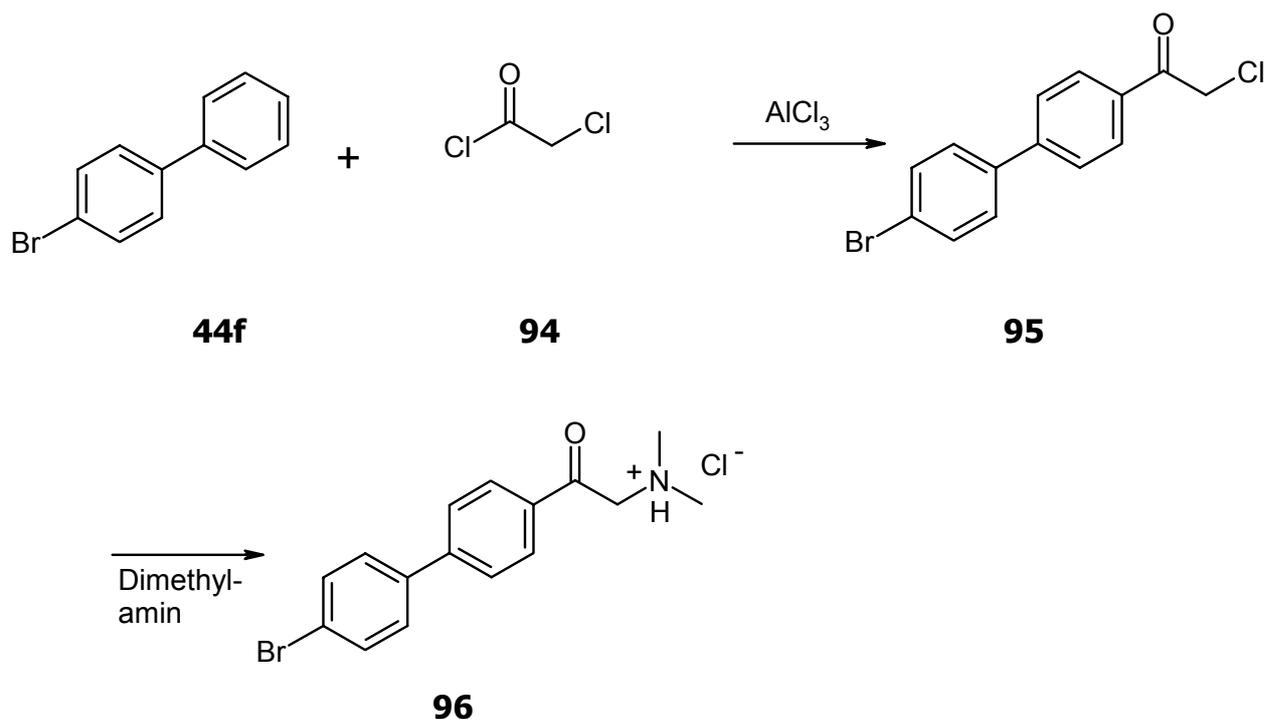
**Abb. 2.63; Die Mannichbasen 43d und 43c.**

### 2.5.1.3 Mannichbase mit Dimethylaminoethan-1-on-Seitenkette

Abb. 2.64 zeigt die Synthese der Verbindung **96**. Die Verkürzung der Alkylkette zwischen der Carbonylgruppe und der Aminkomponente wurde anlehnend an die Synthese der Chlorbiphenyl-Mannichbase (**43b**) durchgeführt (Traxler *et al.*, 1995).

Für den ersten Schritt der Acylierung wurde Chloracetylchlorid (**94**) zusammen mit wasserfreiem Aluminiumchlorid verwendet. Das entstandene Produkt wurde dann ebenfalls in ethanolischer Lösung mit Dimethylaminlösung versetzt und Kaliumiodid als Katalysator zugefügt. Das Produkt wurde als Hydrochlorid isoliert.

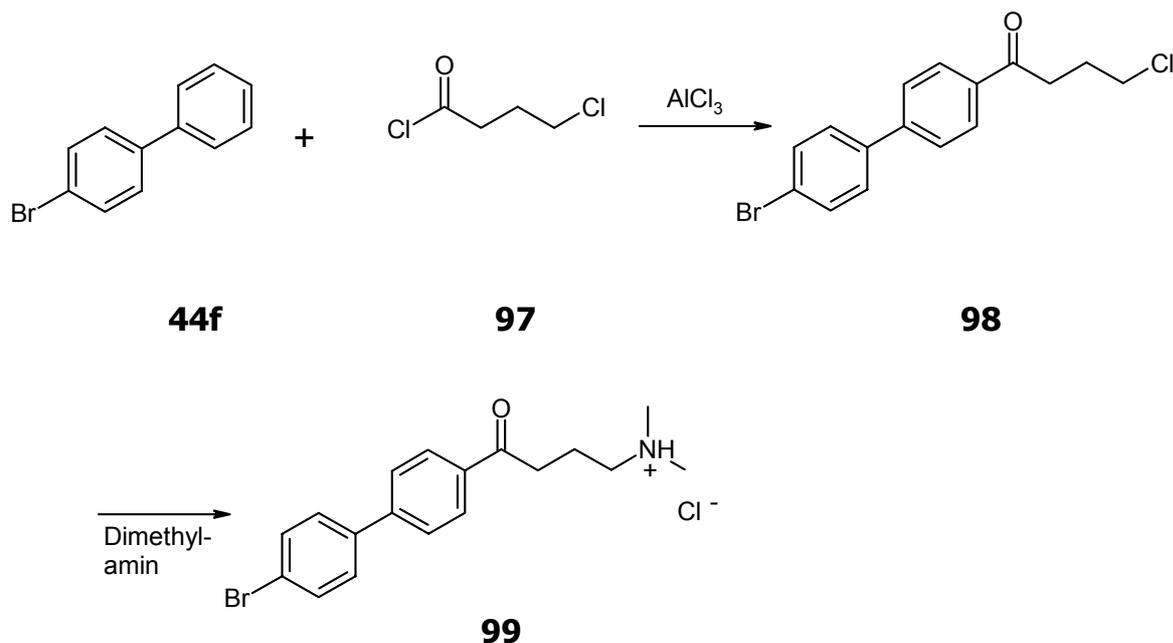
Diese Synthese wurde ausschließlich mit dem Brombiphenyl (**44f**) durchgeführt.



**Abb. 2.64; Herstellung der Verbindung 96.**

#### 2.5.1.4 Mannichbase mit Dimethylaminobutan-1-on-Seitenkette

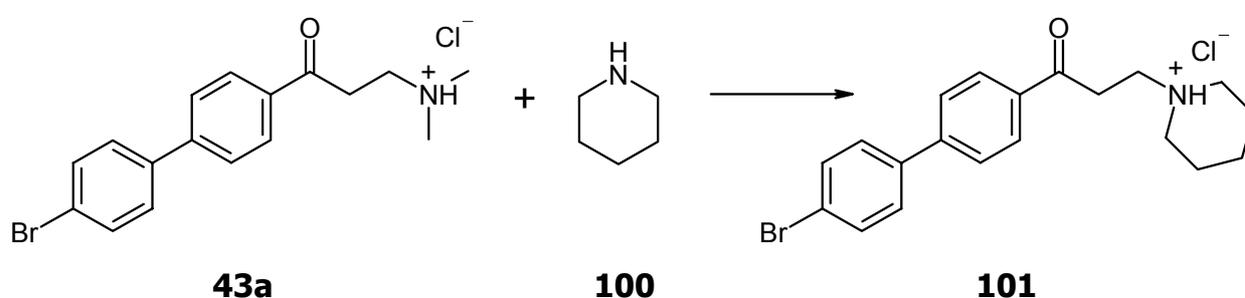
Auch die Kettenverlängerung der Alkylkette wurde ausschließlich mit der Brombiphenylkomponente **44f** durchgeführt. Die Synthese folgt einer Vorschrift von Traxler *et al.*, 1995. Analog zur Kettenverkürzung wurde das Brombiphenyl (**44f**) mit Chlorbutyrylchlorid (**97**) umgesetzt (Abb. 2.65). Die Reaktion folgte den Bedingungen für die Friedel-Crafts-Acylierung. Anschließend wurde die entstandene Verbindung mit Dimethylaminlösung versetzt. Hierbei wird das endständige aliphatische Chlor gegen die Dimethylaminogruppe ausgetauscht. Zur Beschleunigung der Reaktion wurde auch hier Kaliumiodid als Katalysator zugesetzt. Die Verbindung wurde als Hydrochlorid durch Zugabe von wenigen Tropfen konzentrierter Salzsäure isoliert.



**Abb. 2.65; Herstellung der Verbindung 99.**

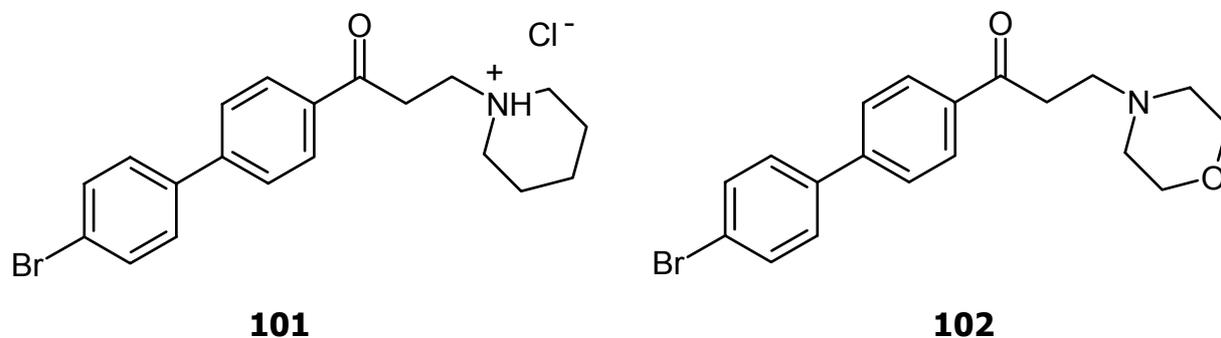
### 2.5.1.5 Variation der Aminkomponente

Die Aminkomponente der Brombiphenyl-Mannichbase (**43a**) wurde durch Einführung eines Morpholinrings und Einführung eines Piperidinrings variiert. Hierfür wurde die Mannichbase unter Rückfluss mit der jeweiligen Aminkomponente in Ethanol erhitzt. Dabei wurde die Dimethylaminofunktion gegen die neue Aminfunktion ersetzt (Abb. 2.66).



**Abb. 2.66; Herstellung der Verbindung 101.**

Abb. 2.67 zeigt die Verbindungen **101** und **102**, die auf diese Weise entstanden sind:



*Abb. 2.67; Verbindungen 101 und 102.*

## 2.5.2 Spektroskopische Identifizierung

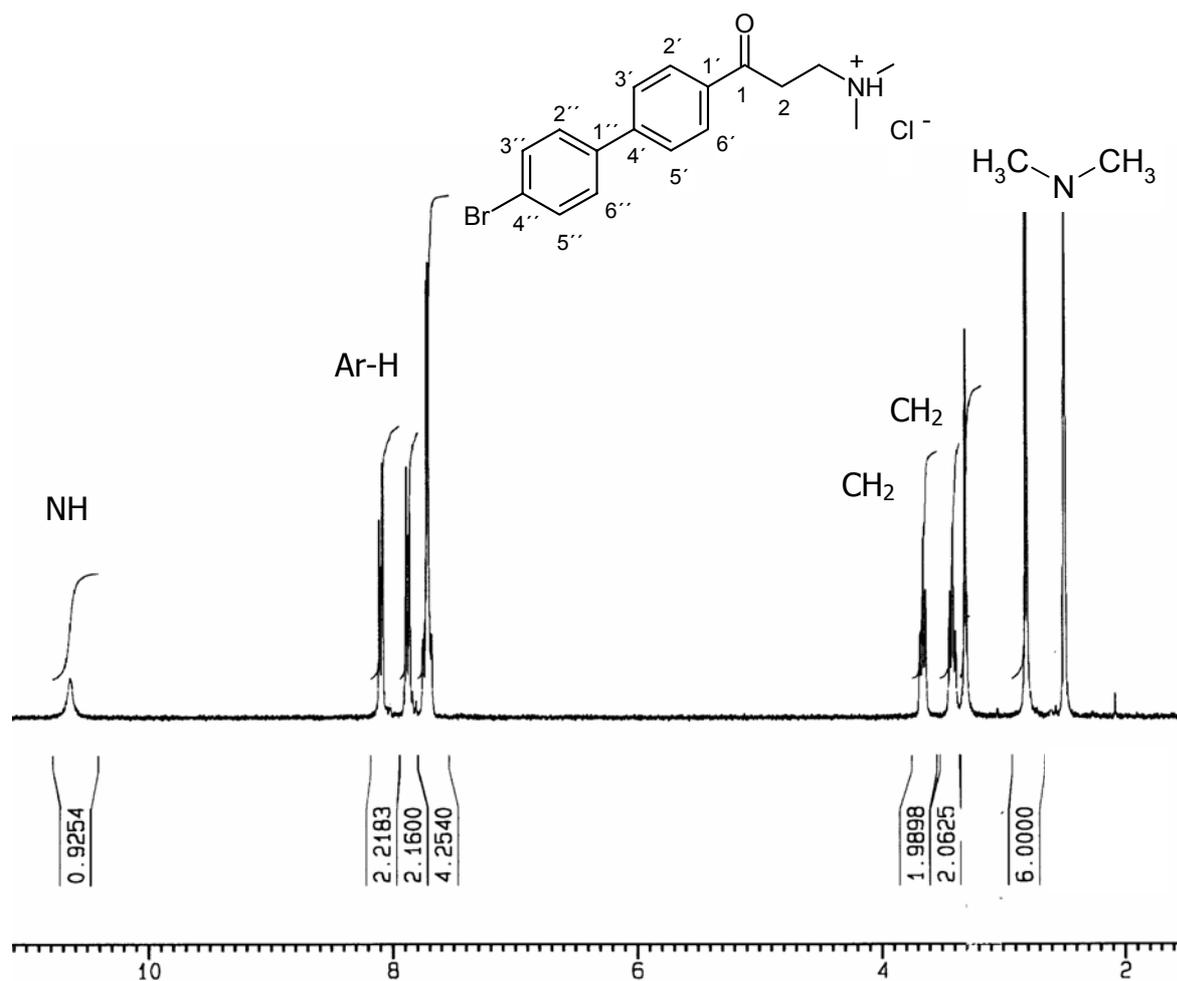
Die erhaltenen Verbindungen sind nicht literaturbekannt und wurden mit Hilfe von  $^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ -, IR- und MS-Spektren identifiziert. Die  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden aufgrund der Löslichkeit in  $\text{DMSO-}d_6$  aufgenommen.

### 2.5.2.1 Mannichbasen und Variation

#### 2.5.2.1.1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum

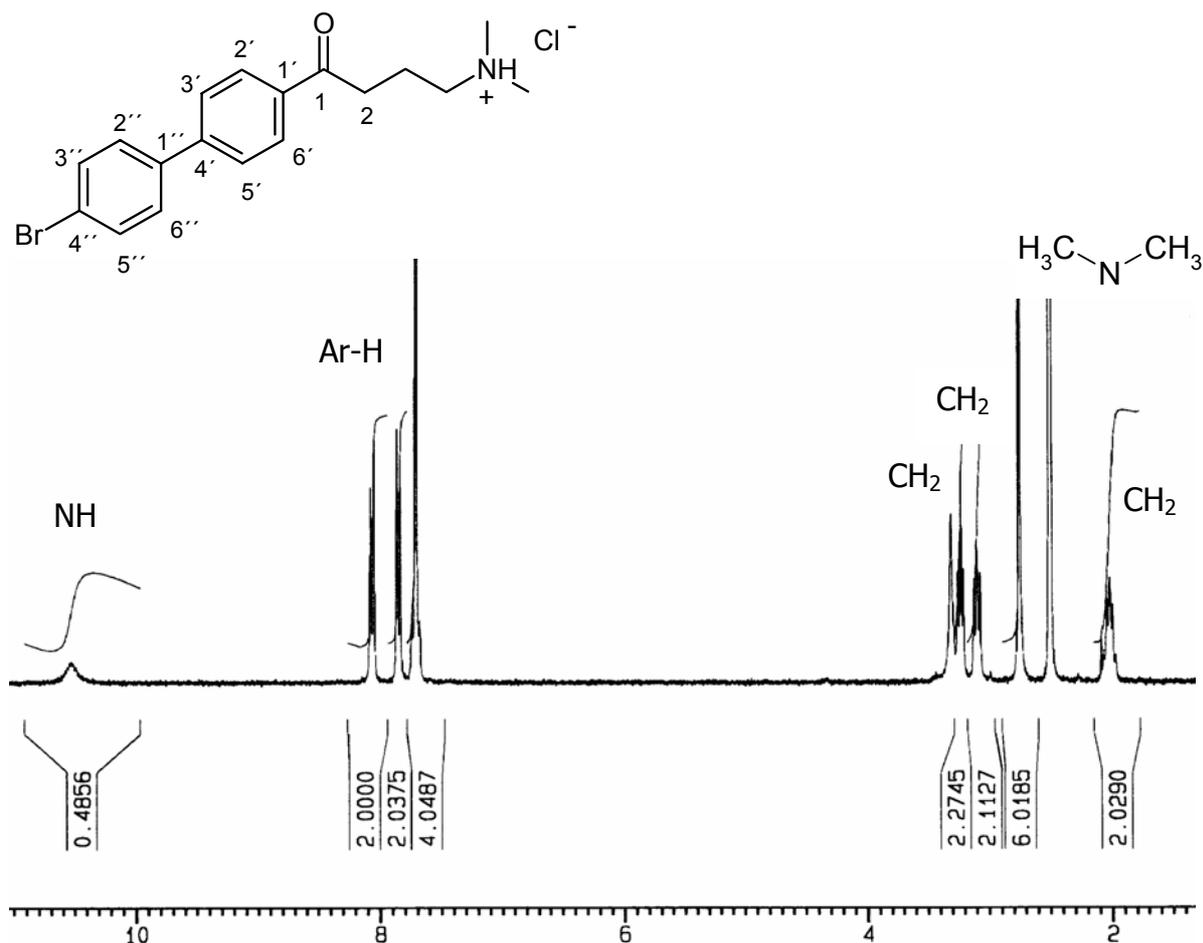
Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Brombiphenyl-Mannichbase (**43a**) finden sich im aromatischen Bereich drei Signale (Abb. 2.68). Ein Multiplett mit dem Integral von 4 bei einer chemischen Verschiebung von 7.67 bis 6.74 ppm, welches für die Protonen H2'', H3'', H5'' und H6'' steht und 2 Dubletts mit jeweils dem Integral 2 für die Protonen H2'/6' (8.09 ppm) und H3'/5' (7.86 ppm). Die Dubletts zeigen beide eine Kopplungskonstante von 8.4 Hz. Außerdem findet sich bei 11.07 ppm das Proton des protonierten Stickstoffes.

Der aliphatische Bereich weist ein tieffeldverschobenes Singulett mit dem Integral von 6 auf, welches den beiden Methylgruppen der Dimethylaminofunktion zuzuordnen ist. Außerdem finden sich zwei Triplets bei 3.42 ppm und 3.69 ppm, die jeweils das Integral 2 aufweisen. Das stärker tieffeldverschobene Signal ist der CH<sub>2</sub>-Gruppe zuzuordnen, die sich in unmittelbarer Nähe zum Stickstoff befindet. Die Kopplungskonstanten der CH<sub>2</sub>-Gruppen betragen 7.5 Hz bzw. 7.1 Hz.



**Abb. 2.68.** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **43a**, DMSO-d<sub>6</sub>.

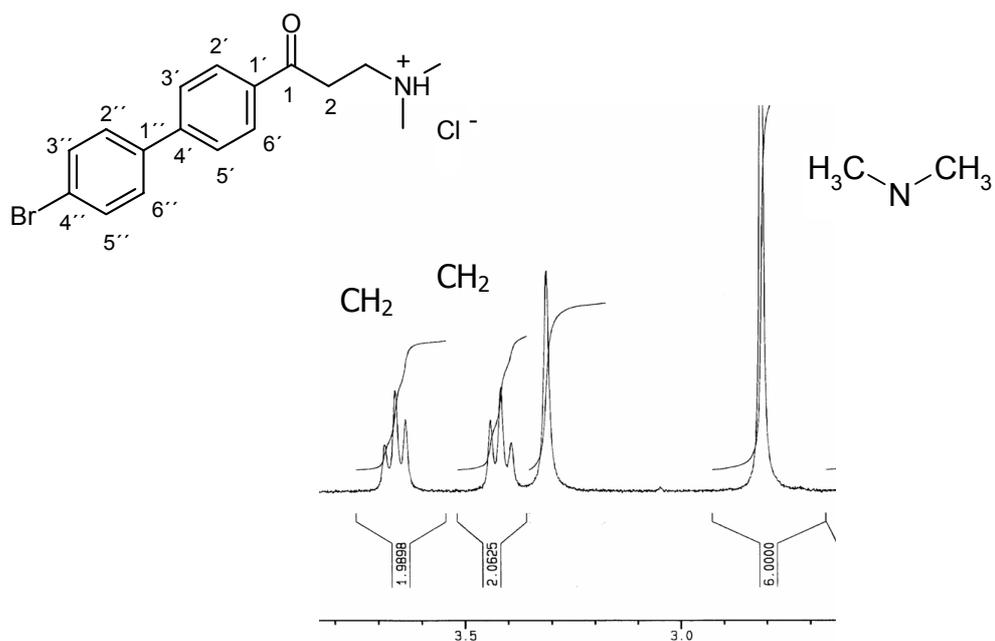
Vergleicht man das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **99** (Abb. 2.69) mit dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des **43a** (Abb. 2.68), so ist erwartungsgemäß nur ein Unterschied im aliphatischen Bereich sichtbar. Dieser ist von Verbindung **43a** vergrößert in Abb. 2.70 dargestellt.



**Abb. 2.69;**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **99**,  $\text{DMSO-d}_6$ .

Lagen beim  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des **43a** zwei Triplets bei 3.42 ppm und 3.69 ppm vor, so finden sich hier ein hochfeldverschobenes Multiplett bei der chemischen Verschiebung von 1.96 bis 2.08 ppm, ein Multiplett bei 3.10 ppm und ein Triplett bei 3.22 ppm. Das hochfeldverschobene Signal ist hierbei der Methylengruppe an Position 3 zuzuordnen, da dieses zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen in Nachbarschaft aufweist. Die zur Dimethylaminofunktion benachbarte  $\text{CH}_2$ -Gruppe ist am stärksten tieffeldverschoben. Sie liegt bei der chemischen Verschiebung von 3.22 ppm und zeigt eine Kopplungskonstante von 6.9 Hz.

Die Methylgruppen der Dimethylaminofunktion zeigt ein Singulett bei 2.77 ppm.



**Abb. 2.70.** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **43a**; aliphatischer Bereich, DMSO-d<sub>6</sub>.

Vergleicht man die Spektren aus Abb. 2.68 und Abb. 2.69 mit dem von Verbindung **96**, so erkennt man auch hier ausschließlich eine Veränderung des Spektrums im aliphatischen Bereich (Abb. 2.71).

Hier erscheint neben dem Signal der Methylgruppen der Dimethylaminofunktion bei 2.92 ppm nur noch ein weiteres Singulett bei 5.06 ppm für die CH<sub>2</sub>-Gruppe.

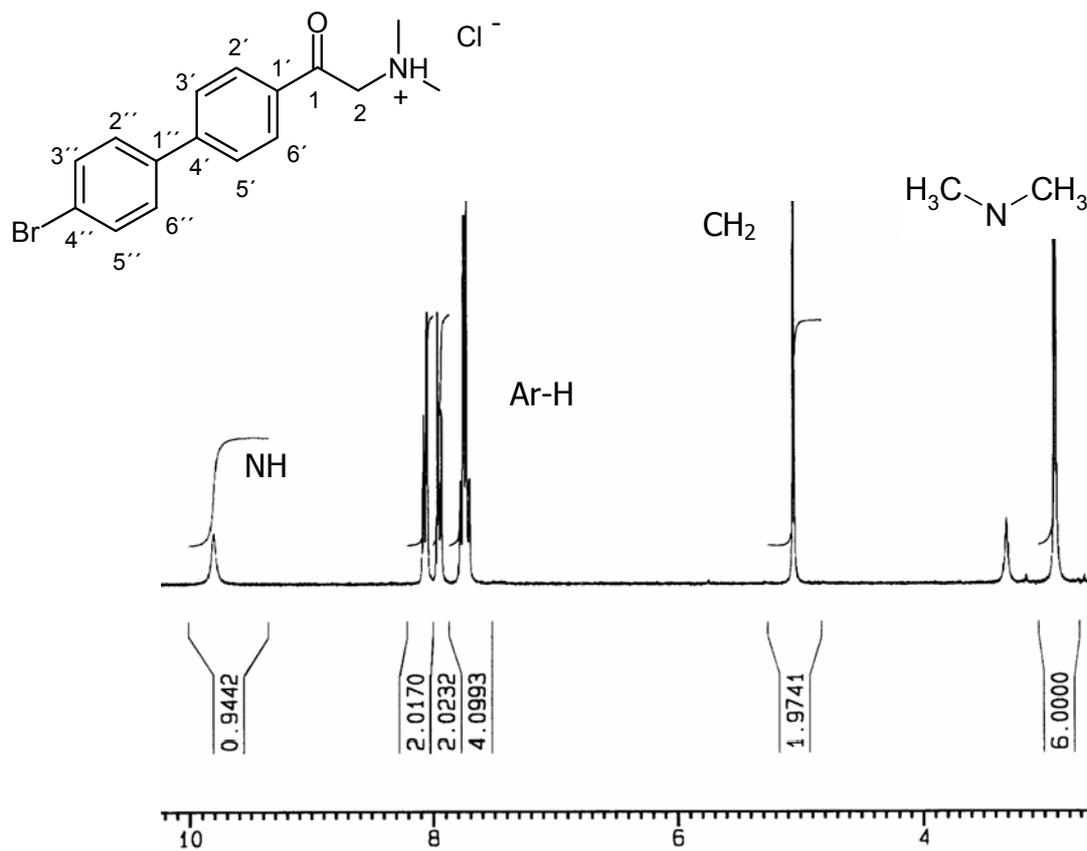


Abb. 2.71;  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung 96,  $\text{DMSO-d}_6$ .

## 2.6 Zusammenfassung

Für die Darstellung der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine war es zunächst notwendig, verschiedene Arylverbindungen zu acetylieren und im Anschluss zu Enon-Mannichbasen umzusetzen. Hierbei entstanden verschiedene bereits literaturbekannte Acetyl-Biphenylverbindungen (**45a-f**). Die Synthese von Witiak *et al.*, 1975 zur Darstellung des Acetyl-4-hydroxy-biphenyls über eine Fries'sche Verschiebung konnte nicht reproduziert werden. Die Synthese der Verbindung gelang schließlich über die Doppelacetylierung und anschließende Abspaltung der Acetylgruppe am Sauerstoff.

Die Synthese zur Enon-Mannichbasen erfolgte nach Heber *et al.*, 1998. Hierbei ließ sich die Chlorbiphenylverbindung nicht zur Enon-Mannichbase umsetzen. Sowohl der Syntheseweg über Paraformaldehyd und Dimethylammoniumchlorid als auch der Weg über das *N,N*-Dimethylmethyleniminiumchlorid waren nicht erfolgreich. Die Variation des Lösungsmittels brachte ebenfalls keinen Erfolg. Auch die Darstellung der Chlorbiphenyl-Mannichbase gelang nicht über die Synthese mit Paraformaldehyd und Dimethylammoniumchlorid, sondern nur über eine Acylierung des Chlorbiphenyls mit Chlorpropionylchlorid und anschließender Umsetzung mit Dimethylamin.

Die Fluor- und Brombiphenyl-Enon-Mannichbasen wurde gemäß der Synthese von Heber *et al.*, 1998 gewonnen.

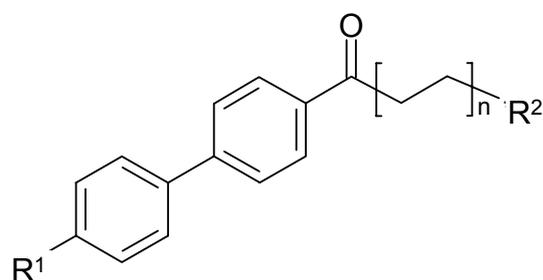
Neben den Biphenyl-Enon-Mannichbasen konnten auch verschiedene Phenyl-Enon-Mannichbasen (**54a-d**) synthetisiert werden. Außerdem wurden Benzyloxyphenyl-Enon-Mannichbasen (**56a-f**) hergestellt. Alle synthetisierten Enon-Mannichbasen sind nicht literaturbekannt und wurden anhand von <sup>1</sup>H-NMR-, <sup>13</sup>C-NMR-, MS- und IR-Spektren charakterisiert. Außerdem wurden Elementaranalysen angefertigt. Alle Spektren standen im Einklang mit den synthetisierten Strukturen.

Zusätzlich zu den bereits synthetisierten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen von Rostaie, 2001 und Wolschendorf, 2000 entstanden aus den verschiedenen Enon-Mannichbasen weitere Phenyl- (**58-71+73**), Naphthyl- (**87-90**) und Biphenyl- (**74-81**) Derivate. Außerdem gelang die Entwicklung einer neuen Substanzklasse mit Benzyloxyphenylrest (**72+82-85**).

Zusätzlich zur Variation des Arylrestes wurde die Methylsubstitution des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinrings variiert, es wurden in verschiedenen Positionen Methylgruppen eingeführt.

Alle Pyridopyrimidine wurden erstmals synthetisiert. Sie wurden ebenfalls anhand von  $^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ -, MS- und IR-Spektren charakterisiert. Es wurden Elementaranalysen angefertigt.

Neben den Enon-Mannichbasen entstand auch eine Reihe von Mannichbasen (**43a-c**, **53**, **91**, **103**). Diese tragen unterschiedliche Reste sowie unterschiedliche Arylkomponenten (Abb. 2.72). Das Brombiphenylderivat (**43a**) wurde anschließend noch weiter variiert. Hierbei wurde die Dimethylaminogruppe gegen einen Morpholinring (**102**) und einen Piperidinring (**103**) ausgetauscht. Außerdem wurde die Kettenlänge der Alkylkette zwischen Carbonylsauerstoff und Aminkomponente variiert. Hierbei wurde das Brombiphenylmolekül mit Chloracetylchlorid acyliert und anschließend mit Dimethylamin umgesetzt. Dabei entstand eine um eine Methylengruppe verkürzte Mannichbase. Für die Einführung einer verlängerten Methylenkette wurde Brombiphenyl mit Chlorbutyrylchlorid versetzt und anschließend mit Dimethylamin zur kettenverlängerten Mannichbase umgesetzt.



Verb.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n
<b>96</b>	Br	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1
<b>43a</b>	Br	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2
<b>99</b>	Br	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3
<b>102</b>	Br	Morpholinyl	2
<b>101</b>	Br	Piperidinyl	2
<b>43b</b>	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2
<b>43c</b>	F	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2
<b>103</b>	OH	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2

**Abb. 2.72; Variation der Mannichbase.**

Auch die Variationen der Brombiphenyl-Mannichbase sind nicht in der Literatur beschrieben. Die Charakterisierung erfolgte analog der oben genannten Verbindungen.

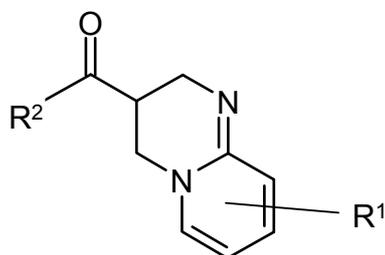
## 3 IN VITRO -TESTUNG

Die synthetisierten Verbindungen wurden auf ihre inhibitorische Potenz und Selektivität überprüft. Dies geschah mit Hilfe des Nitrit-Assays („Griess-Assay“). Die Testung wurde von Bluhm, 2004 und Buss, 2005 durchgeführt. Die Durchführung ist dort im Detail beschrieben. Die Testung erfolgte, falls nicht anders angegeben, an rekombinant gewonnenen humanen Enzymen.

### 3.1 Testung

#### 3.1.1 Geleistete Vorarbeit

Im Rahmen verschiedener Arbeiten wurden bereits andere Verbindungen mit Pyridopyrimidinteilstruktur synthetisiert (Abb. 3.1) und getestet (Bluhm, 2004 und Buss, 2005 und unveröffentlichte Ergebnisse Rostaie, 2001 und Wolschendorf, 2000).



R<sup>1</sup> = 6-Methyl-  
6,8-Dimethyl-  
8-Methyl-  
9-Methyl-

R<sup>2</sup> = Naphthyl-  
Phenyl-  
Biphenyl-

**Abb. 3.1; Pyrido[1,2-a]pyrimidine.**

Hierbei wurden hauptsächlich Phenyl- und Naphthyl-derivate hergestellt. Die Phenyl-derivate waren hierbei in 4- oder 3,4-Position substituiert. Es wurden neben Methylgruppen auch Halogene und Methoxygruppen in das Molekül eingeführt.

Die Biphenyle wurden unsubstituiert oder mit Bromsubstitution in 4'-Stellung synthetisiert.

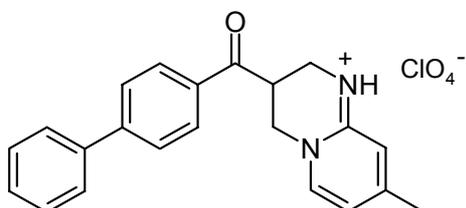
Die Naphthyl-derivate wurden in 6'-Position mit Methyl- oder Methoxygruppen substituiert.

Die Phenyl-derivate stellten sich bei der Testung als wenig selektiv heraus. Nur wenige Verbindungen, darunter *para*-halogensubstituierte Verbindungen zeigten IC<sub>50</sub>-Werte bis 47 μM für die nNOS, wobei die Chlorverbindung der Fluor- und der

Bromverbindung überlegen war. Allgemein konnte ein unselektives Verhalten der Phenylverbindungen festgestellt werden (Bluhm, 2004). Die Reduktion der Carbonylfunktion zur Hydroxylfunktion brachte ebenfalls keine Verbesserung der Wirkung.

Die Naphthylverbindungen erwiesen sich zum Teil als stark wirksam ( $IC_{50}$ -Werte unter  $100 \mu\text{M}$ ) und zeigten eine bessere Selektivität gegenüber der nNOS als die Phenylverbindungen.

Die getesteten Biphenylderivate zeigten eine hohe Potenz, allerdings lag die Selektivität der unsubstituierten Verbindung nur bei einem Faktor von 2,7 besserer Hemmung für die nNOS im Vergleich zur iNOS. Abb. 3.2 zeigt die  $IC_{50}$ -Werte der Verbindung **34**:



$IC_{50}$  nNOS =  $17 \mu\text{M}$

$IC_{50}$  iNOS =  $47 \mu\text{M}$

$IC_{50}$  eNOS =  $49 \mu\text{M}$

**Abb. 3.2;  $IC_{50}$ -Werte der Biphenylverbindung (34).**

Außerdem wurden die Verbindungen auf einen möglichen Einfluss durch Verunreinigung mit dem Synthesebestandteil 2-Aminopyridin (**57a**) und dessen Derivaten wie z. B. das 2-Amino-4-methylpyridin (**57b**) untersucht, die bekannte Inhibitoren der NOS darstellen (Faraci *et al.*, 1996; Boer *et al.*, 2000). Hierbei konnte die prozentuale Verunreinigung nicht mit den auftretenden Hemmungen korreliert werden, so dass davon ausgegangen werden muss, dass die auftretenden Hemmwirkungen ausschließlich durch die getesteten Verbindungen zustande kommen (Buss, 2005).

*In-vivo*-Versuche der Firma Grünenthal konnten die von Bluhm, 2004 gesammelten Ergebnisse bestätigen.

### 3.1.2 Getestete Verbindungen

Neben den synthetisierten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen wurden auch verschiedene andere Verbindungen getestet. Hierzu gehören einige Zwischenstufen der Synthese, wie Enon-Mannichbasen, aber auch einige Mannichbasen. Aufgrund der relativ guten Hemmwirkung der Bromphenyl-Mannichbase wurden auch weitere Variationen dieser Mannichbase synthetisiert und getestet.

#### 3.1.2.1 Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine

Tabelle 3.1 zeigt die getesteten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine:

**Tab. 3.1; getestete Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine.**

Verb.	Int. Bez.	Name
58	Py48	3,4-Dihydro-3-(4'-hydroxybenzoyl)-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]-pyrimidin Hydroperchlorat
59	Py58	3-(4'-Cyanbenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]-pyrimidin Hydroperchlorat
60	Py55	3-(4'-Cyclohexylbenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]-pyrimidin Hydroperchlorat
61	Py56	3-(4'-Carboxybenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]-pyrimidin Hydrochlorid
62	Py11	3,4-Dihydro-9-methyl-3-(4'-methylbenzoyl)-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]-pyrimidin Hydroperchlorat
63	Py12	3,4-Dihydro-3-(3',4'-dimethoxybenzoyl)-9-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
64	Py20	3-(4'-Fluorbenzoyl)-3,4-dihydro-6-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]-pyrimidin Hydroperchlorat
66	Py8	3,4-Dihydro-6-methyl-3-(4'-methylbenzoyl)-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]-pyrimidin Hydroperchlorat
67	Py5	3-(3',4'-Dichlorbenzoyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
68	Py41	3-(3'-Fluor-4'-methoxybenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat

<b>69</b>	<b>Py45</b>	3-(3',4'-Dichlorbenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]-pyrimidin Hydroperchlorat
<b>70</b>	<b>Py2</b>	3,4-Dihydro-3-(4'-methylbenzoyl)-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>71</b>	<b>Py9</b>	3,4-Dihydro-3-(3',4'-dimethoxybenzoyl)-6-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>72</b>	<b>Py46</b>	3-(4'-Benzyloxybenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]-pyrimidin Hydroperchlorat
<b>73</b>	<b>Py60</b>	3,4-Dihydro-3-(4-methoxycarbonylbenzoyl)-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>74</b>	<b>Py47</b>	3,4-Dihydro-3-[4'-(4"-methoxyphenyl)benzoyl]-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>75</b>	<b>Py52</b>	3,4-Dihydro-3-[4'-(4"-hydroxyphenyl)benzoyl]-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid
<b>76</b>	<b>Py51</b>	3-[4'-(4"-Fluorphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>77</b>	<b>Py49</b>	3-[4'-(4"-Cyanphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid
<b>78</b>	<b>Py50</b>	3-[4'-(4"-Carboxyphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid
<b>79</b>	<b>Py33</b>	3-[4'-(4"-Bromphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>80</b>	<b>Py34</b>	3-[4'-(4"-Bromphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-6,8-dimethyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>81</b>	<b>Py44</b>	3-[4'-(4"-Bromphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]-pyrimidin Hydroperchlorat
<b>82</b>	<b>Py57</b>	3-[4'-(4"-Brombenzyloxy)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid
<b>83</b>	<b>Py53</b>	3-[4'-(4"-Chlorbenzyloxy)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>84</b>	<b>Py54</b>	3,4-Dihydro-3-[4'-(4"-methoxybenzyloxy)benzoyl]-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>85</b>	<b>Py59</b>	3-[4'-(4"-Cyanbenzyloxy)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>87</b>	<b>Py38</b>	3,4-Dihydro-6,8-dimethyl-3-[2-(6-methoxynaphthoyl)]-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydrochlorid

<b>88</b>	<b>Py31</b>	3,4-Dihydro-8-methyl-3-[2-(6-methylnaphthoyl)]-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]-pyrimidin Hydroperchlorat
<b>89</b>	<b>Py36</b>	3,4-Dihydro-6,8-dimethyl-3-[2-(6-methylnaphthoyl)]-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat
<b>90</b>	<b>Py37</b>	3,4-Dihydro-6-methyl-3-[2-(6-methylnaphthoyl)]-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin Hydroperchlorat

### 3.1.2.2 Enon-Mannichbasen

Tabelle 3.2 zeigt die getesteten Enon-Mannichbasen:

**Tab. 3.2; Getestete Enon-Mannichbase.**

<b>Verb.</b>	<b>Name</b>
<b>42a</b>	1-[4'-(4"-Bromphenyl)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid
<b>54b</b>	2-(Dimethylaminomethyl)-1-(4'-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid
<b>54c</b>	1-(4'-Cyanphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid
<b>55b</b>	2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-hydroxyphenyl)phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid
<b>55d</b>	2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-methoxyphenyl)phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid
<b>56a</b>	2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-fluorbenzyloxy)phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid
<b>56b</b>	1-[4'-(4"-Brombenzyloxy)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid
<b>56d</b>	1-[4'-(4"-Chlorbenzyloxy)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid
<b>56e</b>	2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-methoxybenzyloxy)phenyl]-prop-2-en-1-on Hydrochlorid
<b>56f</b>	1-(4'-Benzyloxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

### 3.1.2.3 Mannichbasen und Variationen

Tabelle 3.3 zeigt die getesteten Mannichbasen und Mannichbasenvariationen:

**Tab. 3.3; Getestete Mannichbasen und Mannichbasenvariationen.**

<b>Verb.</b>	<b>Name</b>
<b>43a</b>	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-3-dimethylaminopropan-1-on Hydrochlorid
<b>43b</b>	1-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)-3-dimethylaminopropan-1-on Hydrochlorid
<b>43c</b>	3-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)propan-1-on Hydrochlorid
<b>91</b>	1-[4-(4'-Brombenzyloxy)phenyl]-3-dimethylaminopropan-1-on Hydrochlorid
<b>96</b>	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-2-dimethylaminoethan-1-on Hydrochlorid
<b>99</b>	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-4-dimethylaminobutan-1-on Hydrochlorid
<b>101</b>	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-3-piperidin-1-yl-propan-1-on Hydrochlorid
<b>102</b>	1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-3-morpholin-1-yl-propan-1-on
<b>103</b>	3-Dimethylamino-1-(4'-hydroxybiphenyl-4-yl)propan-1-on Hydrochlorid

### 3.1.3 Testergebnisse

#### 3.1.3.1 Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine

Tabelle 3.4 zeigt die Testergebnisse der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine:

*Tab. 3.4; Testergebnisse der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine.*

Verb.	Int. Bez.	nNOS IC <sub>50</sub> [μM]	iNOS IC <sub>50</sub> [μM]	eNOS IC <sub>50</sub> [μM]
58	Py 48	45	36	83
59	Py 58	133	242	552
60	Py 55	95	600	83
61	Py 56	497	843	>1000
62	Py 11	>1000 (Ratte)	>1000 (Maus)	>1000 (Rind)
63	Py 12	>1000 (Ratte)	>1000 (Maus)	>1000 (Rind)
64	Py 20	709	851	470
66	Py 8	>1000 (Ratte)	>1000 (Maus)	>1000 (Rind)
67	Py 5	355	503	467
68	Py 41	922	860	905
69	Py 45	199	>1000	432
70	Py 2	420 (Ratte)	860 (Maus)	621 (Rind)
71	Py 9	>1000 (Ratte)	>1000 (Maus)	>822 (Rind)
72	Py 46	255	> 1000	243
73	Py 60	>1000	>1000	>1000
74	Py 47	122	95	153
75	Py 52	495	>1000	672
76	Py 51	66	771	98
77	Py 49	261	174	137
78	Py 50	>1000	>1000	630
79	Py 33	59	>1000	63
80	Py 34	48	467	56
81	Py 44	273	>1000	226
82	Py 57	84	877	55
83	Py 53	31	>1000	53
84	Py 54	611	993	92

<b>85</b>	<b>Py 59</b>	656	>1000	489
<b>87</b>	<b>Py 38</b>	302	>1000	659
<b>88</b>	<b>Py 31</b>	47	>1000	52
<b>89</b>	<b>Py 36</b>	283	721	496
<b>90</b>	<b>Py 37</b>	368	>1000	354

### 3.1.3.2 Enon-Mannichbasen

Tabelle 3.5 zeigt die Testergebnisse der Enon-Mannichbasen:

*Tab. 3.5; Testergebnisse der Enon-Mannichbasen.*

<b>Verb.</b>	<b>nNOS IC<sub>50</sub> [µM]</b>
<b>42a</b>	60
<b>54b</b>	>1000
<b>54c</b>	>1000
<b>55a</b>	>1000
<b>55b</b>	>1000
<b>56a</b>	>1000
<b>56b</b>	>1000
<b>56d</b>	>1000
<b>56e</b>	>1000
<b>56f</b>	>1000

### 3.1.3.3 Mannichbasen und Variationen

Tabelle 3.6 zeigt die Testergebnisse der Mannichbasen und der Mannichbasenvariationen:

*Tab. 3.6; Testergebnisse der Mannichbasen und Mannichbasenvariationen.*

Verb.	nNOS IC <sub>50</sub> [μM]
<b>43a</b>	61
<b>43b</b>	86
<b>43c</b>	552
<b>91</b>	>1000
<b>96</b>	>1000
<b>99</b>	100
<b>101</b>	89
<b>102</b>	>1000
<b>103</b>	>1000

### 3.1.4 Struktur-Wirkungsbeziehungen

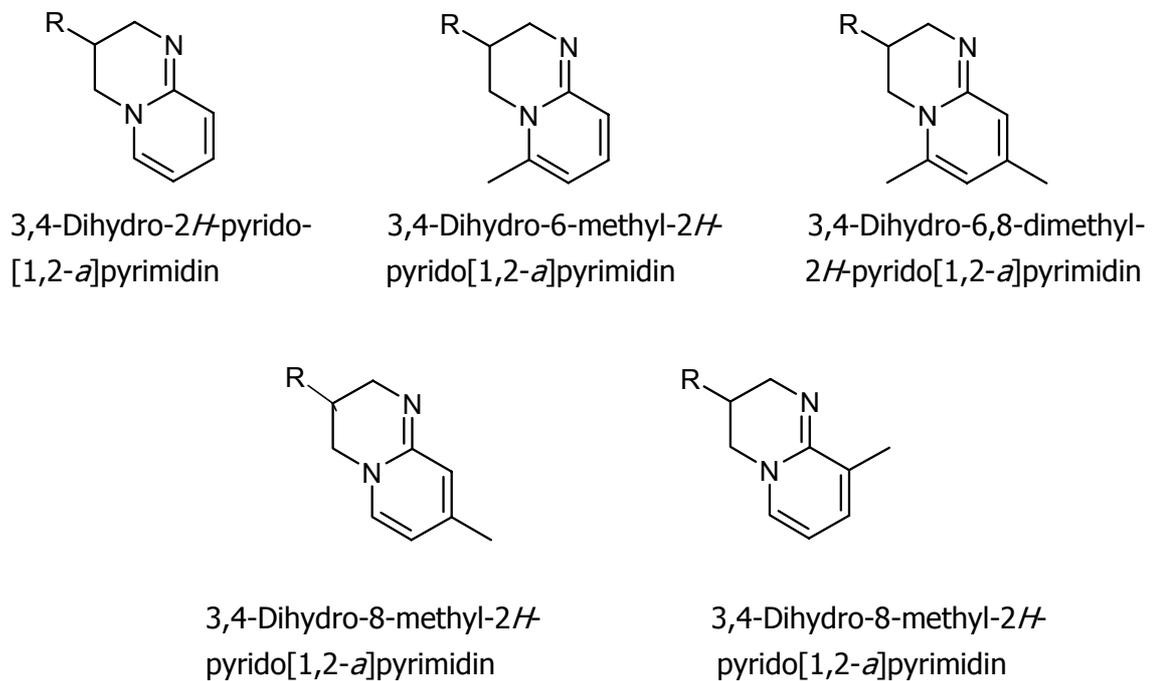
#### 3.1.4.1 Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine

Der Grundkörper des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidins wurde auf unterschiedliche Weise substituiert. Neben der Einführung von Methylgruppen in unterschiedlicher Stellung und Anzahl am Pyridinring wurden auch unterschiedliche Substituenten in 3-Stellung des Pyrimidinrings eingeführt. Hierzu gehören Naphthoyl-, Phenylbenzoyl-, Benzoyl- und Benzyloxybenzoyl-Reste, die wiederum an verschiedenen Stellen des Ringsystems substituiert wurden.

### 3.1.4.1.1 Methylierung des Grundkörpers

Die Pyridopyrimidinteilstruktur liegt unterschiedlich substituiert vor. Neben unsubstituierten Derivaten gibt es einfach und zweifach methylierte Verbindungen. Die Substitution erfolgte dabei in 6-, 8-, 9- oder 6- und 8-Position.

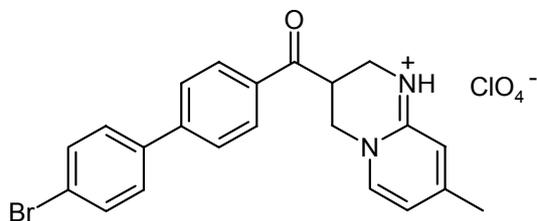
Abb. 3.4 zeigt die Substitutionsmuster, die erhalten wurden:



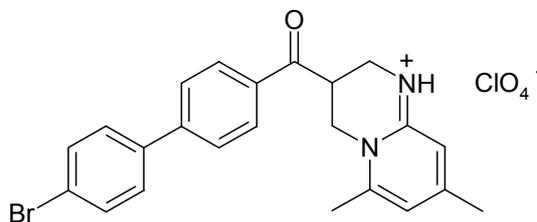
<b>R</b>				
<b>R<sup>1</sup></b>	Alk, Hal	Alk, Hal	Alk, Hal	Alk

**Abb. 3.4; Substitutionsmuster der Pyridopyrimidinteilstruktur.**

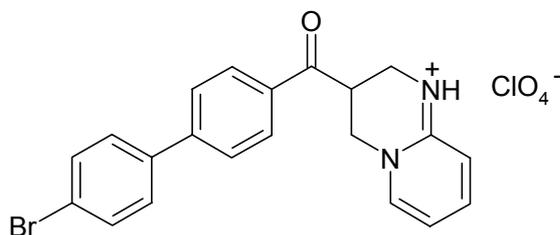
Der Einfluss der Substitution des Pyridinrings wird deutlich, wenn man Verbindungen mit gleichem Rest in 3-Position und unterschiedlicher Methylsubstitution betrachtet. Vergleicht man die Potenz und Selektivität der Verbindungen **79**, **80** und **81** miteinander, die alle einen Brombiphenyl-Rest tragen, so erkennt man, dass die Verbindung **79**, die in 8-Stellung methyliert ist, die beste Selektivität und Potenz gegenüber nNOS und eNOS im Vergleich zu iNOS zeigt. Die Selektivität von **80**, welches in 6- und 8- Position eine Methylgruppe trägt ist halb so groß wie bei der Verbindung **79**. Die Potenz ist allerdings vergleichbar. Die Selektivität und Potenz der unsubstituierten Verbindung **81** hingegen ist deutlich schlechter, als die der beiden anderen Substanzen (Abb. 3.5).

**79:**

IC<sub>50</sub> nNOS = 59 μM  
 IC<sub>50</sub> iNOS >1000 μM  
 IC<sub>50</sub> eNOS = 63 μM

**80:**

IC<sub>50</sub> nNOS = 48 μM  
 IC<sub>50</sub> iNOS = 467 μM  
 IC<sub>50</sub> eNOS = 56 μM

**81:**

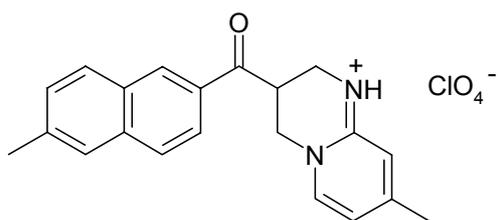
IC<sub>50</sub> nNOS = 273 μM  
 IC<sub>50</sub> iNOS >1000 μM  
 IC<sub>50</sub> eNOS = 226 μM

**Abb. 3.5; IC<sub>50</sub>-Werte der Verbindungen 79, 80 und 81.**

Diese Beobachtung wird auch am Beispiel von Naphthyl-substituierten Verbindungen bestätigt. Auch hier zeigt die Verbindung **88**, die eine Methylgruppe in 8-Position trägt, die höchste Aktivität und Selektivität bezüglich nNOS und eNOS. **90** mit

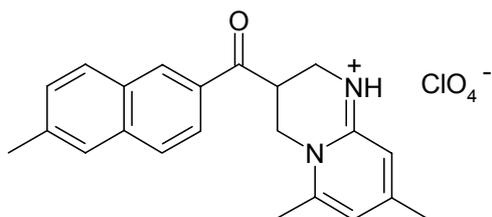
Methylgruppen in 6- und 8-Position und **89** mit Methylgruppe in 6-Position zeigen deutlich schlechtere Werte für die Potenz, aber auch für die Selektivität. Ist bei **90** eine gute Selektivität gegeben, so hat sich der Wert für die Potenz um den Faktor sieben verschlechtert. **89** ist nur noch wenig selektiv und in der Potenz ähnlich wie **90** um den Faktor fünf schlechter (Abb. 3.6).

**88:**



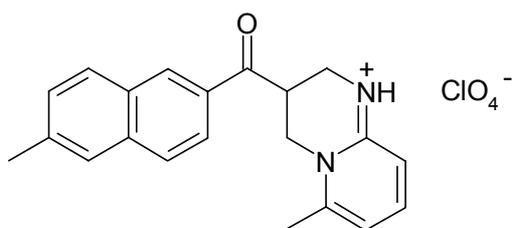
IC<sub>50</sub> nNOS = 47 μM  
 IC<sub>50</sub> iNOS >1000 μM  
 IC<sub>50</sub> eNOS = 52 μM

**89:**



IC<sub>50</sub> nNOS = 283 μM  
 IC<sub>50</sub> iNOS = 721 μM  
 IC<sub>50</sub> eNOS = 496 μM

**90:**



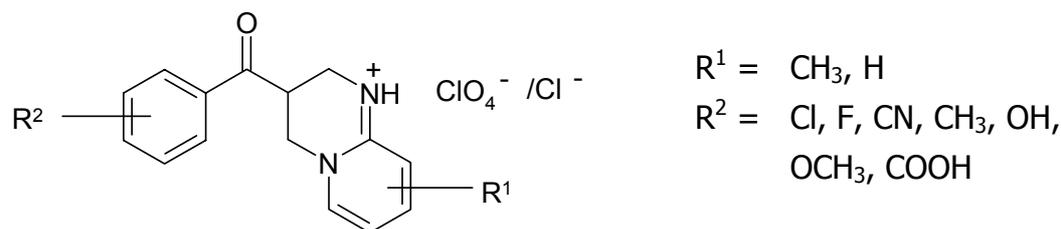
IC<sub>50</sub> nNOS = 368 μM  
 IC<sub>50</sub> iNOS >1000 μM  
 IC<sub>50</sub> eNOS = 354 μM

**Abb. 3.6; IC<sub>50</sub>-Werte der Verbindungen 88, 89 und 90.**

Die Substanzen **62** und **63** mit einer Methylgruppe in 9-Position zeigten gar keine Hemmwirkung auf das Enzym.

Allgemein lässt sich festhalten, dass Verbindungen mit einer Methylsubstitution in 8-Position die beste Selektivität und Potenz im Vergleich zu den nicht oder anders substituierten Verbindungen zeigten. Zum Beispiel **79** im Vergleich zum unsubstituierten **81** fünfmal so gut wirksam.

### 3.1.4.1.2 Phenylderivate



**Abb. 3.7; Allgemeine Struktur der Phenylderivate.**

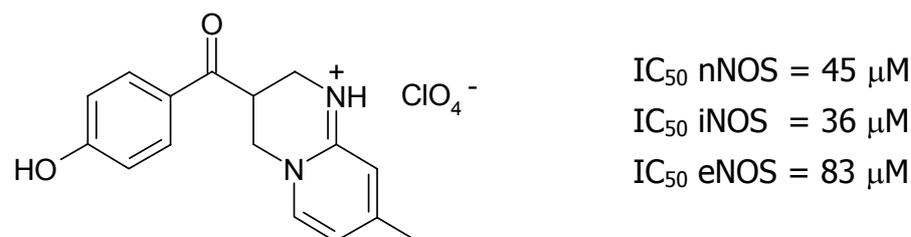
Es wurden verschiedene Reste in 3-Position eingeführt. Unter anderem erhielt man Phenylderivate, die in 4- oder 3- und 4-Position substituiert waren (Abb. 3.7).

Die 4-Methylphenyl-Derivate waren kaum wirksam und zeigten schlechte Selektivität gegenüber einer Isoform (**70**, **66** und **62**). Die 3,4-Dichlorsubstitution zeigte bessere Potenz (**67** und **69**) und bei Kombination mit einer Substitution des Pyridopyrimidinrings in 8-Position auch eine gute Selektivität für die Hemmung der nNOS und eNOS gegenüber der iNOS (**69**).

Die Verbindung mit Fluorsubstitution in 4-Position (**20**) zeigte keine Selektivität und eine geringe Aktivität.

Auch eine 3,4-Dimethoxysubstitution des Aromaten (**63** und **71**) führte zu keiner Verbesserung der Potenz und Selektivität. Bluhm, 2004 stellt bei der Testung außerdem fest, dass die Verbindung mit Chlorsubstitution an 4-Position zusammen mit der 8-Methylierung des Pyridopyrimidinrings die größte Potenz aufwies, allerdings ebenfalls nicht selektiv war (**31** mit  $IC_{50}$  (nNOS)  $47 \mu\text{M}$ ).

Die Einführung eines Hydroxysubstituenten in 4-Position (**58**) führt zu einer noch stärkeren Hemmung der NOS. Aufgrund einer  $IC_{50}$  von  $36 \mu\text{M}$  für die iNOS ist allerdings keine Selektivität für die nNOS gegeben (Abb. 3.8).



**Abb. 3.8;  $IC_{50}$ -Werte der Verbindung 58.**

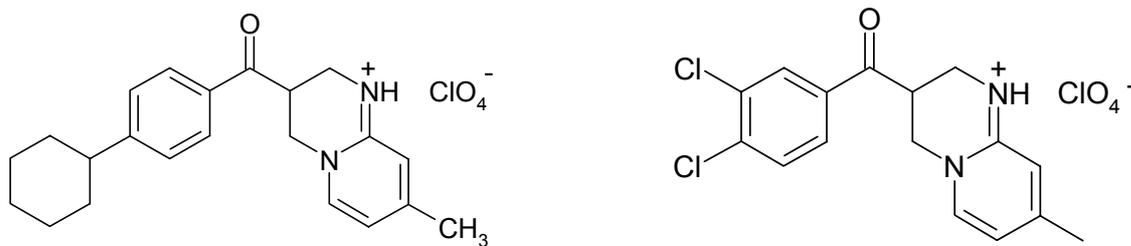
Die Cyanofunktion in 4'-Position (**59**) führte nicht zu einer Wirkungsverbesserung. Die  $IC_{50}$ -Werte liegen für alle drei Isoformen im dreistelligen Bereich.

Die Einführung einer Carbonsäurefunktion (**61**) erwies sich ebenfalls nicht als vorteilhaft. Die Methylesterfunktion (**73**) zeigte sogar einen vollständigen Wirkungsverlust der Verbindung.

Auch die Einführung unterschiedlicher Substituenten in 3- und 4-Position, wie es bei **65** und **68** der Fall ist, führte zu keinen Verbesserungen.

Es konnte gezeigt werden, dass die 3,4-Dichlorverbindung (**69**) mit zusätzlicher Methylgruppe in 8-Position des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinrings das einzige Derivat neben der Cyclohexylphenylverbindung (**60**) ist, welches als selektiv gegenüber der nNOS bezeichnet werden kann.

Abb. 3.9 zeigt die  $IC_{50}$ -Werte dieser beiden Verbindungen:



**60**

$IC_{50}$  nNOS = 95  $\mu$ M  
 $IC_{50}$  iNOS = 600  $\mu$ M  
 $IC_{50}$  eNOS = 83  $\mu$ M

**69**

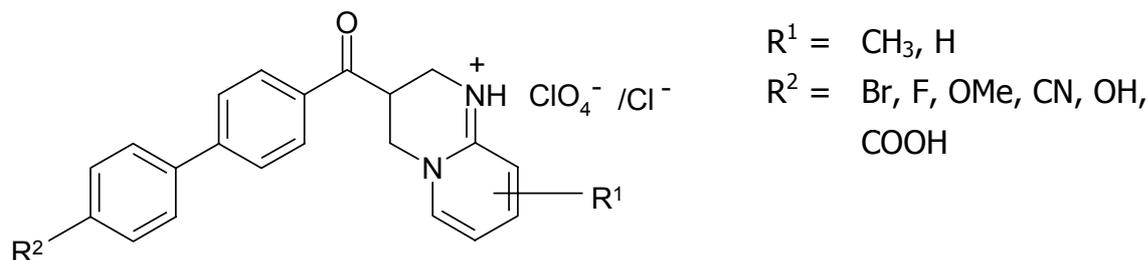
$IC_{50}$  nNOS = 199  $\mu$ M  
 $IC_{50}$  iNOS >1000  $\mu$ M  
 $IC_{50}$  eNOS = 432  $\mu$ M

**Abb. 3.9;  $IC_{50}$ -Werte der Verbindungen 60 und 69.**

Das Hydroxyderivat ist zwar mit einer  $IC_{50}$  von 45  $\mu$ M bezüglich der nNOS potenter als **60** und **69**, allerdings nicht selektiv für eine Isoform.

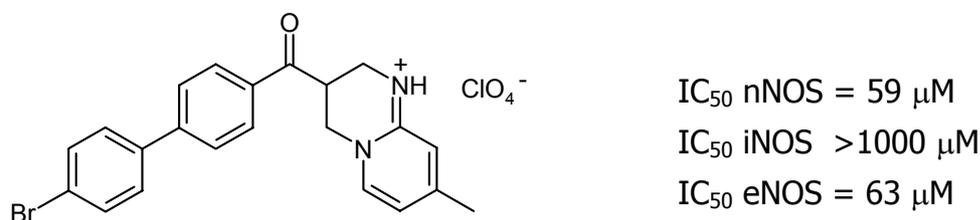
Allgemein zeigen die Phenylderivate keine Selektivität gegenüber einer Isoform.

### 3.1.4.1.3 Biphenylderivate



**Abb. 3.10; Allgemeine Struktur der Biphenylderivate.**

Die Biphenylderivate, die erhalten wurden (Abb. 3.10), tragen Substituenten ausschließlich in 4"-Position. Hierbei stellte sich die Halogensubstitution als besonders wirkungsvoll heraus. Sowohl die Verbindung mit Fluorsubstitution (**76**), als auch die mit Bromsubstitution (**79**, **80** und **81**) zeigen gute Wirkung und eine hohe Selektivität. Hierbei ist das Bromderivat mit zusätzlicher 8-Methylgruppe am Pyridopyrimidinring (**79**) allen anderen halogensubstituierten Verbindungen überlegen. Abb. 3.11 zeigt die  $IC_{50}$ -Werte der Verbindung **79**:



**Abb. 3.11;  $IC_{50}$ -Werte der Verbindung 79.**

Bei Einführung eines Methoxysubstituenten in *para*-Position (**74**) drehte sich diese Selektivität um. So zeigt sich hier eine leichte Selektivität zur iNOS und keine Selektivität zwischen nNOS und eNOS.

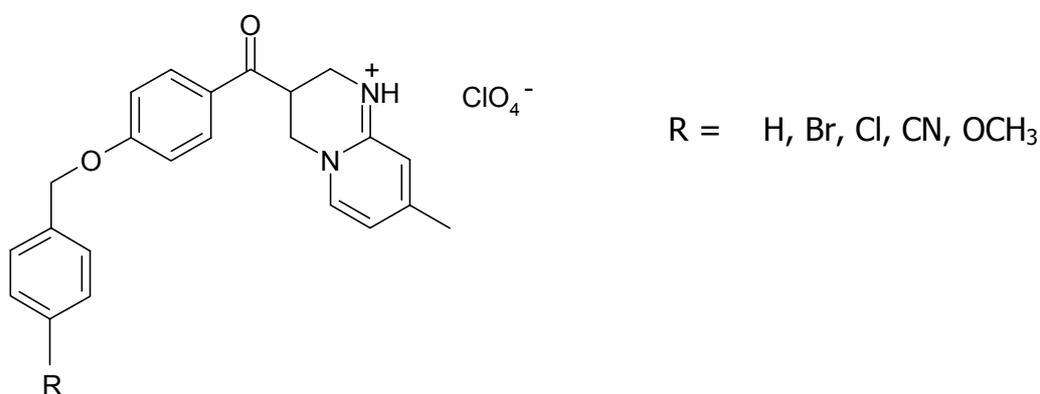
Bei einer freien Hydroxygruppe in *para*-Position (**75**) ist die Selektivität der Hemmung der nNOS wieder gegeben, wenn auch lange nicht so ausgeprägt wie bei **79**. So hat **75** eine  $IC_{50}$  von  $495 \mu\text{M}$  für die nNOS gegenüber einer  $IC_{50}$  über  $1000 \mu\text{M}$  für die iNOS.

Verstärkt man den hydrophilen Charakter der Substitution durch Einführung einer Carbonsäurefunktion anstelle der Hydroxyfunktion, wie es bei **78** der Fall ist, so

kommt es, wie auch bei dem Phenylderivat schon zu beobachten war, zum totalen Wirkungsverlust der Substanz. Lediglich eine leichte Hemmwirkung an der eNOS konnte noch detektiert werden.

Auch die Cyanoverbindung (**77**) zeigte keine Verbesserung hinsichtlich der Potenz und eine Aufhebung der Selektivität.

### 3.1.4.1.4 Benzyloxyphenylderivate



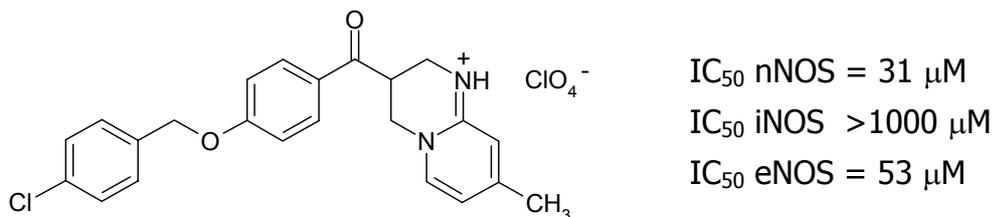
**Abb. 3.12; Allgemeine Struktur der Benzyloxyphenylderivate.**

Abb. 3.12 zeigt die allgemeine Struktur der Benzyloxyphenylderivate. Bei dieser Substanzgruppe wurde zwischen den beiden Phenylringen des Biphenylderivates eine Art Spacer eingeführt. Die Substitution der Pyridopyrimidinrings wurde nicht variiert, sondern ausschließlich das 8-methylierte Derivat erhalten.

Das am Benzylring unsubstituierte Derivat (**72**) zeigte mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 255 µM für die nNOS zwar keine verbesserte Potenz im Vergleich zu den Biphenylderivaten, allerdings eine hohe Selektivität für nNOS und eNOS gegenüber der iNOS, die nicht gehemmt wurde. Davon ausgehend wurden Derivate hergestellt, die in *para*-Position des Benzylrestes substituiert waren.

Auch hier kam es zur Verbesserung der Wirkung durch Einführung eines Halogensubstituenten wie Brom (**82**) oder Chlor (**83**). Dabei erwies sich das Chlorderivat als wirksamer als das Bromderivat.

Abb. 3.13 zeigt die IC<sub>50</sub>-Werte der Verbindung **83**:

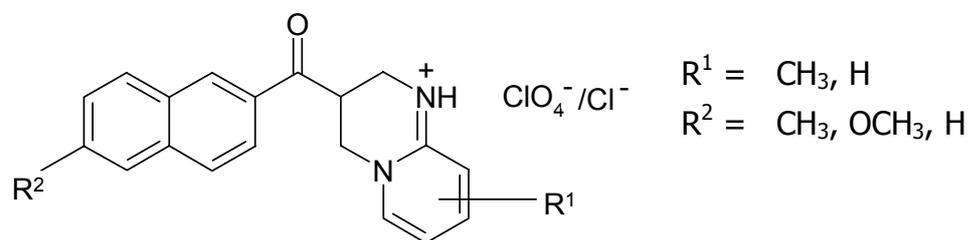


**Abb. 3.13;  $IC_{50}$ -Werte der Verbindung 83.**

Die Einführung einer Cyano- (**85**) oder Methoxyfunktion (**84**) führte nicht zur Verbesserung der Wirkung der Verbindungen.

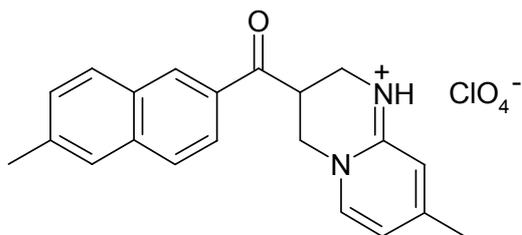
Genau wie die Biphenylderivate zeigen auch alle Benzyloxyphenylderivate eine gute Selektivität zur Hemmung der nNOS und eNOS gegenüber der iNOS-Hemmung.

#### 3.1.4.1.5 Naphthylderivate



**Abb. 3.14; Allgemeine Struktur der Naphthylderivate.**

Abb. 3.14 zeigt die allgemeine Struktur der Naphthylderivate. Bei dieser Substanzgruppe wurde durch Methylierung des Naphthylrestes in 6-Position und einer 8-Methylierung am Pyridopyrimidinring die am stärksten wirksame und selektivste Verbindung (**88**) erhalten. **89** und **90** weisen zwar auch eine selektive Hemmung der nNOS und eNOS auf, allerdings ist die Hemmung nur im höheren  $\mu$ M-Bereich zu finden und nur um den Faktor drei stärker für die nNOS im Vergleich zur iNOS. Bei **88** wird die nNOS im Vergleich zur iNOS um den Faktor 20 besser gehemmt. Abb. 3.15 zeigt die  $IC_{50}$ -Werte der Verbindung **88**:



IC<sub>50</sub> nNOS = 47 μM  
 IC<sub>50</sub> iNOS >1000 μM  
 IC<sub>50</sub> eNOS = 52 μM

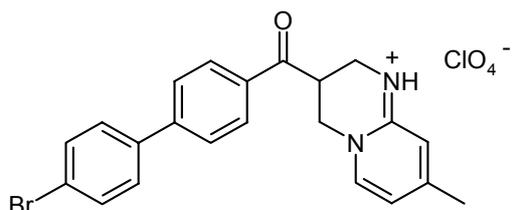
Abb. 3.15; IC<sub>50</sub>-Werte der Verbindung 88.

### 3.1.4.2 Enon-Mannichbasen und Mannichbasen

Bei einer Untersuchung von möglichen Verunreinigungen wurden unter anderem verschiedene Nebenprodukte und Zwischenprodukte getestet. Hierbei fiel auf, dass das **42a** eine Wirkung zeigte, obwohl bei allen vorher bereits routinemäßig getesteten Enon-Mannichbasen keine Hemmwirkung auftrat (**54b, 54c, 55a, 55b, 56a, 56b, 56d, 56e, 56f**).

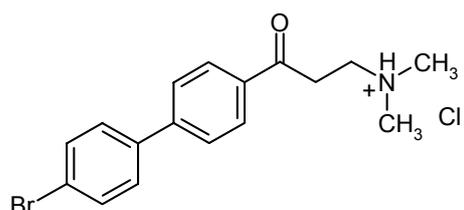
Auch die daraufhin hergestellte Mannichbase (**43a**) zeigte eine Hemmwirkung an der nNOS. Die IC<sub>50</sub> war mit 61 μM vergleichbar mit der Verbindung **79** mit 59 μM (Abb. 3.16).

**79:**



IC<sub>50</sub> nNOS = 59 μM

**43a:**



IC<sub>50</sub> nNOS = 61 μM

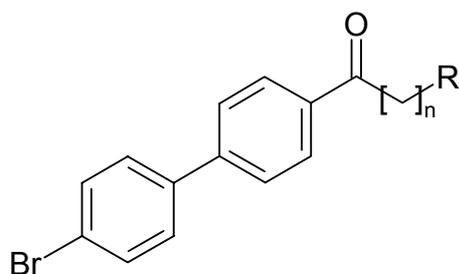
Abb. 3.16; IC<sub>50</sub>-Werte der Verbindungen 79 und 43a.

Andere Mannichbasen wie die des Fluorbiphenyls (**43c**) oder des Chlorbiphenyls (**43b**) zeigten zwar auch eine Hemmung, allerdings war diese nicht so stark ausgeprägt wie beim Bromderivat.

Die Hemmwirkung nimmt hierbei mit steigender Elektronegativität und fallendem Durchmesser des Substituenten ab. So zeigte **43b** noch einen vergleichbaren IC<sub>50</sub>-

Wert von 86  $\mu\text{M}$ , die Fluor-Mannichbase (**43c**) allerdings lag mit 552  $\mu\text{M}$  weit von dieser Hemmwirkung entfernt.

Die Mannichbasen **103** mit Hydroxylfunktion und **91** mit Brombenzyloxyphenylfunktion zeigten keine Hemmwirkung.



R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Piperidin, Morpholin  
n = 1, 2, 3

**Abb. 3.17; Allgemeine Struktur der Brom-Mannichbasen und Variationen.**

Daraufhin wurde der Brombiphenyl-Rest als feste Seitenkette beibehalten und verschiedene Variationen der Mannichbase mit Brombiphenyl-Rest durchgeführt (Abb. 3.17).

Zunächst wurde die Aminkomponente variiert. Die Einführung einer Piperidinfunktion (**101**) anstelle der Dimethylaminogruppe ergab eine leichte Verschlechterung des IC<sub>50</sub>-Wertes auf 89  $\mu\text{M}$ . Ersetzt man die Dimethylaminogruppe allerdings durch einen Morpholinring (**102**), so kommt es zum vollständigen Wirkungsverlust der Verbindung.

Eine weitere Variation lag in der Verlängerung beziehungsweise in der Verkürzung der Alkylkette zwischen aromatischem Ring und Aminofunktion.

Bei Verkürzung der Dimethylaminopropan-1-on-Seitenkette zu einer Dimethylaminoethan-1-on-Seitenkette wie bei **96** ging die Hemmwirkung komplett verloren. Auch die Kettenverlängerung zu einer Dimethylaminobutan-1-on-Seitenkette wie bei **99** ging mit einem Wirkungsverlust einher. **99** hat einen IC<sub>50</sub>-Wert von 100  $\mu\text{M}$ .

### 3.2 Zusammenfassung und Ausblick

Die oben angeführten Ergebnisse und die Struktur-Wirkungsbeziehungen untermauern und vervollständigen die Arbeit von Bluhm, 2004. Die von Bluhm gesammelten Ergebnisse zu der Wirkung der Phenylderivate hinsichtlich Selektivität und Potenz konnte durch die Einführung von weiteren Resten wie Cyano- (**59**), Carbonsäure- (**61**), Methylester- (**73**) und Hydroxylfunktionen (**58**) erweitert werden. Außerdem wurde das von Bluhm herausgehobene 4-Chlorphenylderivat durch die Einführung von zwei Chloratomen in 3,4-Position (**67** und **69**) variiert. Das Cyclohexylphenylderivat (**60**) stellte einen neuen Ansatz der Substitution dar, die aber trotz Selektivität in der Hemmung der nNOS gegenüber der iNOS nicht an die untersuchten Biphenylderivate herankommt.

Das 4-Hydroxyderivat (**58**), zeigt zwar schlechte Selektivität gegenüber dem nNOS-Isoenzym im Vergleich zu eNOS und iNOS, ist aber in der Potenz deutlich verbessert. Buss, 2005 erklärt dies mit dem Auftreten möglicher Wasserstoffbrückenbindungen, wobei die Hydroxylfunktion hier als Wasserstoffbrückendonator fungieren könnte. Diese Beobachtung konnte allerdings nicht auf das Biphenylderivat mit Hydroxylfunktion (**75**) übertragen werden. **78** zeigt mit 495  $\mu\text{M}$  fast keine Hemmwirkung an der nNOS.

Kam Bluhm noch zu dem Schluss, dass die Phenylderivate zwar eine gewisse Potenz allerdings keine Selektivität aufweisen, so muss man abschließend hinzufügen, dass die Verbindungen **69** mit einer 3,4-Dichlorsubstitution und **60** als Cyclohexylphenylderivat eine gewisse Selektivität gegenüber der nNOS im Vergleich zur iNOS zeigen.

Entscheidend ist diese Selektivität vor allem für das zu erwartende Nebenwirkungsprofil eines möglichen Arzneistoffes. So ist bei Hemmung der iNOS eine Nebenwirkung in der Funktionsfähigkeit des Immunsystems zu erwarten. Die Hemmung der eNOS, die eine Veränderung der Blutdruckregulation erwarten lässt, hat sich allerdings in den *in-vivo*-Versuchen der Firma Grünenthal als durchaus erwünscht herausgestellt (Buss, 2005).

Auch die von Bluhm, 2004 beschriebenen Biphenylderivate wurden weiterverfolgt. Das Brombiphenylderivat (**79**) steht dabei als bisher am besten wirksame Verbindung im Vordergrund. Bei Einführung eines Fluorsubstituenten (**76**) konnte die Selektivität leicht verringert, aber erhalten werden. Die Potenz war vergleichbar. Die Einführung eines Methoxysubstituenten (**74**) führte zu einem Verlust der Selektivität ähnlich zu dem Verhalten der Phenylderivate bei Bluhm, 2004. Auch die Einführung einer Cyano- (**77**) und Hydroxylfunktion (**75**) führte analog zu den

Phenylderivaten zum Verlust der Aktivität und Selektivität. Das Derivat mit Carbonsäurefunktion (**78**) war praktisch wirkungslos.

Der Austausch des Biphenylsystems durch einen Benzyloxyphenylrest führte zu einem Methylenoxy-Spacer zwischen den beiden aromatischen Systemen. Bei den Benzyloxyphenylderivaten liegen die *para*-Halogenderivate, vor allem das Chlor- (**83**) und Bromderivat (**82**), im Bereich der Verbindung **79**, Das Chlorderivat ist sogar doppelt so potent wie **79**.

Zeigt das unsubstituierte Derivat noch eine Selektivität von vierfach stärkerer Hemmung der nNOS im Vergleich zur iNOS, so liegt beim Chlorderivat eine 33fach bessere Hemmung vor.

Auch bei den Benzyloxyphenylderivaten kann die Beobachtung bestätigt werden, dass die Einführung der Cyano- (**85**) und Methoxyfunktion (**84**) zu einem Wirkungsverlust an der nNOS führt. Die Verbindung mit Methoxyfunktion zeigt dabei eine zehnfach bessere Selektivität für die eNOS im Vergleich zur nNOS.

Die Naphthylverbindungen bestätigen ebenfalls die Ergebnisse von Bluhm, 2004. Hierbei bleibt die Verbindung **88** zu erwähnen, die aufgrund einer guten Selektivität und hoher Potenz bereits weiterführenden Testungen zugeführt wurde.

Abschließend bleibt die gute Wirkung und Selektivität der Brombiphenyl-Mannichbase hervorzuheben. **79** mit einem IC<sub>50</sub>-Wert für die nNOS von 59 µM ist dabei hinsichtlich der Potenz mit der Brom-Mannichbase (**43a**) mit einem IC<sub>50</sub>-Wert für die nNOS von 61 µM vergleichbar. Bei Einführung einer Dimethylamino-ethan-1-on-Seitenkette (**96**) ging die Hemmwirkung verloren. Auch die Kettenverlängerung zu einer Dimethylaminobutan-1-on-Seitenkette (**99**) ging mit einem Wirkungsverlust einher. Zeigte die Verbindung mit Piperidinring (**101**) noch gute Wirkung, so ging diese bei Einführung des Morpholinrings (**102**) verloren.

Die Brombiphenyl-Enon-Mannichbase (**42a**) zeigt ebenfalls eine gute Hemmung an der nNOS, ist aber aufgrund der Enon-Struktur eine zu reaktive Verbindung, um als möglicher Arzneistoffkandidat weiterentwickelt zu werden.

Allgemein zeigt sich, dass Verbindungen mit hydrophilen Komponenten wie Hydroxyl- oder Carbonylfunktion eine geringere Selektivität und Potenz aufweisen. Verbindungen mit größerem  $\pi$ -Elektronensystem wie die Biphenyl-, Benzyloxyphenyl- und Naphthylverbindungen zeigen gute Ergebnisse. Ein lipophiler langer Rest, wie er beim Brombiphenyl vorhanden ist, scheint bevorzugt zu sein.

Dies ist besonders im Hinblick auf die Anwendung wünschenswert. So ist für die Anwendung als Migränetherapeutikum eine gute Blut-Hirnschrankgängigkeit Voraussetzung für die Wirkung der Substanz.

Die Lipophilie erlaubt lediglich eine Abschätzung über die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt und Aufnahme ins Gehirn, für endgültige Aussagen sind weitere

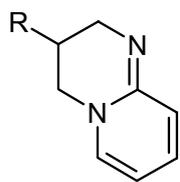
Untersuchungen zur Blut-Hirnschrankengängigkeit erforderlich.

Die Brombiphenyl-Mannichbase erscheint aber aufgrund der gesammelten Daten ein viel versprechender Kandidat für eine Weiterentwicklung in Richtung eines Arzneistoffes zu sein. Aufgrund seiner Struktur ist zu erwarten, dass er gut nach oraler Aufnahme resorbiert wird und aufgrund seiner guten Hemmung der nNOS wenige periphere Nebenwirkungen entwickeln wird. Eine Weiterverfolgung dieser Substanz erscheint also sinnvoll.

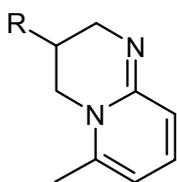
## 4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Synthese der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine. Die Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine sind mit unterschiedlichen Arylkomponenten substituiert und tragen an verschiedenen Positionen des Pyridopyrimidingrundgerüsts eine unterschiedliche Anzahl an Methylgruppen.

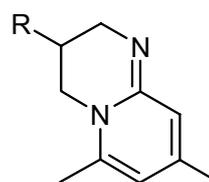
Abb. 4.1 zeigt die erhaltenen Methylsubstitutionen:



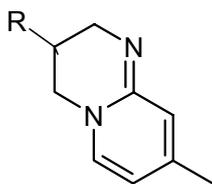
3,4-Dihydro-2*H*-pyrido-  
[1,2-*a*]pyrimidin



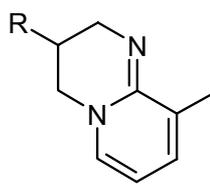
3,4-Dihydro-6-methyl-2*H*-  
pyrido[1,2-*a*]pyrimidin



3,4-Dihydro-6,8-dimethyl-  
2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin



3,4-Dihydro-8-methyl-2*H*-  
pyrido[1,2-*a*]pyrimidin



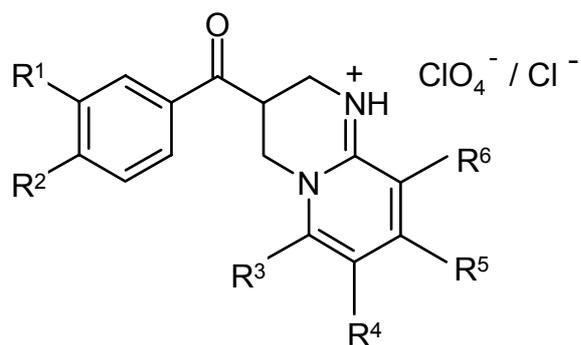
3,4-Dihydro-8-methyl-2*H*-  
pyrido[1,2-*a*]pyrimidin

R = Benzoyl-, Naphthoyl-, 4-Phenylbenzoyl-, Benzyloxybenzoyl-

**Abb. 4.1; Methylsubstitutionsmuster der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine.**

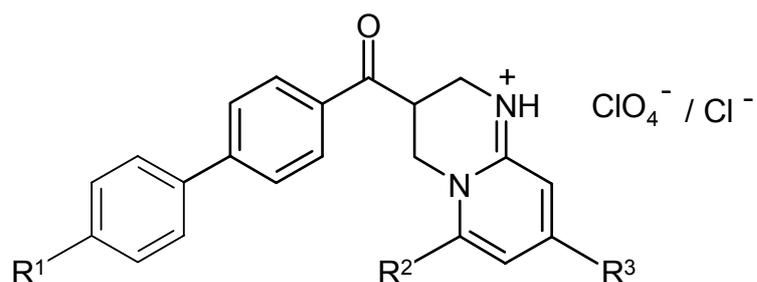
Die folgenden Abbildungen zeigen die entstandenen Verbindungen:

## Phenylverbindungen:



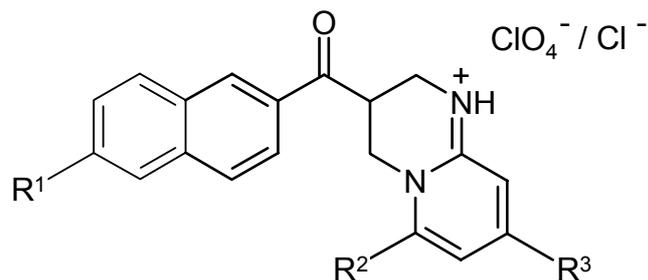
	<b>58</b>	<b>59</b>	<b>60</b>	<b>61</b>	<b>62</b>	<b>63</b>	<b>64</b>	<b>65</b>	<b>66</b>	<b>67</b>	<b>68</b>	<b>69</b>	<b>70</b>	<b>71</b>	<b>73</b>
<b>R<sup>1</sup></b>	H	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	Cl	F	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	H
<b>R<sup>2</sup></b>	OH	CN	Cyclohexyl	COOH	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	F	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>
<b>R<sup>3</sup></b>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H
<b>R<sup>4</sup></b>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
<b>R<sup>5</sup></b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
<b>R<sup>6</sup></b>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H	H

## Biphenylverbindungen:



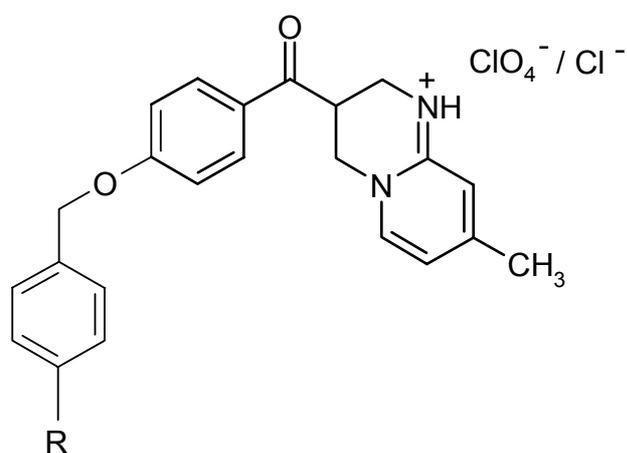
	<b>74</b>	<b>75</b>	<b>76</b>	<b>77</b>	<b>78</b>	<b>79</b>	<b>80</b>	<b>81</b>
<b>R<sup>1</sup></b>	OCH <sub>3</sub>	OH	F	CN	COOH	Br	Br	Br
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H
<b>R<sup>3</sup></b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H

## Naphthylverbindungen:



	<b>87</b>	<b>88</b>	<b>89</b>	<b>90</b>
<b>R¹</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>R²</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>R³</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H

## Benzyloxyphenylverbindungen:



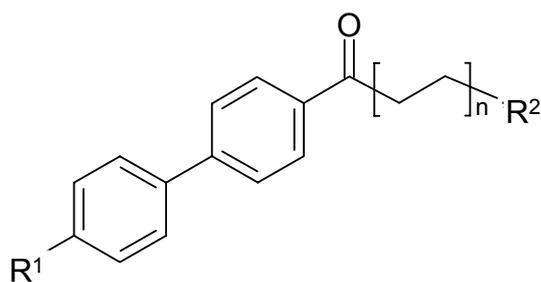
	<b>72</b>	<b>82</b>	<b>83</b>	<b>84</b>	<b>85</b>
<b>R</b>	H	Br	Cl	OCH <sub>3</sub>	CN

Für die Synthese dieser Verbindungen war es notwendig, zunächst die Enon-Mannichbasen der jeweiligen Verbindungen zu gewinnen. Hierfür wurden Arylketone eingesetzt, die bei einigen Verbindungen zunächst synthetisiert werden mussten. Auch die Benzyloxyphenylderivate mussten vor Synthese der Enon-Mannichbasen durch Benzylierung von 4-Hydroxyacetophenon hergestellt werden. Die anschließende Synthese der Enon-Mannichbasen folgte einer Vorschrift von Heber *et al.*, 1998a und führte zu noch nicht literaturbekannten Verbindungen. Diese wurden dann analog zu einer Vorschrift von Heber *et al.*, 1998b zu Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen umgesetzt. Auch die Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine sind noch nicht in der Literatur beschrieben. Die Testung der Substanzen zeigte eine gute Wirksamkeit des Brombiphenylderivates (**79**) und der Benzyloxyphenylverbindungen mit Chlor- (**83**) oder Bromsubstituenten (**82**).

Bei der Testung der Zwischenprodukte ergab sich ebenfalls eine gute Wirksamkeit für

die Brombiphenyl-Enon-Mannichbase, die allerdings aufgrund der Enon-Struktur ein zu reaktionsfähiges Molekül ist, um als Arzneistoff eingesetzt werden zu können. Aus diesem Grund wurde die vereinfachte Struktur der Brombiphenyl-Mannichbase synthetisiert und getestet.

Die Verbindung **79** mit einem  $IC_{50}$ -Wert für die nNOS von  $59 \mu\text{M}$  ist dabei hinsichtlich der Potenz mit der Brombiphenyl-Mannichbase (**43a**) mit dem  $IC_{50}$ -Wert für die nNOS von  $61 \mu\text{M}$  vergleichbar. Aus diesem Grund wurde **43a** weiter verändert, um die Wirkung zu optimieren (Abb. 4.2). Die Dimethylaminopropan-1-on-Kette wurde auf eine Dimethylaminoethan-1-on-Kette verkürzt und auf eine Dimethylaminobutan-1-on-Kette verlängert. Beides führte nicht zu einer Verbesserung der Wirkung der Substanz. Der Austausch der Dimethylaminofunktion gegen andere Aminkomponenten, wie gegen einen Morpholin- oder Piperidinring führte ebenfalls nicht zu einer Verbesserung der Struktur. Auch ein Austausch des Bromrestes in 4-Position gegen einen Chlor- oder Fluor-Rest brachte keine Verbesserung. Es ist also davon auszugehen, dass es sich bei der Brombiphenyl-Mannichbase (**43a**) bereits um ein nahezu optimales Molekül zur selektiven und potenten Hemmung der nNOS handelt. Aus diesem Grund sollten in weiteren Untersuchungen die Resorption aus dem Magen-Darmtrakt sowie die Blut-Hirnschranken-Gängigkeit an geeigneten Testsystemen überprüft werden, um die Weiterentwicklung zu einem Arzneistoff mit möglichem Einsatz in der Migränetherapie fortzuführen.



Verb.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n
<b>96</b>	Br	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1
<b>43a</b>	Br	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2
<b>99</b>	Br	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3
<b>102</b>	Br	Morpholinyl	2
<b>101</b>	Br	Piperidinyl	2
<b>43b</b>	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2
<b>43c</b>	F	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2
<b>103</b>	OH	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2

**Abb. 4.2; Variationen der Brombiphenyl-Mannichbase.**

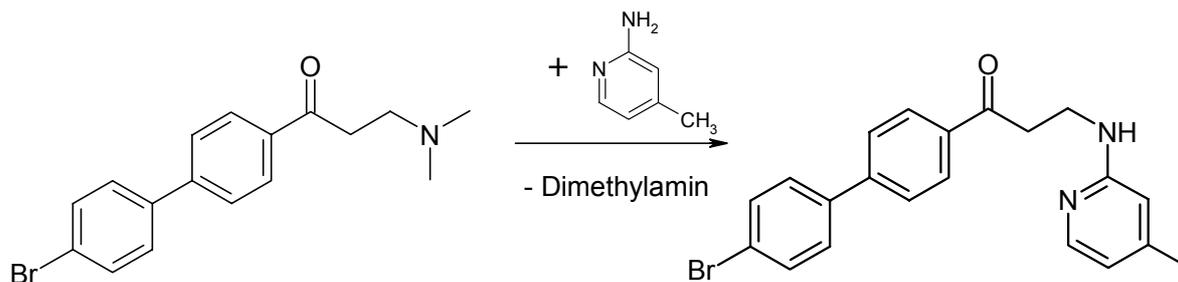
Die Darstellung der Chlorbiphenyl-Enon-Mannichbase verlief nicht erfolgreich. Deshalb konnte auch die Umsetzung zum Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin nicht weiter

erfolgen. Da das Fluorbiphenylderivat und auch das Brombiphenylderivat im Nitrit-Assay sehr gute Wirkung gezeigt haben, stellt auch das Chlorbiphenylderivat eine sehr interessante Struktur dar. Auch bei den Phenylderivaten und Benzyloxyphenylderivaten schneiden die halogensubstituierten Verbindungen in den Testungen deutlich besser als die anderen Verbindungen ab. Bei den Benzyloxyphenylderivaten ist das Chlorderivat sogar besser wirksam als das Bromderivat. Deshalb sollte man aus der bereits vorhandenen Chlorbiphenyl-Mannichbase eine Enon-Mannichbase synthetisieren. Dies ist durch einen erneuten Angriff des Mannichreagenz möglich (Heber *et al.*, 1998a). In einem weiteren Schritt lassen sich die Enon-Mannichbasen dann zum Pyridopyrimidin umsetzen.

Aufgrund der postulierten Einbettung des lipophilen Biphenylrings in eine lipophile Bindungstasche der nNOS ist zu überlegen, ob die Halogenstruktur das wesentliche Element des Moleküls ist oder nur die Lipophilie für die gute Wirksamkeit verantwortlich sein könnte. Es gäbe die Möglichkeit, den Bromrest gegen eine andere lipophile Komponente auszutauschen. Hierbei würde ein Terphenylring mögliche Erkenntnisse auch über die Größe dieser Bindungstasche liefern. Die ersten Versuche dazu zeigten allerdings ebenfalls keine Umsetzung der acetylierten Verbindung zur Enon-Mannichbase. Auch hier müsste also eine Umsetzung zur Mannichbase über den oben beschriebenen Syntheseweg erfolgen, um dann anschließend die Umsetzung zur Enon-Mannichbase vorzunehmen. Auch die so entstehende Mannichbase wäre von Interesse.

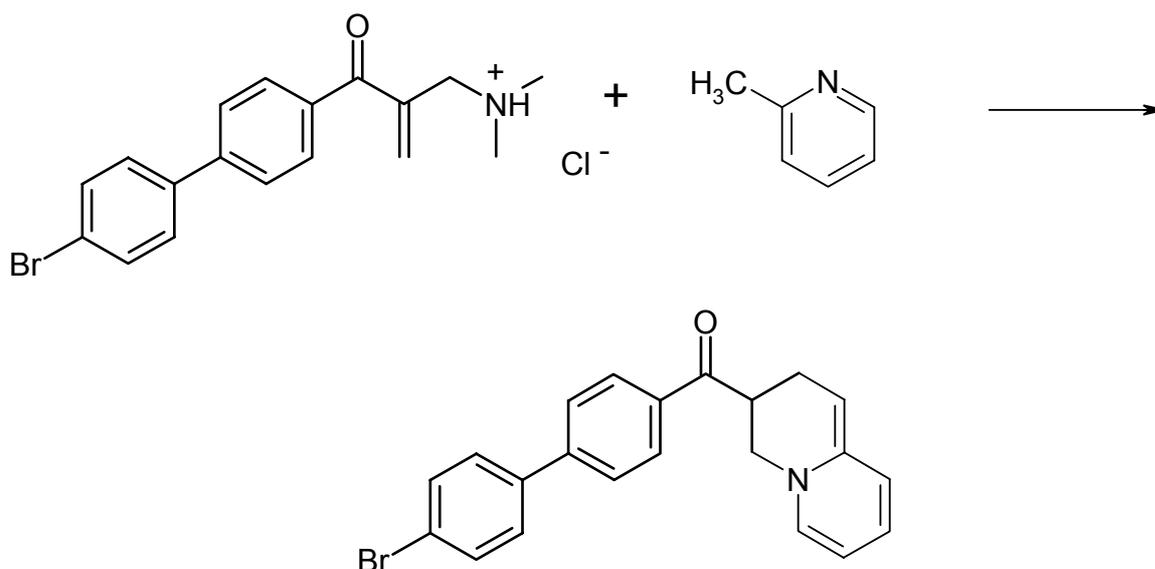
Die überraschend gute Wirksamkeit der Brombiphenyl-Mannichbase wirft eine weitere Frage auf. Die Wirkung der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine wurde lange Zeit auf die 2-Aminopyridin-Teilstruktur zurückgeführt. Diese ist in der Brombiphenyl-Mannichbase (**43a**) nicht mehr vorhanden. Trotzdem ist die Wirksamkeit der Verbindung vergleichbar mit der des Brombiphenyl-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-Derivates (**79**).

Deshalb wäre es für zur weiteren Strukturoptimierung von Interesse, die beiden Strukturen zu kombinieren. Hierbei gäbe es die Möglichkeit, das 2-Amino-4-methylpyridin in die Mannichbase einzuführen (Abb. 4.3).



**Abb. 4.3; Umsetzung von 2-Amino-4-methylpyridin mit 43a.**

Eine weitere Möglichkeit zur Überprüfung, ob die 2-Aminopyridinteilstruktur entscheidenden Einfluss auf die Selektivität und Aktivität der zyklischen Verbindung hat, wäre der Verzicht auf die Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinstruktur und die Zyklisierung mit Picolin (Abb. 4.4).

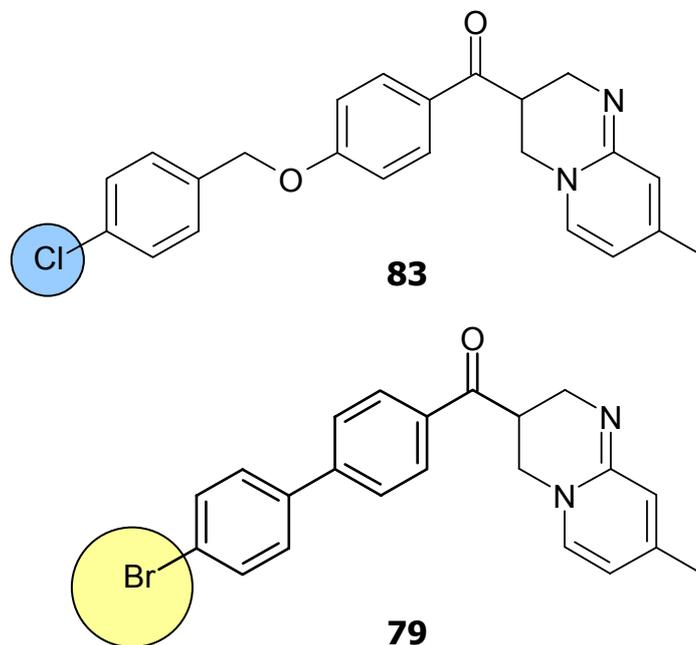


**Abb. 4.4; Zyklisierungsreaktion mit Picolin.**

Die Testergebnisse der Mannichbasen und der Mannichbasenvariationen zeigen, dass der Abstand zwischen Carbonylfunktion in 1-Position und Aminkomponente idealerweise eine C2-Kette ist. Hierbei bleibt zu untersuchen, ob der Abstand zwischen Carbonylgruppe und Bromrest auch ein Biphenylring sein muß.

Bei den Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen führte die Verlängerung der Seitenkette durch Einführung eines Methylenoxy-Spacers nicht wie bei den Mannichbasen zum

Wirkungsverlust. Das Brombiphenyl-Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin **79** ist in der Wirkung mit den Benzyloxyphenyl-Verbindungen **83** und **82** vergleichbar. Allerdings zeigt die Chlorverbindung (**83**) bessere Wirkung als die Brombenzyloxyphenylverbindungen (**82**). Dies könnte mit dem idealen Abstand, also der Länge der Bindungstasche, korrelieren, da der Atomradius des Broms mit ca. 114 Å größer als der des Chlors mit ca. 99 Å ist (Abb. 4.5). Somit kann die Verbindung **83** sich aufgrund der Kettenverlängerung durch die Methylenoxy-Gruppe besser in die Bindungstasche Einlagerung als **82**.



**Abb. 4.2; Einfluss des Chlor-/Bromradius.**

Beim Vergleich der Testergebnisse zwischen Phenyl- und Biphenyl- und Naphtyl-Verbindungen fällt die bessere Wirkung der Substanzen mit größerem  $\pi$ -Elektronensystem auf. Es bleibt zu untersuchen, ob nicht auch eine Kette von konjugierten Doppelbindungen zu den gleichen Ergebnissen wie ein Phenyl- oder Biphenylrest führt.

## 5 EXPERIMENTELLER TEIL

---

### 5.1 Allgemeine Hinweise

Für die Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen wurden folgende Geräte verwendet bzw. Institutionen in Anspruch genommen:

#### **Elementaranalyse:**

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

#### **IR- Spektroskopie:**

Perkin-Elmer 16 PC FTIR

#### **NMR-Spektroskopie:**

Kernresonanzspektrometer Bruker ARX 300

<sup>1</sup>H-NMR: Messfrequenz: 300.13 MHz

<sup>13</sup>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, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett, bs = verbreitertes Singulett, J = Kopplungskonstante in Hz, Ar = Aromat.

Die Auswertung der Spektren 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)

Wolfram-Wendel, Temperatur der Ionenquelle: 250°C,

Quadrupol-Temperatur: 120°C;

Bruker Esquire-LC, Elektronensprayionisierung (ESI),

Direkteinlass als Methanol-Wasser-Lösung

#### **Hochauflösende Massenspektrometrie:**

Finnigan MAT 8230 MS, 70 eV (Institut für Organische Chemie der CAU Kiel)

**Schmelzpunkte:**

Schmelzpunktapparatur Büchi 510 und Mikroheiztisch Thermovar (Fa. Reichert). Die Angabe der Schmelzpunkte erfolgt unkorrigiert.

**Chemikalien:**

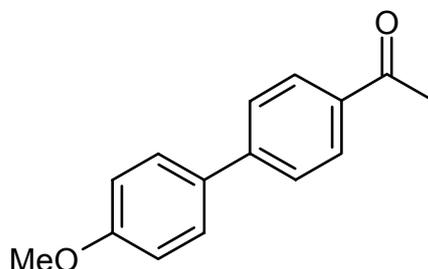
Alle verwendeten Reagenzien wurden von den Firmen Merck, Sigma-Aldrich, Fluka, Lancaster und Acros bezogen.

## 5.2 Synthese der 1-Arylketone

### Allgemeine Vorschrift für die Synthese der 1-Arylketone

Eine Lösung von 1.20 Äquivalenten Aluminiumchlorid (wasserfrei) wird in Dichlormethan gelöst. Unter Rühren werden 1.02 Äquivalente Acetylchlorid zugegeben. Unter Eiskühlung und starkem Rühren wird dann ein Äquivalent der Arylkomponente zugetropft. Der Ansatz wird weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Mischung auf Eis gegeben und wiederum unter starkem Rühren wenige Tropfen konzentrierte Salzsäure zugetropft. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase 3-mal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten Dichlormethanphasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird aus Cyclohexan/Ethylacetat umkristallisiert.

### 5.2.1 1-(4-Methoxybiphenyl-4-yl)ethanon (45a)



Synthese: Ausgangsverbindung: 4-Methoxybiphenyl  
Ausbeute: 61 %  
Schmelzpunkt: 161 °C  
Identität: Lit.: Arvela *et al.*, 2004

#### <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.00 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.8 Hz), 7.61 (2 d, 4H, Ar-H,  $J$  = 8.8 Hz,  $J$  = 8.4 Hz), 8.00 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.4 Hz).

**$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**

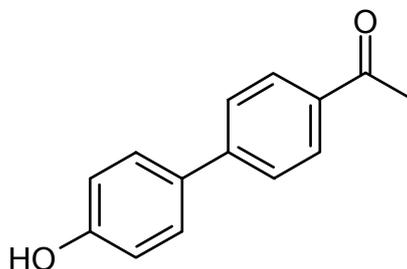
$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 114.5 ( $\text{C}3'/5'$ ), 126.6 ( $\text{C}3/5$ ), 128.4 ( $\text{C}2'/6'$ ), 129.0 ( $\text{C}2/6$ ), 132.3 ( $\text{C}1'$ ), 135.4 ( $\text{C}1$ ), 145.4 ( $\text{C}4$ ), 160.0 ( $\text{C}4'$ ), 197.7 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 227  $\text{M}^+$  (14), 226  $\text{M}$  (75), 212 (17), 211  $\text{M} - \text{CH}_3$  (100), 183 (17), 168 (19), 153 (5), 152 (11), 140 (15), 139 (21), 105 (6), 76 (4), 43 (13).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 2810 ( $\nu$ , C-H aliph.), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

**5.2.2 1-(4-Hydroxybiphenyl-4-yl)ethanon (45b)**

Synthese: 1-(4-Acetoxybiphenyl-4-yl)ethanon (**45f**) wird 2 Stunden in halbkonzentrierter Salzsäure unter Rückfluss erhitzt. Der Niederschlag wird nach dem Erkalten abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 87 %

Schmelzpunkt: 213 °C

Identität: Lit.: Boy *et al.*, 1994

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.88 (s, 1H, OH), 6.93 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.7 Hz), 7.53 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.6 Hz), 7.63 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.5 Hz), 8.01 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.5 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**

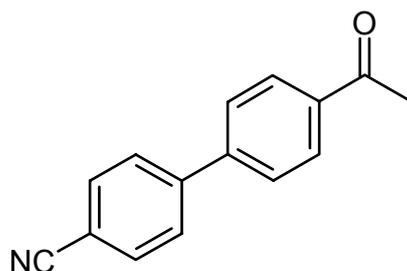
$\delta$ /ppm (TMS) = 26.7 (CH<sub>3</sub>), 115.9 (C3'/5'), 125.8 (C3/5), 128.1 (C2'/6'), 128.8 (C2/6), 129.4 (C1'), 134.6 (C1), 144.5 (C4), 158.0 (C4'), 197.2 (C=O).

**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 213 M<sup>+</sup> (11), 212 M (68), 198 (15), 197 (100), 169 (21), 168 (9), 141 (17), 140 (5), 139 (14), 115 (14), 98 (10), 84 (13), 63 (4), 43 (11), 32 (14), 28 (32).

**IR (KBr):**

$\nu$ /cm<sup>-1</sup> = 3400 ( $\nu$ , O-H), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1210 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

**5.2.3 1-(4-Cyanbiphenyl-4-yl)ethanon (45c)**

Synthese: Ausgangsverbindung: 4-Cyanbiphenyl

Ausbeute: 33 %

Schmelzpunkt: 107 °C

Identität: Lit.: Lan *et al.*, 2003

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.58 - 7.78 (m, 6H, Ar-H), 8.07 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.4 Hz).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**

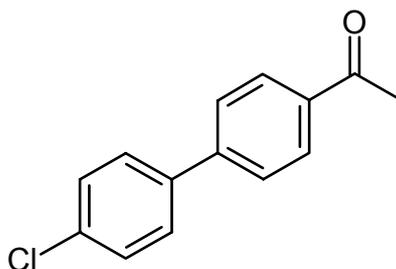
$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 110.9 ( $\text{C}4'$ ), 118.7 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 127.5 ( $\text{C}3/5$ ), 127.9 ( $\text{C}2'/6'$ ), 128.9 ( $\text{C}2/6$ ), 132.9 ( $\text{C}3'/5'$ ), 136.6 ( $\text{C}1$ ), 142.4 ( $\text{C}4$ ), 143.3 ( $\text{C}1'$ ), 197.5 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 222  $\text{M}^+$  (5),  $\text{M}$  221 (31), 207 (16), 206 (100), 178 (34), 177 (21), 152 (11), 151 (34), 150 (10), 125 (4), 103 (6), 89 (8), 63 (6), 51 (9), 50 (7), 43 (28).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 2185 ( $\nu$ ,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1680 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1600 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

**5.2.4 1-(4-Chlorbiphenyl-4-yl)ethanon (45d)**

Synthese: Ausgangsverbindung: 4-Chlorbiphenyl  
Ausbeute: 56 %  
Schmelzpunkt: 134 °C  
Identität: Lit.: Idoux *et al.*, 1979

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**

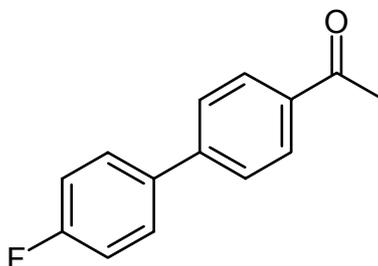
$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.35 - 7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.53 - 7.66 (m, 4H, Ar-H), 8.03 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz).

**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 232 M+2 (5), 231 M+1 (1), 216 (6), 171 (13), 170 (100), 169 (57), 154 (8), 153 (9), 152 (24), 151 (8), 142 (9), 141 (63), 139 (8), 115 (43), 91 (6), 77 (6), 63 (7), 51 (6).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3056 ( $\nu$ , C-H), 1600 ( $\nu$ , C=O), 1500, 1480 ( $\nu$ , C=C), 1150 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat), 700 ( $\nu$ , C-Cl).

**5.2.5 1-(4-Fluorbiphenyl-4-yl)ethanon (45e)**

Synthese: Ausgangsverbindung: 4-Fluorbiphenyl

Ausbeute: 56 %

Schmelzpunkt: 107 °C

Identität: Lit.: Li und Liu, 2004

 **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.63 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.07 - 7.19 (m, 2H, Ar-H), 7.55 - 7.64 (m, 4H, Ar-H), 8.02 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.5$  Hz).

**$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**

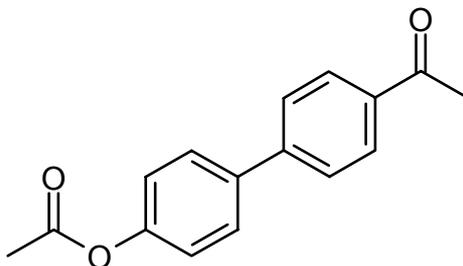
$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 115.9, 127.1, 128.9, 129.0, 135.9, 136.0, 144.7, 161.4, 164.7, 197.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 215  $\text{M}^+$  (10), 214 (59), 200 (16), 199 (100), 172 (6), 171 (46), 170 (51), 169 (9), 151 (7), 99 (5), 85 (12), 75 (6), 43 (14).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 1680 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 1220 ( $\nu$ ,  $\text{C}-\text{F}$ ), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

**5.2.6 1-(4'-Acetoxybiphenyl-4-yl)ethanon (45f)**

Synthese: Ausgangsverbindung: 4-Hydroxybiphenyl

Ausbeute: 25 %

Schmelzpunkt: 130 °C

Identität: Lit.: Witiak *et al.*, 1975

 **$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  der Acetoxygruppe), 2.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.20 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.7$  Hz), 7.61 - 7.67 (m, 4H, Ar-H), 8.03 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.5$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 20.8 ( $\text{CH}_3$  der Acetoxygruppe), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ), 122.4 ( $\text{C}3'/5'$ ), 126.8 ( $\text{C}3/5$ ), 128.1 ( $\text{C}2'/6'$ ), 128.8 ( $\text{C}2/6$ ), 135.6 ( $\text{C}1'$ ), 136.4 ( $\text{C}1$ ), 143.6 ( $\text{C}4$ ), 150.7 ( $\text{C}4'$ ), 169.1 ( $\text{C}=\text{O}$  der Acetoxygruppe), 197.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 255  $\text{M}^+$  (2), 254 M (12), 213 (14), 213 (14), 212 (80), 198 (15), 197 (100), 169 (11), 141 (11), 140 (7), 139 (17), 115 (10), 63 (5), 43 (42).

**IR (KBr):**

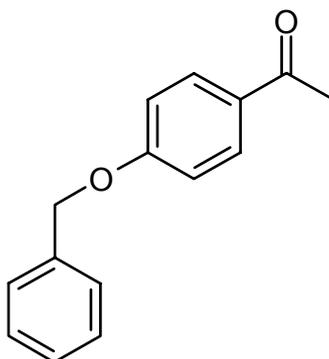
$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 1750 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{O}$ , Ester), 1680 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 1210 ( $\nu$ ,  $\text{C}-\text{O}$ ), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

## 5.3 Synthese der 1-(4-Benzyloxyphenyl)ethanone

### Allgemeine Vorschrift für die Synthese der 1-(4-Benzyloxyphenyl)ethanone:

Eine Lösung aus einem Äquivalent 4-Hydroxyacetophenon und einem Äquivalent Kaliumcarbonat in DMF wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Benzylchloridderivat zugetropft und erneut bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 Tagen wird der Ansatz auf Eiswasser gegossen und eine halbe Stunde auf dem Magnetrührer gerührt. Dabei entsteht ein Niederschlag, der abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert wird.

### 5.3.1 1-(4-Benzyloxyphenyl)ethanon (47a)



Synthese: Ausgangsverbindungen: Hydroxyacetophenon, Benzylchlorid  
Ausbeute: 80 %  
Schmelzpunkt: 92 °C  
Identität: Lit.: Baggaley *et al.*, 1977

#### <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.04 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.8 Hz), 7.29 - 7.63 (m, 5H, Ar-H), 7.91 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.8 Hz).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**

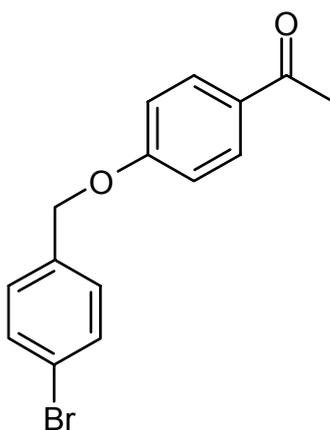
$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 26.3 (CH<sub>3</sub>), 70.2 (CH<sub>2</sub>), 114.6 (C3/5), 127.6 (C2'/6'), 128.2 (C4'), 128.5 (C1), 128.7 (C3'/5'), 130.6 (C2/6), 136.2 (C1'), 162.3 (C4), 196.7 (C=O).

**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 227 M+ (2), 226 (11), 92 (11), 91 (100), 65 (14), 43 (4).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1200 ( $\nu$ , C-O-C), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

**5.3.2 1-[4-(4-Brombenzyloxy)phenyl]ethanon (47b)**

Synthese: Ausgangsverbindungen: Hydroxyacetophenon, 4-Brombenzylchlorid

Ausbeute: 76 %

Schmelzpunkt: 105 °C

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>Br

(305.17)

ber.: C: 59.04 H: 4.29

gef.: C: 59.02 H: 4.49

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.08 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.98 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.9$  Hz), 7.30 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.3$  Hz), 7.52 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz), 7.94 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.9$  Hz).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**

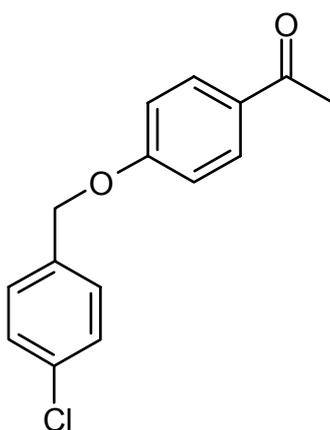
$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 69.4 ( $\text{CH}_2$ ), 114.5 ( $\text{C}_{3/5}$ ), 122.2 ( $\text{C}_{4'}$ ), 129.0 ( $\text{C}_1$ ), 130.6 ( $\text{C}_{2'}/\text{C}_{6'}$ ), 130.8 ( $\text{C}_{2/6}$ ), 131.8 ( $\text{C}_{3'}/\text{C}_{5'}$ ), 135.2 ( $\text{C}_{1'}$ ), 162.3 ( $\text{C}_4$ ), 196.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 306  $M+2$  (7), 305 (1), 304  $M$  (7), 172 (9), 171 (100), 169 (99), 90 (31), 89 (21), 63 (12), 43, (11).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 1680 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 1150 ( $\nu$ ,  $\text{C}-\text{O}$ ), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat), 680 ( $\nu$ ,  $\text{C}-\text{Br}$ ).

**5.3.3 1-[4-(4-Chlorbenzyloxy)phenyl]ethanon (47c)**

Synthese: Ausgangsverbindungen: Hydroxyacetophenon, 4-Chlorbenzylchlorid

Ausbeute: 78 %  
Schmelzpunkt: 98 °C  
Identität: Lit.: Kawamatsu *et al.*, 1981

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 2.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.98 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.9$  Hz), 7.36 (s, 4H, Ar-H), 7.93 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.9$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 26.3 (CH<sub>3</sub>), 68.6 (CH<sub>2</sub>), 114.6 (C3/5), 128.4 (C2'/6'), 129.5 (C3'/5'), 130.1 (C1), 130.4 (C2/6), 132.5 (C4'), 135.5 (C1'), 161.9 (C4), 196.2 (C=O).

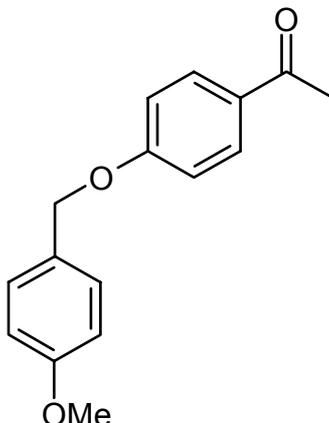
**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 260 M (4), 227 (40), 126 (10), 125 4-Chlorbenzyl (100), 89 (11), 63 (5), 43 (4).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1150 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.3.4 1-[4-(4-Methoxybenzyloxy)phenyl]ethanon (47d)



Synthese: Ausgangsverbindungen: Hydroxyacetophenon, 4-Methoxybenzylchlorid  
 Ausbeute: 88 %  
 Schmelzpunkt: 134 °C  
 Identität: Lit.: Rudinger-Adler und Buechi, 1979

#### <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.92 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.6 Hz), 6.99 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.8 Hz), 7.35 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.6 Hz), 7.93 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.8 Hz).

#### <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):

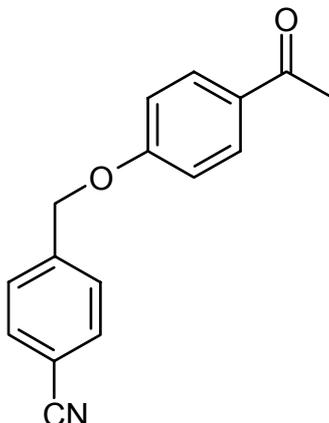
( $\delta$ /ppm (TMS) = 26.3 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 70.0 (CH<sub>2</sub>), 114.1 (C3/5), 114.6 (C3'/5'), 128.2 (C1), 129.3 (C2'/6'), 130.5 (C2/6), 159.7 (C4'), 162.7 (C4), 196.7 (C=O).

#### MS (EI):

$m/z$  (%) = 122 (11), 121 (100), 78 (5), 77 (6), 32 (6), 28 (18).

#### IR (KBr):

$\nu$ /cm<sup>-1</sup> = 2820 ( $\nu$ , C-H aliph.), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1150 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

**5.3.5 1-[4-(4-Cyanbenzyloxy)phenyl]ethanon (47e)**

Synthese: Ausgangsverbindungen: Hydroxyacetophenon, 4-Cyanbenzylchlorid

Ausbeute: 81 %

Schmelzpunkt: 120 °C

$C_{16}H_{13}NO_2$  (251.28) ber.: C: 76.48 H: 5.21 N: 5.57  
gef.: C: 76.16 H: 5.48 N: 5.65

 **$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):**

$\delta/ppm$  (TMS) = 2.55 (s, 3H,  $CH_3$ ), 5.20 (s, 2H,  $CH_2$ ), 6.99 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.8$  Hz), 7.42 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.1$  Hz), 7.69 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.2$  Hz), 7.95 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.8$  Hz).

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

$\delta/ppm$  (TMS) = 26.4 ( $CH_3$ ), 69.0 ( $CH_2$ ), 112.1 ( $C4'$ ), 114.5 ( $C3/5$ ), 118.5 ( $C\equiv N$ ), 127.6 ( $C2'/6'$ ), 130.7 ( $C2/6$ ), 131.1 ( $C1$ ), 132.5 ( $C3'/5'$ ), 141.6 ( $C1'$ ), 161.9 ( $C4$ ), 196.6 ( $C=O$ ).

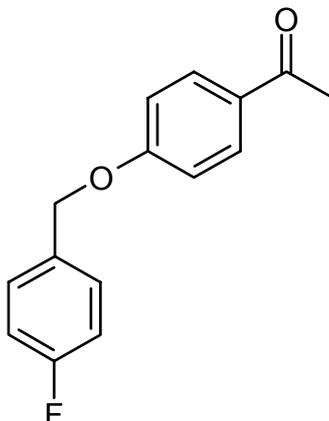
**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 251 M (12), 117 (10), 116 (100), 89 (16), 63 (6), 43 (7).

**IR (KBr):**

$\nu/cm^{-1}$  = 2200 ( $\nu$ ,  $C\equiv N$ ), 1680 ( $\nu$ ,  $C=O$ ), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ ,  $C=C$ ), 1150 ( $\nu$ ,  $C-O$ ), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.3.6 1-[4-(4-Fluorbenzyloxy)phenyl]ethanon (47f)



Synthese: Ausgangsverbindungen: Hydroxyacetophenon, 4-Fluorbenzylchlorid

Ausbeute: 86 %

Schmelzpunkt: 82 °C

Identität: Lit.: Rudinger-Adler und Buechi, 1979

#### **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 2.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.99 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.9 Hz), 7.08 (t, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.7 Hz), 7.38 - 7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.94 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.9 Hz).

#### **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 27.0 (CH<sub>3</sub>), 70.2 (CH<sub>2</sub>), 115.2, 116.3, 123.0, 130.1, 131.3, 132.7, 161.7, 163.1, 165.0, 197.4 (C=O).

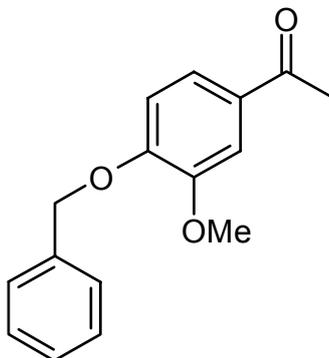
#### **MS (EI):**

$m/z$  (%) = 244 M (4), 110 (9), 109 (100), 83 (9), 63 (3), 43 (4).

#### **IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1250 ( $\nu$ , C-F), 1150 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.3.7 1-(4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl)ethanon (47g)



Synthese: Ausgangsverbindungen: 4-Hydroxy-3-methoxyacetophenon,  
Benzylchlorid  
Ausbeute: 71 %  
Schmelzpunkt: 89.8 °C  
Identität: Lit.: Baggaley *et al.*, 1977

#### <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.89 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 7.25 - 7.55 (m, 6H, Ar-H).

#### <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 26.2 (CH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 70.9 (CH<sub>2</sub>), 110.6 (C<sub>2</sub>), 112.2 (C<sub>5</sub>), 123.1 (C<sub>6</sub>), 127.2 (C<sub>2</sub>'/6'), 128.1 (C<sub>4</sub>'), 128.7 (C<sub>3</sub>'/5'), 130.8 (C<sub>1</sub>), 136.3 (C<sub>1</sub>'), 149.6 (C<sub>3</sub>), 152.5 (C<sub>4</sub>), 196.8 (C=O).

#### MS (EI):

*m/z* (%) = 256 M (7), 92 (9), 91 Benzyl (100), 65 (10), 43 (6).

#### IR (KBr):

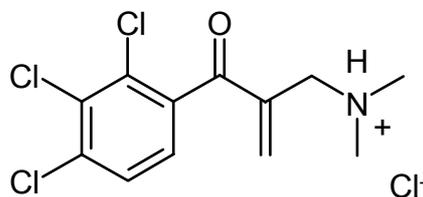
$\nu$ /cm<sup>-1</sup> = 2850 ( $\nu$ , C-H aliph.), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1200 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

## 5.4 Synthese der 1-Aryl-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-one

### Allgemeine Vorschrift für die Synthese der 1-Aryl-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-one:

Eine Lösung des Arylmethylketons und zwei Äquivalenten Dimethylmethyleneiminiumchlorid in DMF wird zwei Stunden unter starkem Rühren auf 130 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wird mit Aceton unter Erwärmen gelöst und anschließend unter Eiskühlung ½ Stunde gerührt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Ether/Aceton gewaschen und anschließend in Aceton/Ethanol umkristallisiert.

#### 5.4.1 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(2',3',4'-trichlorphenyl)-prop-2-en-1-on Hydrochlorid (54a)



Synthese:	Ausgangsverbindung: 2,3,4-Trichloracetophenon		
Ausbeute:	31 %		
Schmelzpunkt:	112 °C		
C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NOCl <sub>4</sub>	(329.05)	ber.: C: 43.80	H: 3.98 N: 4.26
		gef.: C: 43.93	H: 4.07 N: 4.25

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.79 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 4.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.30 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.89 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 7.58 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 7.82 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.3 Hz), 10.33 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

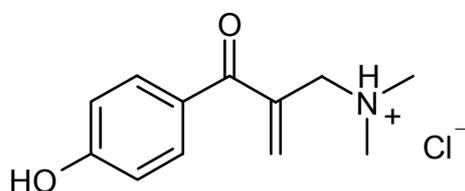
$\delta/\text{ppm (TMS)} = 42.3$  (2 x CH<sub>3</sub>), 53.7 (CH<sub>2</sub>), 127.5 (C5), 128.8 (C6), 129.8 (C2), 131.3 (C3), 134.8 (C1), 137.1 (=CH<sub>2</sub>), 137.1 (C4), 141.4 (C=CH<sub>2</sub>), 192.8 (C=O).

**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 292 M (3), 276 (10), 274 (10), 258 (5), 256 (8), 112 (10), 58 (100), 45 (18), 44 (40), 43 (10), 42 (30), 42 (6).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1} = 2780$  (ν, C-H aliph.), 1680 (ν, C=O), 1600, 1500, 1450 (ν, C=C), 1200 (ν, C-N), 750 (ν, C-Cl).

**5.4.2 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(4'-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (54b)**

Synthese: Ausgangsverbindung: 4-Hydroxyacetophenon  
Ausbeute: 17 %  
Schmelzpunkt: 174°C  
C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>Cl (241.72)

Der Nachweis der elementaren Zusammenhänge konnte aufgrund der gefundenen Masse, die der zur Messung notwendigen Referenz entspricht, nicht mit hochauflösender Massenspektrometrie erfolgen.

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 2.99$  (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 4.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.10 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.58 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.95 (d, 2H, Ar-H,  $J = 7.7$  Hz), 7.74 (d, 2H, Ar-H,  $J = 7.6$  Hz), 10.44 - 10.99 (bs, 2H, NH, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 42.1 (2 x CH<sub>3</sub>), 56.2 (CH<sub>2</sub>), 115.3 (C2/6), 126.5 (C1), 132.3 (C3/5), 134.2 (=CH<sub>2</sub>), 136.8 ( $\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$ ), 162.5 (C4), 193.6 (C=O).

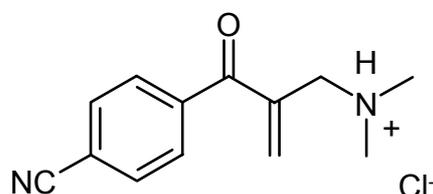
**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 205 M (14), 204 (12), 193 (8), 189 (10), 188 (71), 161 (11), 149 (8), 148 (28), 147 (7), 122 (6), 121 (100), 93 (24), 86 (15), 84 (40), 72 (10), 65 (28).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 2700 ( $\nu$ , C-H aliph.), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1200 ( $\nu$ , C-N), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.4.3 1-(4'-Cyanphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (54c)



Synthese: Ausgangsverbindung: 4-Cyanacetophenon

Ausbeute: 34 %

Schmelzpunkt: 121 °C

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OCl}$  (250.73) ber.: C: 62.28 H: 6.03 N: 11.17

gef.: C: 62.06 H: 6.43 N: 11.29

 **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.79 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 4.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.22 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.78 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 7.91 (d, 2H, Ar-H,  $J = 6.0$  Hz), 8.04 (d, 2H, Ar-H,  $J = 6.0$  Hz), 10.50 (bs, 1H, NH).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 42.4$  (2 x  $\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{CH}_2$ ), 114.7 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 118.1 ( $\text{C}_4$ ), 130.0 ( $\text{C}_{2/6}$ ), 132.5 ( $\text{C}_{3/5}$ ), 136.7 ( $=\text{CH}_2$ ), 138.6 ( $\text{C}_1$ ), 140.0 ( $\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$ ), 194.5 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

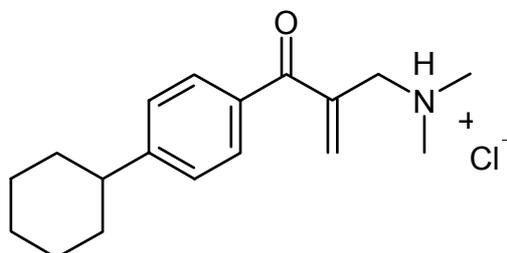
**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 214  $\text{M}^+$  (6), 213 (7), 197 (42), 130 (12), 112 (8), 102 (14), 75 (5), 58 (100), 45 (14), 44 (33), 43 (9), 42 (27), 41 (6).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1} = 2780$  ( $\nu$ , C-H aliph.), 2260 ( $\nu$ ,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1680 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1500, 1450 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 1200 ( $\nu$ , C-N), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

#### 5.4.4 1-[4'-(4"-Cyclohexyl)phenyl]-2-(dimethylamino)methyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (54d)



Synthese: Ausgangsverbindung: 4-Cyclohexylacetophenon

Ausbeute: 28 %

Schmelzpunkt: 188 °C

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NOCl}$	(307.86)	ber.:	C: 70.23	H: 8.51	N: 4.55
		gef.:	C: 64.89	H: 9.02	N: 6.03

Der Nachweis der elementaren Zusammenhänge erfolgte neben der Elementaranalyse noch durch hochauflösende Massenspektrometrie.

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 1.27 - 1.46 (m, 5H, Cyclohexan-H), 1.70 - 1.83 (m, 5H, Cyclohexan-H), 2.50 - 2.65 (m, 1H, Cyclohexan-H), 2.76 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.18 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.70 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 7.41 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.2$  Hz), 7.75 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.2$  Hz), 10.87 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 25.4 (Cyclohexan-C3/5), 26.1 (Cyclohexan-C2/6), 33.9 (Cyclohexan-C4), 41.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 43.70 (Cyclohexan-C1), 55.6 (CH<sub>2</sub>), 126.9 (C3'/5'), 129.9 (C2'/6'), 133.6 (C1'), 136.1 (=CH<sub>2</sub>), 136.9 (C4'), 153.1 (C=CH<sub>2</sub>), 194.8 (C=O).

**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 272 M (3), 271 (11), 270 (11), 255 (14), 154 (67), 188 (11), 187 (8), 172 (9), 145 (10), 84 (13), 77 (5), 58 (100), 55 (11), 45 (20), 44 (52), 43 (9), 42 (22), 41 (13).

**IR (KBr):**

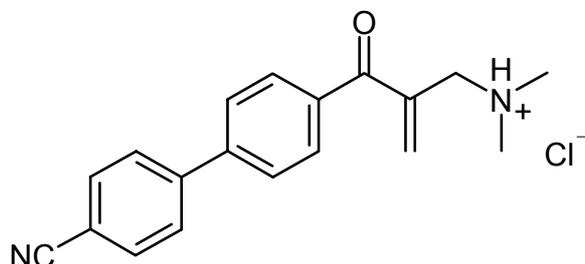
$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 2850 ( $\nu$ , C-H aliph.), 2780 ( $\nu$ , N-CH<sub>3</sub>), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1200 ( $\nu$ , C-N), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

**High resolution mass spectrum:**

calcd.:	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> NO	271.19360
found:	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> NO	271.19209

calcd.:	C <sub>17</sub> <sup>13</sup> C H <sub>25</sub> NO	272.19696
found:	C <sub>17</sub> <sup>13</sup> C H <sub>25</sub> NO	272.19673

### 5.4.5 1-[4'-(4"-Cyanophenyl)phenyl]-2-(dimethylamino-methyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (55a)



Synthese:	Ausgangsverbindung: 4-(4'-Cyanphenyl)acetophenon				
Ausbeute:	78 %				
Schmelzpunkt:	230 °C				
C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> OCl	(326.83)	ber.:	C: 69.83	H: 5.86	N: 8.57
		gef.:	C: 69.95	H: 6.05	N: 8.33

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.51 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 4.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.26 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.69 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 7.90 - 7.99 (m, 8H, Ar-H), 10.14 (bs, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

( $\delta$ /ppm (TMS) = 42.4 (2 x CH<sub>3</sub>), 55.9 (CH<sub>2</sub>), 110.9 (C4'), 118.6 (C≡N), 127.2 (C3/5), 127.9 (C2'/6'), 130.4 (C2/6), 133.0 (C3'/5'), 135.9 (C1), 137.0 (C1', =CH<sub>2</sub>), 142.3 (C4), 143.2 (C=CH<sub>2</sub>), 194.9 (C=O).

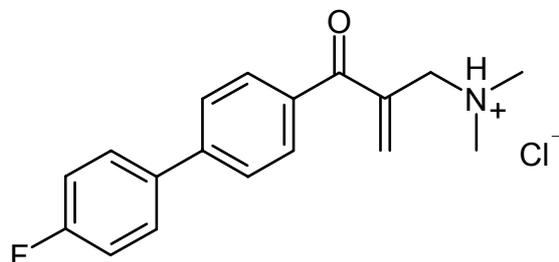
#### MS (EI):

$m/z$  (%) = 290 M (9), 289 (11), 274 (15), 273 (65), 206 (15), 178 (7), 177 (7), 151 (11), 84 (11), 58 (100), 44 (22), 42 (21).

#### IR (KBr):

$\nu$ /cm<sup>-1</sup> = 2850 ( $\nu$ , C-H aliph.), 2780 ( $\nu$ , N-CH<sub>3</sub>), 2200 ( $\nu$ , C≡N), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1280 ( $\nu$ , C-N), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.4.6 2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-fluorphenyl)-phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid (55c)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-(4-Fluorbiphenyl-4-yl)ethanon

Ausbeute: 41 %

Schmelzpunkt: 207 °C

C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NOCIF	(319.81)	ber.:	C: 67.60	H: 5.99	N: 4.38
		gef.:	C: 67.47	H: 6.26	N: 4.43

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.80 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 4.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.25 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.72 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 7.32 - 7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.82 - 7.91 (m, 6H, Ar-H), 10.66 (bs, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 42.2 (2 x CH<sub>3</sub>), 55.6 (CH<sub>2</sub>), 115.9, 126.7, 129.1, 130.4, 134.7, 135.2, 136.6, 137.0, 143.3, 160.8, 164.0, 194.8 (C=O).

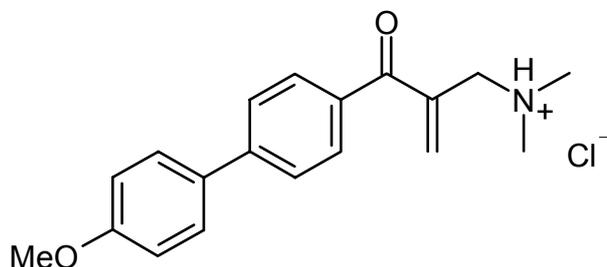
#### MS (EI):

$m/z$  (%) = 284 M<sup>+</sup> (4), 283 M (16), 282 (15), 267 (19), 266 (86), 251 (6), 239 (8), 225 (5), 199 (18), 185 (6), 171 (13), 170 (24), 112 (10), 84 (11), 58 (100), 57 (6), 44 (24), 43 (6), 41 (5).

#### IR (KBr):

$\nu$ /cm<sup>-1</sup> = 2850 ( $\nu$ , C-H), 2780 ( $\nu$ , N-CH<sub>3</sub>), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1310 ( $\nu$ , C-F), 1200 ( $\nu$ , C-N), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.4.7 2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-methoxyphenyl)phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid (55d)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-(4-Methoxybiphenyl-4-yl)ethanon

Ausbeute: 43 %

Schmelzpunkt: 182 °C

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>Cl (331.84) ber.: C: 68.77 H: 6.68 N: 4.22  
gef.: C: 69.13 H: 7.05 N: 4.47

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.79 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.24 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.73 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 7.08 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 7.73 (d, 2H, Ar-H, *J* = 9.2 Hz), 7.80 - 7.89 (2d, 4H, Ar-H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 9.4 Hz), 10.76 (bs, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 42.2 (2 x CH<sub>3</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 55.7 (CH<sub>2</sub>), 114.6 (C3'/5'), 126.0 (C3/5), 128.2 (C2'/6'), 130.4 (C2/6), 130.9 (C1'), 133.9 (C1), 136.2 (=CH<sub>2</sub>), 136.9 (C4), 144.1 (C=CH<sub>2</sub>), 159.7 (C4'), 194.7 (C=O).

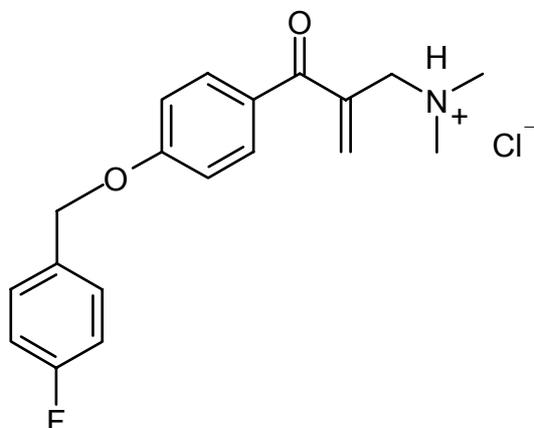
#### MS (EI):

*m/z* (%) = 296 M<sup>+</sup> (4), 295 (18), 279 (17), 278 (74), 263 (5), 251 (6), 237 (4), 211 (15), 168 (8), 152 (6), 140 (9), 139 (13), 112 (7), 84 (11), 58 (100), 44 (24), 43 (7), 42 (23).

#### IR (KBr):

$\nu$ /cm<sup>-1</sup> = 2850 (ν, C-H aliph.), 2780 (ν, CH<sub>3</sub>), 1680 (ν, C=O), 1600, 1500, 1450 (ν, C=C), 1250 (ν, C-F), 1200 (ν, C-N), 810 (δ, 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.4.8 2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-fluorbenzyloxy)-phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid (56a)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-[4-(4-Fluorbenzyloxy)phenyl]ethanon

Ausbeute: 65 %

Schmelzpunkt: 163 °C

C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> ClF	(349.83)	ber.:	C: 65.23	H: 6.05	N: 4.00
		gef.:	C: 65.04	H: 6.49	N: 4.02

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.76 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.22 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>), 6.13 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.57 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 7.15 - 7.27 (m, 4H, Ar-H), 7.50 - 7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.83 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 10.22 (bs, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 42.1 (2 x CH<sub>3</sub>), 55.9 (CH<sub>2</sub>), 68.8 (-O-CH<sub>2</sub>), 114.7, 115.2, 128.5, 130.1, 132.1, 132.6, 135.0, 136.9, 160.2, 162.2, 163.4, 193.8 (C=O).

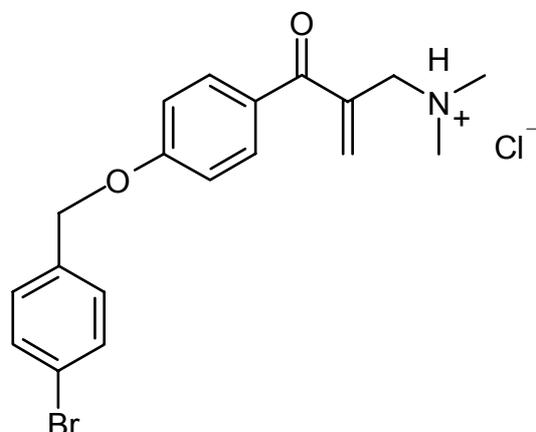
#### MS (EI):

*m/z* (%) = 313 M<sup>+</sup> (8), 297 (13), 296 (61), 204 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(4'-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-on (15), 187 (18), 161 (13), 110 (9), 109 (94), 84 (8), 83 (14), 58 (100), 57 (8), 44 (29), 42 (22).

#### IR (KBr):

$\nu$ /cm<sup>-1</sup> = 2700 ( $\nu$ , C-H aliph.), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1310 ( $\nu$ , C-F), 1250 ( $\nu$ , C-N), 1150 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.4.9 1-[4'-(4"-Brombenzyloxy)phenyl]-2-(dimethylamino-methyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (56b)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-[4-(4-Brombenzyloxy)phenyl]ethanon

Ausbeute: 57 %

Schmelzpunkt: 93 °C

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>BrCl (410.74) ber.: C: 55.56 H: 5.15 N: 3.41

gef.: C: 55.52 H: 5.32 N: 3.12

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.75 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 4.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.22 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>), 6.12 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.65 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 7.16 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 7.44 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.2 Hz), 7.61 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.3 Hz), 7.83 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.6 Hz), 10.81 (bs, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 42.5 (2 x CH<sub>3</sub>), 56.7 (CH<sub>2</sub>), 68.7 (-O-CH<sub>2</sub>), 114.7 (C3/5), 121.1 (C4'), 128.6 (C1), 129.9 (C2'/6'), 131.4 (C2/6), 132.0 (C3'/5'), 133.9 (C1'), 135.9 (=CH<sub>2</sub>), 137.8 (C=CH<sub>2</sub>), 162.1 (C4), 194.0 (C=O).

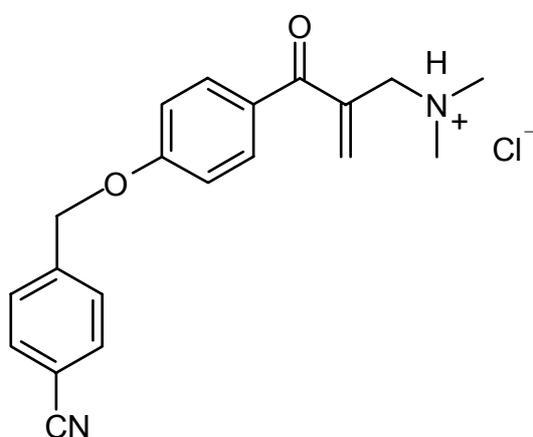
#### MS (EI):

*m/z* (%) = 374 M (4), 358 (25), 356 (24), 204 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(4'-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-on (16), 187 (12), 171 (27), 169 (26), 161 (11), 90 (19), 89 (13), 58 (89), 45 (50), 44 (100), 43 (17), 42 (37).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 2700 ( $\nu$ , C-H aliph.), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1250 ( $\nu$ , C-N), 1150 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat), 680 ( $\nu$ , C-Br).

### 5.4.10 1-[4'-(4"-Cyanbenzyloxy)phenyl]-2-(dimethylamino)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (56c)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-[4-(4-Cyanbenzyloxy)phenyl]ethanon

Ausbeute: 53 %

Schmelzpunkt: 188 °C

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$	(356.85)	ber.:	C: 67.32	H: 5.93	N: 7.85
		gef.:	C: 66.92	H: 6.16	N: 7.83

 **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.75 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 4.06 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.36 (s, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2$ ), 6.12 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 6.62 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 7.18 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.79$  Hz), 7.67 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.2$  Hz), 7.83 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.8$  Hz), 7.89 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.2$  Hz), 10.60 (bs, 1H, NH).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 42.2 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 55.9 ( $\text{CH}_2$ ), 68.6 ( $-\text{O}-\text{CH}_2$ ), 110.7 ( $\text{C}4'$ ), 114.7 ( $\text{C}3/5$ ), 118.7 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 128.1 ( $\text{C}2'/6'$ ), 128.8 ( $\text{C}1$ ), 132.1 ( $\text{C}2/6$ ), 132.5 ( $\text{C}3'/5'$ ), 135.2 ( $\text{C}1'$ ), 136.9 ( $=\text{CH}_2$ ), 142.2 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 161.9 ( $\text{C}4$ ), 193.8 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

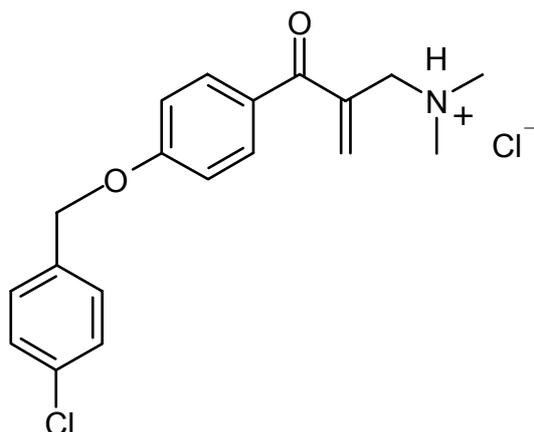
**MS (EI):**

**m/z (%)** = 320 M+ (7), 303 (58), 204 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(4'-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-on (20), 187 (36), 161 (13), 116 (50), 89 (15), 58 (100), 44 (29), 42 (26).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 2780 ( $\nu$ , C-H aliph.), 2200 ( $\nu$ , C $\equiv$ N), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1280 ( $\nu$ , C-N), 1100 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.4.11 1-[4'-(4"-Chlorbenzyloxy)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (56d)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-[4-(4-Chlorbenzyloxy)phenyl]ethanon

Ausbeute: 67 %

Schmelzpunkt: 170 °C

C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(366.29)	ber.:	C: 62.30	H: 5.78	N: 3.82
		gef.:	C: 62.32	H: 6.03	N: 3.77

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.76 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.24 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>), 6.12 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.58 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 7.17 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 7.45 - 7.53 (m, 4H, Ar-H), 7.83 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 10.32 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 42.2 (2 \times \text{CH}_3), 56.0 (\text{CH}_2), 68.7 (-\text{O}-\text{CH}_2), 114.7 (\text{C}3/5), 128.5 (\text{C}2'/6'), 128.5 (\text{C}3'/5'), 129.6 (\text{C}2/6), 132.1 (\text{C}1), 132.6 (\text{C}4'), 135.1 (=CH_2), 135.4 (\underline{\text{C}}=CH_2), 136.9 (\text{C}1'), 162.1 (\text{C}4), 193.8 (\text{C}=\text{O}).$

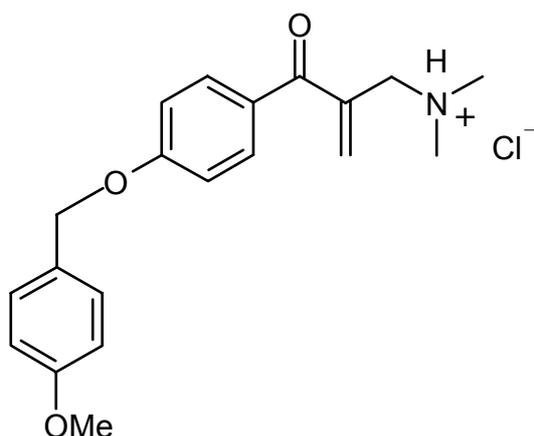
**MS (EI):**

$m/z (\%) = 331 \text{ M}+2 (2), 329 \text{ M}+ (4), 314 (17), 313 (11), 312 (48), 204 \text{ 2-Dimethyl-aminomethyl-1-(4'-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-on (19), 187 (24), 161 (15), 126 (33), 125 (99), 89 (14), 58 (100), 44 (28), 42 (22), 35 (23), 32 (30), 31 (14), 30 (12), 29 (10), 28 (70).}$

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1} = 2780 (\nu, \text{C-H aliph.}), 1680 (\nu, \text{C}=\text{O}), 1600, 1500, 1450 (\nu, \text{C}=\text{C}), 1250 (\nu, \text{C-N}), 1150 (\nu, \text{C-O-C}), 810 (\delta, 1,4\text{-disubstituierter Aromat}), 700 (\nu, \text{C-Cl}).$

#### 5.4.12 2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-methoxybenzyloxy)phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid (56e)



Synthese:	Ausgangsverbindung: 1-[4-(4-Methoxybenzyloxy)phenyl]ethanon			
Ausbeute:	48 %			
Schmelzpunkt:	183 °C			
$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Cl}$	(361.87)	ber.: C: 66.38	H: 6.68	N: 3.87
		gef.: C: 66.49	H: 6.98	N: 3.98

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 2.75 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.14 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>), 6.12 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.61 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.96 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.6$  Hz), 7.15 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.8$  Hz), 7.40 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.6$  Hz), 7.82 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.8$  Hz), 10.58 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 42.2 (2 x CH<sub>3</sub>), 55.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (CH<sub>2</sub>), 69.36 (-O-CH<sub>2</sub>), 113.8 (C3'/5'), 114.7 (C3/5), 128.18 (C1), 128.3 (C2'/6'), 129.6 (C2/6), 132.1 (C1'), 135.0 (C=CH<sub>2</sub>), 136.9 (=CH<sub>2</sub>), 159.11 (C4'), 162.40 (C4), 193.77 (C=O).

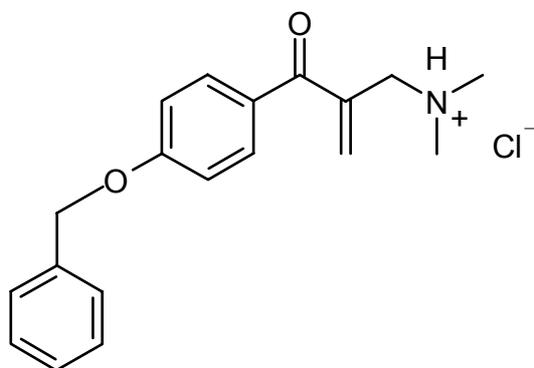
**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 325 M (5), 308 (10), 204 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(4'-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-on (7), 122 (10), 121 (100), 58 (30), 44 (8), 42 (8).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 2830 ( $\nu$ , O-CH<sub>3</sub>), 2780 ( $\nu$ , N-CH<sub>3</sub>), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1280 ( $\nu$ , C-N), 1150 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.4.13 1-(4'-Benzyloxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid (56f)



Synthese: Ausgangsverbindung: 4-Benzyloxyacetophenon

Ausbeute: 69 %

Schmelzpunkt: 178°C

C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> Cl	(331.84)	ber.:	C: 68.77	H: 6.68	N: 4.22
		gef.:	C: 68.77	H: 7.03	N: 4.41

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.76 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.23 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>), 6.13 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.60 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 7.17 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.9 Hz), 7.32 - 7.49 (m, 5H, Ar-H-Benzyl), 7.83 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.8 Hz), 10.51 (bs, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 42.1 (2 x CH<sub>3</sub>), 55.8 (CH<sub>2</sub>), 69.6 (-O-CH<sub>2</sub>), 114.70 (C3/5), 127.7 (C2'/6'), 128.0 (C4'), 128.5 (C3'/5'), 132.1 (C2/6 und C1'), 135.0 (C1), 136.4 (=CH<sub>2</sub>), 136.9 (C=CH<sub>2</sub>), 162.3 (C4), 193.8 (C=O).

#### MS (EI):

*m/z* (%) = 295 M<sup>+</sup> (15), 279 (18), 278 (78), 204 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(4'-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-on (19), 141 (17), 187 (20), 161 (18), 92 (12), 91 Benzyl (100), 65 (20), 58 (86), 44 (23), 42 (20).

#### IR (KBr):

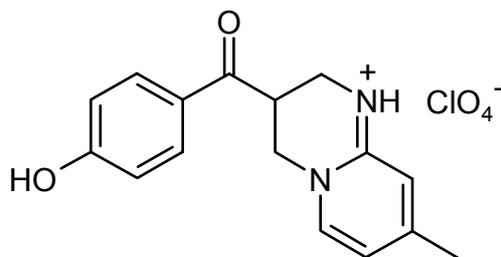
$\nu$ /cm<sup>-1</sup> = 2780 ( $\nu$ , C-H aliph), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1280 ( $\nu$ , C-N), 1100 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

## 5.5 Synthese der 3-Acyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]-pyrimidine

### Allgemeine Vorschrift für die Synthese der 3-Acyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidine:

Eine Lösung des 1-Aryl-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-ons und 1.2 Äquivalenten des 2-Aminopyridinderivates in Ethanol wird eine Stunde unter starkem Rühren unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wird mit Isopropanol unter Erwärmen gelöst und anschließend unter Eiskühlung ½ Stunde gerührt. Durch Zugabe weniger Tropfen konzentrierter Perchlorsäure entsteht ein Niederschlag, der abgesaugt wird. Das Produkt wird mit Hilfe der Flash-Chromatographie gereinigt. Als Fließmittel dient ein Dichlormethan/Methanolgemisch im Verhältnis 4:1. Anschließend wird das Produkt mehrfach aus Methanol umkristallisiert.

### 5.5.1 3,4-Dihydro-3-(4'-hydroxybenzoyl)- 8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (58)



Synthese: Ein Äquivalent 3-(4'-Benzyloxybenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat wird zusammen mit drei Äquivalenten Aluminiumchlorid und vier Äquivalenten Anisol in Dichlormethan gelöst und 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von wenigen Tropfen 1N HCl und Wasser wird die wässrige Phase mit Ethylacetat ausgeschüttelt und die vereinigte organische Phase mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet. Das

Lösungsmittel wird mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt und das Produkt aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute:	4 %				
Schmelzpunkt:	175 °C				
$C_{16}H_{17}N_2O_6Cl$	(368.77)	ber.:	C: 52.11	H: 4.65	N: 7.60
		gef.:	C: 53.54	H: 5.32	N: 8.18

Der Nachweis der elementaren Zusammenhänge konnte aufgrund der gefundenen Masse, die der zur Messung notwendigen Referenz entspricht, nicht mit hochauflösender Massenspektrometrie erfolgen.

### **$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz):**

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.49 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.70 - 3.74 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 4.30 - 4.35 (m, 2H, H<sub>2</sub>/4), 4.45 - 4.48 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 6.71 (d, 1H, H<sub>7</sub>,  $J = 6.06$  Hz), 6.80 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 6.91 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.01$  Hz), 7.89 - 7.95 (m, 3H, Ar-H und H<sub>6</sub>), 9,39 (bs, 1H, NH), 10.66 (s, 1H, OH) .

### **$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):**

$\delta$ /ppm (TMS) = 20.9 (CH<sub>3</sub>), 34.8 (C<sub>3</sub>), 40.1 (C<sub>2</sub>/4), 50.3 (C<sub>2</sub>/4), 112.5 (C<sub>7</sub>), 114.1 (C<sub>9</sub>), 115.6 (C<sub>3</sub>'/5'), 126.1 (C<sub>1</sub>'), 131.3 (C<sub>2</sub>'/6'), 138.7 (C<sub>6</sub>), 150.5 (C<sub>8</sub>), 153.0 (C<sub>9a</sub>), 163.0 (C<sub>4</sub>'), 195.8 (C=O).

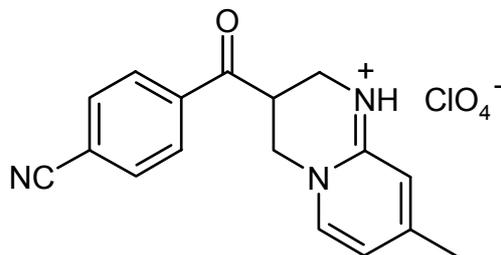
### **MS (EI):**

$m/z$  (%) = 268 (6), 148 (12), 147 (100), 121 (27), 93 (23), 92 (26), 80 (8), 66 (10), 65 (36), 44 (31), 41 (8).

### **IR (KBr):**

$\nu/cm^{-1}$  = 3500 ( $\nu$ , O-H), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1250 ( $\nu$ , C-N), 1150 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.5.2 3-(4'-Cyanbenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (59)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-(4'-Cyanphenyl)-2-(dimethylamino-  
methyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 38 %

Schmelzpunkt: 149 °C

C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl	(377.78)	ber.:	C: 54.05	H: 4.27	N: 11.12
		gef.:	C: 54.04	H: 4.32	N: 11.03

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.49 - 3.55 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.74 - 3.78 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 4.39 - 4.54 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 6.74 - 6.76 (m, 2H, H<sub>7</sub> und H<sub>9</sub>), 7.92 (d, 1H, Ar-H, H<sub>6</sub>, *J* = 6.9 Hz), 8.08 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 8.21 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 9.17 (bs, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 20.9 (CH<sub>3</sub>), 35.8 (C<sub>3</sub>), 40.20 (überlagert mit dem Signal des DMSO C<sub>2</sub>/4), 50.3 (C<sub>2</sub>/4), 112.6 (C<sub>7</sub>), 114.3 (C<sub>4</sub>'), 115.8 (C<sub>9</sub>), 118.0 (C≡N), 129.2 (C<sub>2</sub>'/6'), 133.0 (C<sub>3</sub>'/5'), 137.8 (C<sub>1</sub>'), 138.6 (C<sub>6</sub>), 150.5 (C<sub>8</sub>), 153.3 (C<sub>9a</sub>), 197.4 (C=O).

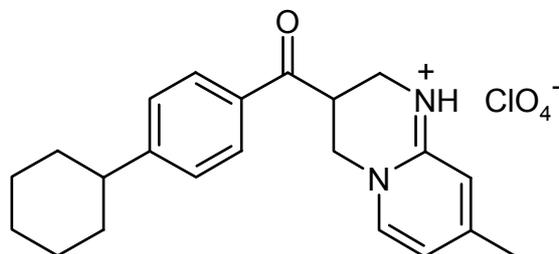
#### MS (EI):

*m/z* (%) = 277 (14), 276 (9), 148 (11), 147 (100), 130 (13), 121 (12), 102 (17), 93 (15), 92 (23), 80 (7), 66 (7), 65 (18), 44 (3), 41 (4).

#### IR (KBr):

$\nu$ /cm<sup>-1</sup> = 3300 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 2200 ( $\nu$ , C≡N), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1250 ( $\nu$ , C-N), 1150 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.5.3 3-(4'-Cyclohexylbenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (60)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-(4'-Cyclohexylphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 24 %

Schmelzpunkt: 189 °C

C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl	(434.92 )	ber.:	C: 60.76	H: 6.26	N: 6.44
		gef.:	C: 60.98	H: 6.35	N: 6.43

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 1.23 - 1.47 (m, 5H, Cyclohexan-H), 1.70 - 1.81 (m, 5H, Cyclohexan-H), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.50 - 2.62 (m, 1H, Cyclohexan-H), 3.50 - 3.55 (m, 1H, H2/4), 3.73 - 3.77 (m, 1H, H2/4), 4.36 - 4.54 (m, 3H, H2/4 und H3), 6.72 - 6.75 (m, 2H, H7 und H9), 7.41 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.2 Hz), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 6.7 Hz), 7.97 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8,2 Hz), 9.17 (bs, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 20.8 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (Cyclohexan-Ring), 26.1 (Cyclohexan-Ring), 33.37 (Cyclohexan-Ring), 35.2 (C3), 40.2 (überlagert mit dem Signal des DMSO, C2/4), 43.7 (Cyclohexan-Ring), 55.6 (C2/4), 112.5 (C7), 114.1 (C9), 127.29 (C3'/5'), 128.8 (C2'/6'), 132.4 (C1'), 138.6 (C6), 150.5 (C8), 153.1 (C4'), 154.2 (C9a), 197.3 (C=O).

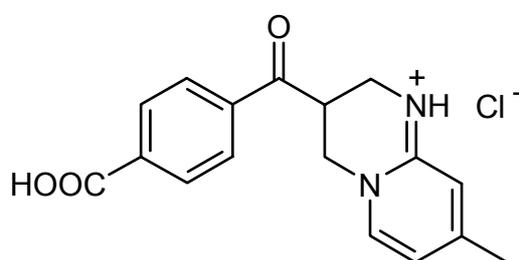
#### MS (EI):

*m/z* (%) = 334 (9), 333 (7), 148 (11), 148 (12), 147 (100), 121 (10), 108 (4), 93 (7), 92 (14), 65 (8), 55 (5), 44 (3), 41 (7).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3300 ( $\nu$ ,  $\text{NH}^+$ ), 2900 ( $\nu$ , C-H, aliphatisch), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1250 ( $\nu$ , C-N), 1150 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.5.4 3-(4'-Carboxybenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydrochlorid (61)



Synthese: 3-(4'-Cyanbenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat wird in halbkonzentrierter Salzsäure und mit wenigen Tropfen Ethanol zur Lösungsvermittlung unter Rückfluss drei Stunden erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt und der Rückstand mehrmals aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 62 %

Schmelzpunkt: 270 °C

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$	(332.79)	ber.:	C: 61.35	H: 5.15	N: 8.42
		gef.:	C: 60.98	H: 5.20	N: 8.30

 **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.55 (m, überlagert mit dem  $\text{H}_2\text{O}$ -Signal, H2/4), 3.74 - 3.79 (m, 1H, H2/4), 4.38 - 4.55 (m, 3H, H2/4 und H3), 6.73 (d, 1H, H7,  $J = 6.7$  Hz), 6.84 (s, 1H, H9), 7.93 (d, 1H, Ar-H, H6,  $J = 6.9$  Hz), 8.10 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz), 8.16 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz), 9.52 (bs, 1H, NH), 13.00 - 14.00 (bs, 1H, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 20.88 (CH<sub>3</sub>), 35.84 (C3), 40.20 (C2/4), 50.32 (C2/4), 112.52 (C7), 114.1 (C9), 128.8 (C2'/6'), 129.7 (C3'/5'), 135.2 (C4'), 137.6 (C1'), 138.6 (C6), 150.6 (C8), 152.9 (C9a), 166.4 (C=O, Carbonsäure), 197.8 (C=O).

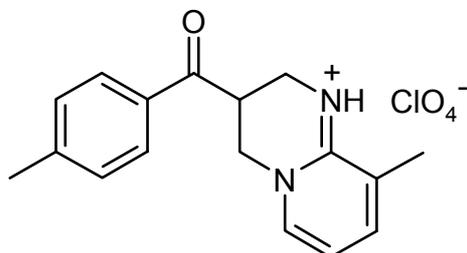
**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 296 (9), 295 (6), 148 (11), 147 (100), 121 (16), 108 (29), 93 (14), 92 (21), 81 (10), 80 (22), 66 (9), 65 (28), 53 (8), 44 (2), 41 (7).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3200 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 2900 ( $\nu$ , O-H), 1730 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1250 ( $\nu$ , C-N), 1150 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.5.5 3,4-Dihydro-9-methyl-3-(4'-methylbenzoyl)-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (62)



Synthese: Ausgangsverbindung: 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(4'-methylphenyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 31 %

Schmelzpunkt: 175 °C

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$	(366.80)	ber.:	C: 55.67	H: 5.22	N: 7.64
		gef.:	C: 55.70	H: 5.22	N: 7.65

 **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.55 - 3.62 (m, 1H, H2/4), 3.80 - 3.85 (m, 1H, H2/4), 4.39 - 4.63 (m, 3H, H2/4 und H3), 6.85 (t, 1H, H7,  $J = 6.9$  Hz), 7.41 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.0$  Hz), 7.73 (d, 1H, Ar-H,  $J = 7.0$  Hz), 7.96 - 8.00 (m, 3H, Ar-H), 8.56 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 16.5$  (C9-CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 35.2 (C3), 41.3 (überlagert vom DMSO-Signal, C2/4), 51.6 (C2/4), 111.9 (C7), 123.0 (C2'/6'), 128.8 (C3'/5'), 129.6 (C8), 132.1 (C1'), 137.5 (C9), 140.1 (C4'), 144.8 (C7), 150.1 (C9a), 197.3 (C=O).

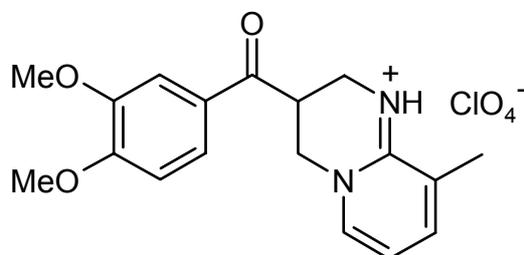
**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 266 (12), 265 (9), 148 (10), 147 (100), 121 (6), 119 (15), 108 (7), 93 (16), 92 (20), 91 (19), 65 (17).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3360$  ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 2200 ( $\nu$ , C≡N), 1674 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1570, 1475 ( $\nu$ , C=C), 1075 ( $\nu$ , =C-H), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.5.6 3,4-Dihydro-3-(3',4'-dimethoxybenzoyl)-9-methyl-2H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin Hydroperchlorat (63)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 21 %

Schmelzpunkt: 204 °C

C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> Cl	(412.83)	ber.:	C: 52.37	H: 5.13	N: 6.79
		gef.:	C: 52.02	H: 5.05	N: 6.62

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.55 - 3.60 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.79 - 3.83 (m, 4H, H<sub>2</sub>/4, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.43 - 4.63 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 6.85 (t, 1H, Ar-H,  $J = 6.9$  Hz), 7.13 (d, 1H, Ar-H,  $J = 8.5$  Hz), 7.51 (d, 1H, Ar-H,  $J = 1.9$  Hz), 7.73 (d, 1H, Ar-H,  $J = 7.0$  Hz), 7.80 (dd, 1H, Ar-H,  $J = 1.9$  Hz,  $J = 8.4$  Hz), 7.96 (d, 1H, Ar-H,  $J = 6.6$  Hz), 8.55 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 16.5 (C<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 34.7 (C<sub>3</sub>), 41.6 (C<sub>2</sub>/4), 51.1 (C<sub>2</sub>/4), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 110.7 (C<sub>7</sub>), 111.1 (C<sub>2</sub>'), 111.8 (C<sub>5</sub>'), 123.0 (C<sub>6</sub>'), 123.7 (C<sub>1</sub>'), 127.5 (C<sub>8</sub>), 137.4 (C<sub>9</sub>), 140.1 (C<sub>6</sub>), 148.9 (C<sub>3</sub>'), 150.1 (C<sub>4</sub>'), 153.9 (C<sub>9a</sub>), 196.1 (C=O).

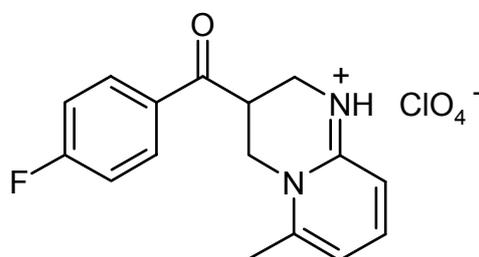
**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 312 (19), 311 (6), 165 (8), 147 (100), 121 (8), 109 (8), 93 (7), 92 (17), 79 (5), 65 (7).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3330 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 1650 ( $\nu$ , C=O), 1570, 1510, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1250 ( $\nu$ , C-N), 1110 ( $\nu$ , C-O), 760 ( $\delta$ , 1,3,4-trisubstituierter Aromat).

### 5.5.7 3-(4'-Fluorbenzoyl)-3,4-dihydro-6-methyl-2H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin Hydroperchlorat (64)



Synthese: Ausgangsverbindung: 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(4'-fluorphenyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 8 %

Schmelzpunkt: 149 °C

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>ClF (370.76) ber.: C: 51.83 H: 4.35 N: 7.56  
gef.: C: 51.75 H: 4.29 N: 7.50

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):**

δ/ppm (TMS) = 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.43 - 3.53 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.77 - 3.81 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 4.26 - 4.48 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 6.81 - 6.89 (2d, 2H, Ar-H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 8.8 Hz), 7.43 (t, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.71 (dd, 1H, Ar-H, *J* = 7.2 Hz, *J* = 8.9 Hz), 8.19 (dd, 2H, Ar-H, *J* = 5.5 Hz, *J* = 8.9 Hz), 9.31 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

δ/ppm (TMS) = 19.4 (C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 35.7 (C<sub>3</sub>), 40.2 (überlagert vom DMSO-Signal, C<sub>2</sub>/4), 46.7 (C<sub>2</sub>/4), 112.2, 113.0, 116.1, 131.4, 131.8, 140.6, 148.1, 152.0, 163.8, 167.2, 196.6 (C=O).

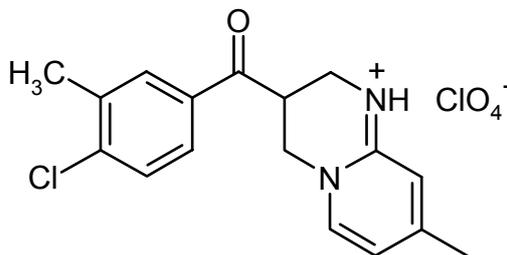
**MS (EI):**

*m/z* (%) = 270 (14), 269 (10), 148 (11), 147 (100), 123 (16), 121 (14), 95 (18), 93 (16), 92 (21), 65 (11).

**IR (KBr):**

ν/cm<sup>-1</sup> = 3300 (ν, NH<sup>+</sup>), 1680 (ν, C=O), 1600, 1500, 1440 (δ, C=C), 1222 (ν, C-F), 810 (δ, 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.5.8 3-(4'-Chlor-3'-methylbenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (65)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-(4'-Chlor-3'-methylphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 15 %

Schmelzpunkt: 112 °C

$C_{17}H_{18}N_2O_5Cl_2$	(401.25)	ber.:	C: 50.89	H: 4.52	N: 6.98
		gef.:	C: 50.60	H: 4.95	N: 7.25

#### $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.48 - 3.54 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.73 - 3.77 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 4.35 - 4.52 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 6.72 - 6.75 (m, 2H, Ar-H), 7.63 (d, 1H, Ar-H,  $J = 8.3$  Hz), 7.86 - 7.94 (m, 2H, Ar-H), 8.05 - 8.07 (m, 1H, Ar-H), 9.15 (bs, 1H, NH).

#### $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 19.5 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (C<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 35.5 (C<sub>3</sub>), 40.3 (überlagert vom DMSO-Signal, C<sub>2</sub>/4), 50.5 (C<sub>2</sub>/4), 112.5 (C<sub>7</sub>), 114.2 (C<sub>9</sub>), 127.8 (C<sub>6</sub>'), 129.5 (C<sub>5</sub>'), 131.3 (C<sub>2</sub>'), 133.3 (C<sub>1</sub>'), 136.5 (C<sub>3</sub>'), 138.6 (C<sub>4</sub>'), 139.2 (C<sub>6</sub>), 150.5 (C<sub>8</sub>), 153.3 (C<sub>9a</sub>), 197.2 (C=O).

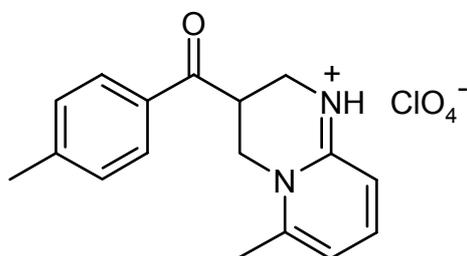
#### MS (EI):

$m/z$  (%) = 300 (13), 299 (7), 148 (10), 147 (100), 145 (5), 125 (9), 121 (11), 93 (9), 92 (16), 89 (9), 65 (10).

#### IR (KBr):

$\nu/cm^{-1}$  = 3250 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 1700 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1400 ( $\nu$ , C=C), 1250 ( $\nu$ , C-N), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat), 620 ( $\nu$ , C-Cl).

### 5.5.9 3,4-Dihydro-6-methyl-3-(4'-methylbenzoyl)-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (66)



Synthese: Ausgangsverbindung: 2-Dimethylaminomethyl-1-(4'-methylphenyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 25 %

Schmelzpunkt: 213 °C

$C_{17}H_{19}N_2O_5Cl$	(366.80)	ber.:	C: 55.67	H: 5.23	N: 7.64
		gef.:	C: 55.75	H: 5.19	N: 7.60

#### $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.40 - 3.51 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.75 - 3.88 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 4.31 - 4.46 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 6.80 - 6.88 (2d, 2H, Ar-H, H<sub>7</sub>,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 8.9$  Hz), 7.41 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.2$  Hz), 7.67 - 7.73 (m, 1H, Ar-H), 7.99 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.2$  Hz), 9.29 (bs, 1H, NH).

#### $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 19.4 (C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 35.6 (C<sub>3</sub>), 40.2 (überlagert vom DMSO-Signal, C<sub>2</sub>/4), 46.8 (C<sub>2</sub>/4), 112.2 (C<sub>7</sub>), 112.9 (C<sub>9</sub>), 128.8 (C<sub>2</sub>'/6'), 129.6 (C<sub>3</sub>'/5'), 132.1 (C<sub>8</sub>), 140.5 (C<sub>1</sub>'), 144.8 (C<sub>4</sub>'), 148.1 (C<sub>9a</sub>), 152.0 (C<sub>6</sub>), 197.4 (C=O).

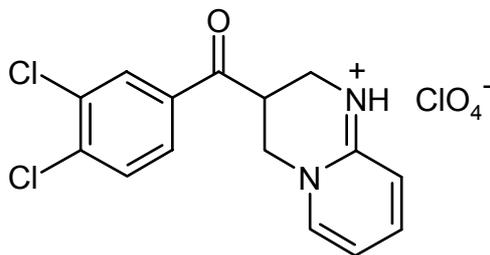
#### MS (EI):

$m/z$  (%) = 266 (13), 265 (12), 148 (11), 147 (100), 121 (13), 119 (13), 93 (11), 92 (20), 91 (19), 65 (17).

#### IR (KBr):

$\nu/cm^{-1}$  = 3308 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 1670 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1560, 1430 ( $\nu$ , C=C), 1064 ( $\delta$ , =C-H), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.5.10 3-(3',4'-Dichlorbenzoyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin Hydroperchlorat (67)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-(3',4'-Dichlorphenyl)-2-(dimethylamino)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 22 %

Schmelzpunkt: 185 °C

$C_{15}H_{13}N_2O_5Cl_3$	(407.64)	ber.:	C: 44.20	H: 3.21	N: 6.87
		gef.:	C: 44.31	H: 3.15	N: 6.81

#### $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 3.52 - 3.57 (m, 1H, H2/4), 3.75 - 3.80 (m, 1H, H2/4), 4.41 - 4.58 (m, 3H, H2/4 und H3), 6.87 (td, 1H, H7,  $J = 1.2$  Hz,  $J = 6.8$  Hz), 7.00 (d, 1H, H9,  $J = 8.7$  Hz), 7.78 - 7.85 (m, 1H, Ar-H), 7.88 (d, 1H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz), 7.99 - 8.03 (m, 2H, Ar-H), 8.32 (d, 1H, Ar-H,  $J = 2.0$  Hz), 9.34 (bs, 1H, NH).

#### $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 35.1 (C3), 40.2 (überlagert vom DMSO-Signal, C2/4), 50.8 (C2/4), 112.1 (C7), 114.4 (C9), 128.6 (C6'), 130.6 (C5'), 131.3 (C2'), 132.1 (C8), 134.9 (C3'), 136.9 (C1'), 139.5 (C4'), 141.2 (C6), 151.0 (C9a), 196.2 (C=O).

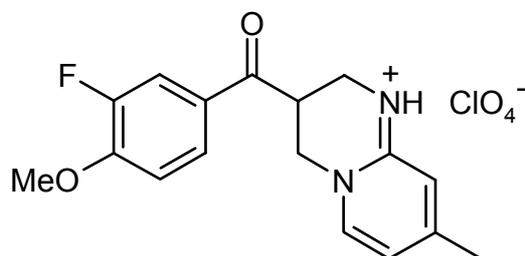
#### MS (EI):

$m/z$  (%) = 306 (7), 173 (8), 145 (11), 134 (8), 133 (100), 109 (6), 107 (16), 79 (12), 78 (26), 67 (5).

#### IR (KBr):

$\nu/cm^{-1}$  = 3300 ( $\nu$ ,  $NH^+$ ), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1250 ( $\nu$ , C-N), 678 ( $\nu$ , C-Cl).

### 5.5.11 3-(3'-Fluor-4'-methoxybenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (68)



Synthese: Ausgangsverbindung: 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(3'-fluor-4'-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 11 %

Schmelzpunkt: 143 °C

$C_{17}H_{18}N_2O_6Cl$	(400.79)	ber.:	C: 50.95	H: 4.53	N: 6.99
		gef.:	C: 51.08	H: 4.53	N: 6.98

#### $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.41 - 3.55 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.72 - 3.77 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.33 - 4.53 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 6.72 - 6.76 (m, 2H, Ar-H), 7.36 (t, 1H, Ar-H,  $J = 8.5$  Hz), 7.87 - 7.97 (m, 3H, Ar-H), 9.16 (bs, 1H, NH).

#### $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 20.9 (CH<sub>3</sub>), 35.1 (C<sub>3</sub>), 40.3 (überlagert vom DMSO-Signal, C<sub>2</sub>/4), 50.6 (C<sub>2</sub>/4), 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 112.5, 113.6, 114.2, 115.7, 116.0, 126.7, 126.7, 127.5, 127.6, 138.6, 149.6, 150.5, 152.0, 152.1, 152.8, 153.2, 195.7 (C=O).

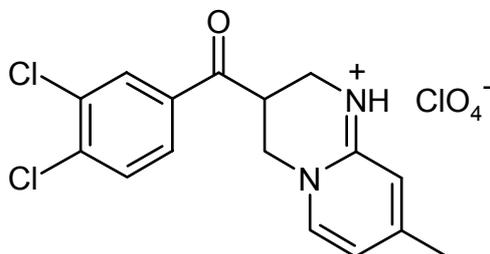
#### MS (EI):

$m/z$  (%) = 300 (13), 153 (13), 148 (11), 147 (100), 121 (13), 108 (6), 95 (7), 93 (12), 92 (19), 65 (10).

#### IR (KBr):

$\nu/cm^{-1}$  = 3350 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 2950 ( $\nu$ , C-H), 1670 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1520, 1440 ( $\nu$ , C=C), 1250 ( $\nu$ , C-N), 1228 ( $\nu$ , C-F).

### 5.5.12 3-(3',4'-Dichlorbenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (69)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-(3',4'-Dichlorphenyl)-2-(dimethylamino-prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 27 %

Schmelzpunkt: 180 °C

$C_{16}H_{15}N_2O_5Cl_3$	(421.66)	ber.:	C: 45.58	H: 3.59	N: 6.64
		gef.:	C: 45.97	H: 3.62	N: 6.47

#### $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.48 - 3.58 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.72 - 3.76 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 4.35 - 4.52 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 6.72 - 6.77 (m, 2H, Ar-H), 7.82 - 7.92 (m, 2H, Ar-H), 7.99 (dd, 1H, Ar-H, H<sub>3'</sub>,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 8.4$  Hz), 8.31 (d, 1H, Ar-H, H<sub>5'</sub>,  $J = 2.0$  Hz), 9.23 (s, 1H, NH).

#### $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 20.9 (C<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 35.6 (C<sub>3</sub>), 40.2 (überlagert vom DMSO-Signal, C<sub>2</sub>/4), 51.4 (C<sub>2</sub>/4), 112.5 (C<sub>7</sub>), 114.2 (C<sub>9</sub>), 128.6 (C<sub>6'</sub>), 130.6 (C<sub>5'</sub>), 131.3 (C<sub>2'</sub>), 132.1 (C<sub>3'</sub>), 134.9 (C<sub>1'</sub>), 136.9 (C<sub>4'</sub>), 138.6 (C<sub>6</sub>), 150.5 (C<sub>8</sub>), 153.2 (C<sub>9a</sub>), 196.3 (C=O).

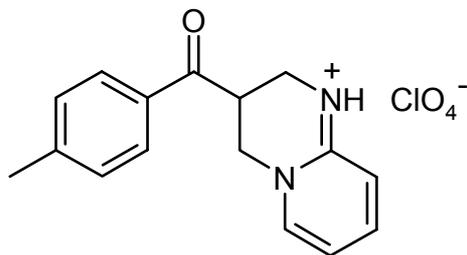
#### MS (EI):

$m/z$  (%) = 322 M+2 (5), 320 M (7), 175 (5), 148 (10), 147 (100), 145 (13), 121 (13), 93 (13), 92 (17).

#### IR (KBr):

$\nu/cm^{-1}$  = 3310 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1460 ( $\nu$ , C=C), 1270 ( $\nu$ , C-N), 676 ( $\nu$ , C-Cl).

### 5.5.13 3,4-Dihydro-3-(4'-methylbenzoyl)-2H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin Hydroperchlorat (70)



Synthese: Ausgangsverbindung: 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(4'-methylphenyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 18 %

Schmelzpunkt: 169 °C

C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl	(352.77)	ber.:	C: 54.48	H: 4.86	N: 7.94
		gef.:	C: 54.62	H: 5.23	N: 8.12

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.50 - 3.57 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.75 - 3.81 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 4.37 - 4.59 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 6.84 (td, 1H, Ar-H,  $J = 1.2$  Hz,  $J = 6.8$  Hz), 6.99 (d, 1H, Ar-H,  $J = 9.0$  Hz), 7.40 (d, 2H, Ar-H,  $J = 7.9$  Hz), 7.77 - 7.83 (m, 1H, Ar-H), 7.96 - 8.03 (2d, 3H, Ar-H,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 6.7$  Hz), 9.34 (bs, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 21.2 (CH<sub>3</sub>), 35.1 (C<sub>3</sub>), 40.2 (überlagert vom DMSO-Signal, C<sub>2</sub>/4), 51.1 (C<sub>2</sub>/4), 112.0 (C<sub>7</sub>), 114.4 (C<sub>9</sub>), 128.8 (C<sub>2</sub>'/6'), 129.6 (C<sub>3</sub>'/5'), 132.1 (C<sub>8</sub>), 139.5 (C<sub>1</sub>'), 141.2 (C<sub>4</sub>'), 144.8 (C<sub>6</sub>), 151.0 (C<sub>9a</sub>), 197.3 (C=O).

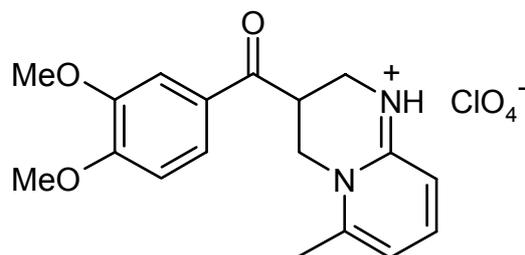
#### MS (EI):

$m/z$  (%) = 252 (18), 251 (13), 207 (5), 134 (10), 133 (100), 119 (15), 107 (18), 94 (5), 91 (23), 80 (6), 79 (17), 78 (21), 65 (9).

#### IR (KBr):

$\nu$ /cm<sup>-1</sup> = 3300 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1460 ( $\nu$ , C=C), 1250 ( $\nu$ , C-N), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.5.14 3,4-Dihydro-3-(3',4'-dimethoxybenzoyl)-6-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (71)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 18 %

Schmelzpunkt: 205 °C

C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> Cl	(412.83)	ber.:	C: 52.37	H: 5.13	N: 6.79
		gef.:	C: 52.28	H: 5.18	N: 6.73

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.46 - 3.52 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.75 - 3.79 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 4.29 - 4.45 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 6.77 - 6.89 (2d, 2H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 7.1 Hz), 7.13 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.5 Hz), 7.51 (d, 1H, Ar-H, *J* = 2.0 Hz), 7.67 - 7.73 (m, 1H, Ar-H), 7.82 (dd, 1H, Ar-H, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.5 Hz), 9.29 (s, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 19.4 (C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 35.1 (C<sub>3</sub>), 40.2 (überlagert vom DMSO-Signal, C<sub>2</sub>/4), 47.0 (C<sub>2</sub>/4), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 110.6 (C<sub>7</sub>), 111.1 (C<sub>2</sub>'), 112.2 (C<sub>5</sub>'), 112.9 (C<sub>6</sub>'), 123.7 (C<sub>9</sub>), 127.4 (C<sub>1</sub>'), 140.5 (C<sub>8</sub>), 148.1 (C<sub>3</sub>'), 148.9 (C<sub>4</sub>'), 152.0 (C<sub>9a</sub>), 153.9 (C<sub>6</sub>), 196.1 (C=O).

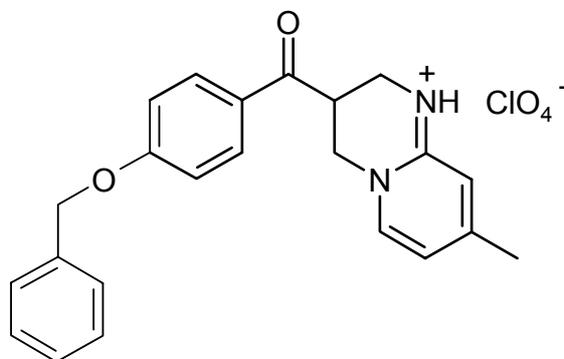
#### MS (EI):

*m/z* (%) = 312 (26), 311 (13), 220 (5), 165 (14), 148 (11), 147 (100), 145 (7), 121 (16), 109 (13), 94 (5), 93 (13), 92 (30), 81 (6), 79 (9), 77 (11), 65 (16).

#### IR (KBr):

$\nu$ /cm<sup>-1</sup> = 3340 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 1650 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1425 ( $\nu$ , C=C), 1250 ( $\nu$ , C-N), 1090 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,3,4-trisubstituierter Aromat).

### 5.5.15 3-(4'-Benzyloxybenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (72)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-(4'-Benzyloxyphenyl)-2-(dimethylamino-methyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 9 %

Schmelzpunkt: 139 °C

C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl	(458.90)	ber.:	C: 60.20	H: 5.05	N: 6.10
		gef.:	C: 60.19	H: 5.15	N: 6.17

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.32 - 3.54 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.72 - 3.77 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 4.35 - 4.39 (m, 2H, H<sub>2</sub>/4), 4.45 - 4.53 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 5.25 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>), 6.72 - 6.76 (m, 2H, Ar-H, H<sub>9</sub> und H<sub>7</sub>), 7.19 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.9 Hz), 7.33 - 7.49 (m, 5H, Ar-H, Benzyl), 7.91 (d, 1H, Ar-H, *J* = 6.8 Hz), 8.05 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.9 Hz), 9.15 (bs, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 20.8 (CH<sub>3</sub>), 34.9 (C<sub>3</sub>), 40.2 (C<sub>2</sub>/4), 50.7 (C<sub>2</sub>/4), 69.5 (CH<sub>2</sub>-O-), 112.5 (C<sub>7</sub>), 114.1 (C<sub>9</sub>), 115.0 (C<sub>3</sub>'/5'), 127.6 (C<sub>2</sub>"/6"), 127.7 (C<sub>4</sub>"'), 127.8 (C<sub>3</sub>"/5"), 128.4 (C<sub>2</sub>'/6'), 131.0 (C<sub>1</sub>"'), 136.3 (C<sub>1</sub>''), 138.6 (C<sub>6</sub>), 150.5 (C<sub>8</sub>), 153.1 (C<sub>9a</sub>), 162.8 (C<sub>4</sub>''), 196.0 (C=O).

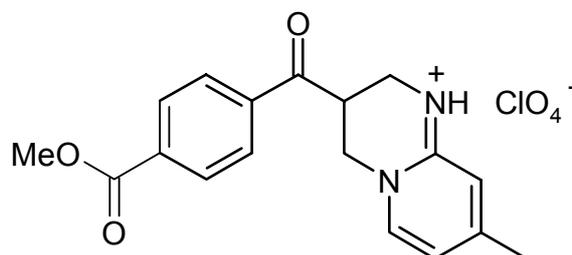
#### MS (EI):

*m/z* (%) = 358 M (8), 267 (13), 148 (12), 147 (100), 121 (16), 93 (11), 92 (20), 91 (43), 77 (6), 65 (21).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3300$  ( $\nu$ ,  $\text{NH}^+$ ), 1680 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 1380 ( $\nu$ ,  $\text{C}-\text{O}$ ), 1100 ( $\nu$ ,  $\text{C}-\text{O}$ ), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.5.16 3,4-Dihydro-3-(4-methoxycarbonylbenzoyl)-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (73)



Synthese: 1 g 3-(4'-Carboxybenzoyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydrochlorid wird in halbkonzentrierter Salzsäure (75 ml) und wenigen Tropfen Methanol zur Lösungsvermittlung unter Rückfluss drei Stunden erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt und der Rückstand mehrmals aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 73 %

Schmelzpunkt: 135 °C

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_7\text{Cl}$	(410.81)	ber.:	C: 52.63	H: 4.66	N: 6.82
		gef.:	C: 52.64	H: 4.68	N: 6.78

 **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.43 - 3.56 (m, 1H, H2/4), 3.66 - 3.79 (m, 1H, H2/4), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.38 - 4.54 (m, 3H, H2/4 und H3), 6.73 - 6.77 (m, 2H, H7 und H9), 7.92 (d, 1H, Ar-H, H6,  $J = 6.8$  Hz), 8.10 - 8.19 (m, 4H, Ar-H), 9.21 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 20.9 (\text{CH}_3), 35.9 (\text{C3}), 40.2 (\text{überlagert vom Signal des DMSO, C2/4}), 50.4 (\text{C2/4}), 52.6 (\text{OCH}_3), 112.6 (\text{C7}), 114.3 (\text{C9}), 129.0 (\text{C2}'/6'), 129.7 (\text{C3}'/5'), 133.9 (\text{C4}'), 137.9 (\text{C1}'), 138.7 (\text{C6}), 150.5 (\text{C8}), 153.3 (\text{C9a}), 165.5 (\text{C=O Methylester}), 197.8 (\text{C=O}).$

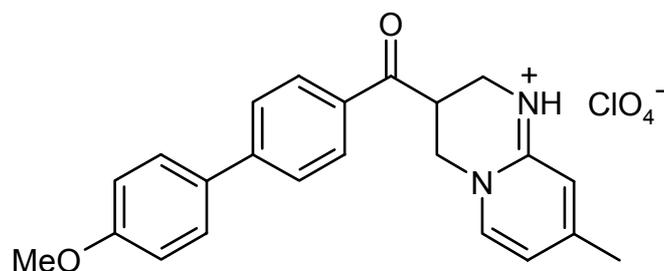
**MS (EI):**

$m/z (\%) = 310 (14), 309 (9), 163 (7), 148 (11), 147 (100), 121 (12), 108 (6), 93 (11), 92 (17), 76 (5).$

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3300 (\nu, \text{NH}^+), 1730 (\nu, \text{C=O}), 1680 (\nu, \text{C=O}), 1600, 1500, 1450 (\nu, \text{C=C}), 1280 (\nu, \text{C-N}), 1150 (\nu, \text{C-O}), 810 (\delta, 1,4\text{-disubstituierter Aromat}).$

### 5.5.17 3,4-Dihydro-3-[4'-(4"-methoxyphenyl)benzoyl]-8-methyl-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin Hydroperchlorat (74)



Synthese: Ausgangsverbindung: 2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-methoxyphenyl)phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 12 %

Schmelzpunkt: 201 °C

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}$	(458.90)	ber.:	C: 60.19	H: 5.05	N: 6.10
		gef.:	C: 62.06	H: 5.47	N: 6.25

Der Nachweis der elementaren Zusammenhänge erfolgte neben der Elementaranalyse noch durch hochauflösende Massenspektroskopie.

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.52 – 3.58 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.75 – 3.83 (m, 4H, OCH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>/4), 4.38 – 4.55 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 6.74 – 6.77 (m, 2H, H<sub>7</sub> und H<sub>9</sub>), 7.08 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.8$  Hz), 7.75 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.8$  Hz), 7.86 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz), 7.93 (d, 1H, Ar-H, H<sub>6</sub>,  $J = 6.8$  Hz), 8.11 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz), 9.17 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 20.8 (CH<sub>3</sub>), 35.3 (C<sub>3</sub>), 40.2 (überlagert mit dem Signal des DMSO C<sub>2</sub>/4), 50.6 (C<sub>2</sub>/4), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 112.5 (C<sub>7</sub>), 114.1 (C<sub>3</sub>"/5"), 114.5 (C<sub>9</sub>), 126.3 (C<sub>3</sub>'/5'), 128.2 (C<sub>1</sub>"'), 129.3 (C<sub>2</sub>"/6"), 130.7 (C<sub>2</sub>'/6'), 132.6 (C<sub>1</sub>''), 138.6 (C<sub>4</sub>''), 145.0 (C<sub>6</sub>), 150.5 (C<sub>8</sub>), 153.5 (C<sub>9a</sub>), 159.8 (C<sub>4</sub>"), 197.3 (C=O).

**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 358 (13), 357 (10), 211 (8), 148 (11), 147 (100), 139 (7), 121 (8), 108 (5), 93 (8), 92 (15), 65 (9), 44 (18), 41 (2).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3250 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 2850 ( $\nu$ , C-H), 1690 ( $\nu$ , C=O), 1600 ( $\nu$ , C=C), 1380 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

**High Resolution mass spectrum:**

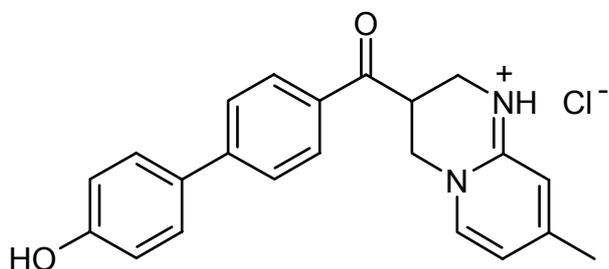
calcd.: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 358.16812

found: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 358.16797

calcd.: C<sub>22</sub><sup>13</sup>CH<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 359.17148

found: C<sub>22</sub><sup>13</sup>CH<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 359.17114

### 5.5.18 3,4-Dihydro-3-[4'-(4"-hydroxyphenyl)benzoyl]-8-methyl-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin Hydrochlorid (**75**)



Synthese: Ausgangsverbindung: 2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4"-hydroxyphenyl)phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid (**55b**) wurde nicht weiter charakterisiert, sondern direkt zu Verbindung **75** umgesetzt.

Ausbeute: 11 %

Schmelzpunkt: 295 °C

C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl	(380.87)	ber.:	C: 69.38	H: 5.59	N: 7.36
		gef.:	C: 69.81	H: 5.64	N: 7.32

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.53 - 3.56 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.75 - 3.79 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 4.34 - 4.54 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 6.73 (d, 1H, H<sub>7</sub>), 6.85 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 6.91 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.5 Hz), 7.63 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.6 Hz), 7.81 (d, 2H, Ar-H, *J* = 7.9 Hz), 7.94 (d, 1H, Ar-H, H<sub>6</sub>, *J* = 6.5 Hz), 8.09 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.2 Hz), 9.57 (s, 1H, OH), 9.85 (bs, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 20.9 (CH<sub>3</sub>), 35.3 (C<sub>3</sub>), 40.2 (überlagert mit dem Signal des DMSO, C<sub>2</sub>/4), 50.5 (C<sub>2</sub>/4), 112.5 (C<sub>7</sub>), 114.1 (C<sub>9</sub>), 116.0 (C<sub>3</sub>"/5"), 126.1 (C<sub>3</sub>'/5'), 128.2 (C<sub>2</sub>"/6"), 129.0 (C<sub>1</sub>"'), 129.4 (C<sub>2</sub>'/6'), 132.3 (C<sub>1</sub>''), 138.6 (C<sub>4</sub>''), 145.4 (C<sub>6</sub>), 150.6 (C<sub>8</sub>), 152.9 (C<sub>9a</sub>), 158.3 (C<sub>4</sub>"'), 197.2 (C=O).

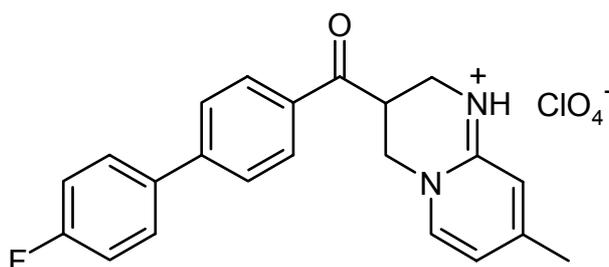
#### MS (EI):

*m/z* (%) = 344 (9), 343 (7), 197 (6), 148 (11), 147 (100), 121 (9), 108 (8), 93 (8), 92 (15), 65 (9), 44 (4), 41 (3).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3200$  ( $\nu$ ,  $\text{NH}^+$ ),  $3000$  ( $\nu$ , C-H),  $1690$  ( $\nu$ , C=O),  $1600$ ,  $1500$ ,  $1400$  ( $\nu$ , C=C),  $810$  ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.5.19 3-[4'-(4"-Fluorphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (76)



Synthese: Ausgangsverbindung: 2-(Dimethylaminomethyl)-1-[4'-(4''-fluorphenyl)phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 20 %

Schmelzpunkt: 144 °C

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{ClF}$	(446.86)	ber.:	C: 59.13	H: 4.51	N: 6.27
		gef.:	C: 59.18	H: 4.70	N: 6.33

 **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.55 - 3.59 (m, 1H, H2/4), 3.76 - 3.81 (m, 1H, H2/4), 4.39 - 4.55 (m, 3H, H2/4 und H3), 6.74 - 6.78 (m, 2H, H7 und H9), 7.36 (t, 2H, Ar-H,  $J = 8.8$  Hz), 7.81 - 7.95 (m, 5H, Ar-H und H6), 8.14 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz), 9.21 (bs, 1H, NH).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 35.4 (C3), 40.2 (überlagert vom Signal des DMSO, C2/4), 50.6 (C2/4), 112.6, 114.2, 116.0, 127.1, 129.2, 129.4, 133.3, 135.0, 138.7, 144.3, 150.5, 153.2, 160.9, 164.1, 197.4 (C=O).

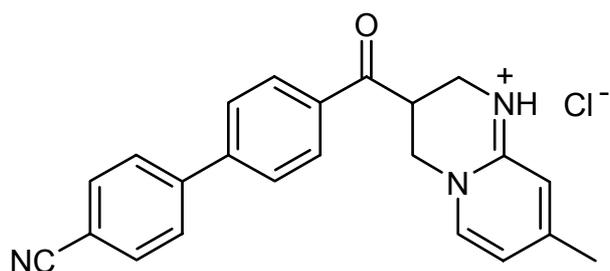
**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 346 (10), 345 (7), 216 (10), 199 (18), 171 (12), 170 (21), 148 (11), 147 (100), 121 (9), 108 (10), 93 (9), 92 (15), 65 (10), 44 (21), 41 (2).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3300$  ( $\nu$ ,  $\text{NH}^+$ ),  $1690$  ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ),  $1600$ ,  $1500$ ,  $1450$  ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ),  $1150$  ( $\nu$ ,  $\text{C}-\text{F}$ ),  $810$  ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.5.20 3-[4'-(4"-Cyanophenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydrochlorid (77)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-[4'-(4"-Cyanophenyl)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 17 %

Schmelzpunkt: 285 °C

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OCl}$	(389.88)	ber.:	C: 70.86	H: 5.17	N: 10.78
		gef.:	C: 70.57	H: 5.31	N: 10.68

 **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.52 - 3.56 (m, 1H, H2/4), 3.77 - 3.81 (m, 1H, H2/4), 4.41 - 4.57 (m, 3H, H2/4 und H3), 6.72 (d, 1H, H7,  $J = 6.1$  Hz), 6.93 (s, 1H, H9), 7.94 - 7.99 (m, 7H, Ar-H und H6), 8.19 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.3$  Hz), 9.93 (bs, 1H, NH).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 35.6 (C3), 40.1 (überlagert vom Signal des DMSO, C2/4), 50.4 (C2/4), 111.1 (C4"), 112.5 (C7), 114.0 (C9), 118.6 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 127.7 (C3'/5'), 128.0 (C2"/6"), 129.5 (C2'/6'), 133.0 (C3"/5"), 134.3 (C1'), 138.6 (C1"), 143.1 (C4'), 143.3 (C6), 150.6 (C8), 152.8 (C9a), 197.6 (C=O).

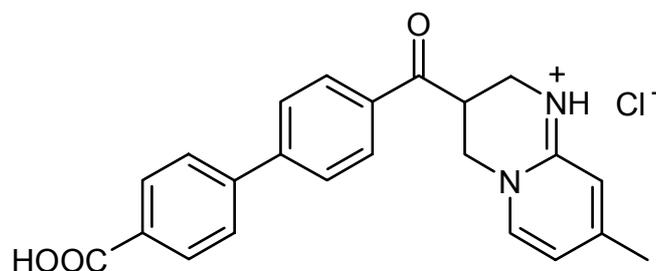
**MS (EI):**

**m/z (%)** = 353 (8), 352 (7), 206 (5), 148 (11), 147 (100), 121 (9), 108 (5), 93 (10), 92 (17), 65 (11), 36 (13), 32 (21), 31 (14), 28 (40).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3200 ( $\nu$ ,  $\text{NH}^+$ ), 2900 ( $\nu$ , C-H), 2210 ( $\nu$ ,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600 ( $\nu$ , C=C), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.5.21 3-[4'-(4"-Carboxyphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydrochlorid (78)



**Synthese:** 3-[4'-(4"-Cyanphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydrochlorid wird in halbkonzentrierter Salzsäure und mit wenigen Tropfen Ethanol zur Lösungsvermittlung unter Rückfluss drei Stunden erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt und der Rückstand mehrmals aus Methanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 27 %

**Schmelzpunkt:** >245 °C

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$	(408.88)	ber.: C: 67.56	H: 5.18	N: 6.85
		gef.: C: 67.65	H: 5.26	N: 6.74

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.53 - 3.58 (m, 1H, H<sub>2/4</sub>), 3.77 - 3.81 (m, 1H, H<sub>2/4</sub>), 4.40 - 4.61 (m, 3H, H<sub>2/4</sub> und H<sub>3</sub>), 6.72 - 6.75 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 6.88 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 7.80 - 7.99 (m, 5H, Ar-H), 8.05 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz), 8.17 - 8.19 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz), 9.66 (bs, 1H, NH), 13.08 (bs, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 20.9 (CH<sub>3</sub>), 35.5 (C<sub>3</sub>), 40.1 (C<sub>2/4</sub>), 50.4 (C<sub>2/4</sub>), 112.5 (C<sub>7</sub>), 114.0 (C<sub>9</sub>), 127.2 (C<sub>3''/5''</sub>), 127.5 (C<sub>3'/5'</sub>), 129.4 (C<sub>2'/6'</sub>), 130.0 (C<sub>2''/6''</sub>), 130.6 (C<sub>4''</sub>), 134.0 (C<sub>1'</sub>), 138.6 (C<sub>4'</sub>), 142.6 (C<sub>1''</sub>), 144.1 (C<sub>6</sub>), 150.6 (C<sub>8</sub>), 152.7 (C<sub>9a</sub>), 166.9 (C=O der Carbonsäure), 197.2 (C=O).

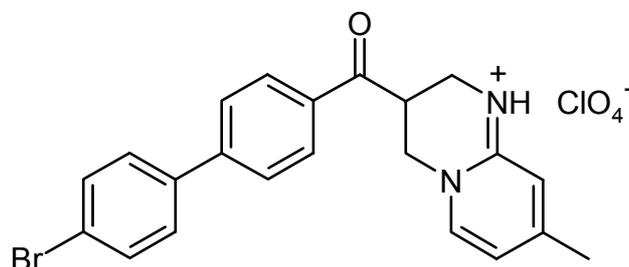
**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 372 (1), 225 (8), 148 (2), 147 (20), 121 (9), 109 (5), 108 (52), 93 (10), 92 (5), 81 (17), 80 (37), 66 (8), 65 (7), 53 (9), 44 (6), 41 (9), 39 (11), 38 (12), 36 (25), 32 (62), 31 (53), 29 (30), 28 (100).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3200 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 3000 ( $\nu$ , C-O), 1690 ( $\nu$ , C=O), 1600 ( $\nu$ , C=C), 1380 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.5.22 3-[4'-(4"-Bromphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (79)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-[4'-(4"-Bromphenyl)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 29 %

Schmelzpunkt: 182 °C

C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> BrCl	(507.77)	ber.:	C: 52.04	H: 3.97	N: 5.52
		gef.:	C: 52.03	H: 4.39	N: 5.70

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.52 - 3.59 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.77 - 3.81 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 4.39 - 4.55 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 6.73 - 6.77 (m, 2H, H<sub>7</sub>, H<sub>9</sub>), 7.69 - 7.77 (m, 4H, Ar-H), 7.92 (t, 3H, Ar-H, *J* = 7.8 Hz), 8.15 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 9.18 (bs, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 20.9 (CH<sub>3</sub>), 35.5 (C<sub>3</sub>), 40.2 (überlagert mit dem Signal des DMSO, C<sub>2</sub>/4), 50.6 (C<sub>2</sub>/4), 112.6 (C<sub>7</sub>), 114.3 (C<sub>4</sub>"'), 122.2 (C<sub>9</sub>), 127.0 (C<sub>3</sub>'/5'), 129.1 (C<sub>2</sub>'/6'), 129.4 (C<sub>2</sub>"/6"), 132.0 (C<sub>3</sub>"/5"), 133.6 (C<sub>1</sub>"'), 137.7 (C<sub>1</sub>''), 138.7 (C<sub>4</sub>''), 144.0 (C<sub>6</sub>), 150.5 (C<sub>8</sub>), 153.2 (C<sub>9a</sub>), 197.5 (C=O).

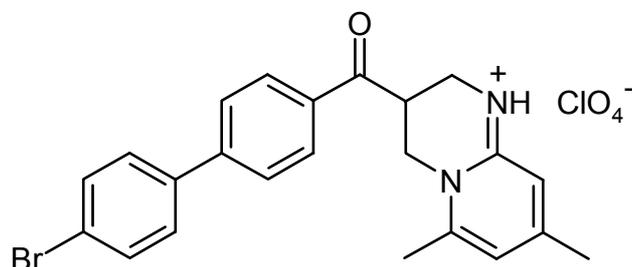
#### MS (EI):

*m/z* (%) = 408 (8), 406 (8), 152 (23), 148 (12), 147 (100), 121 (9), 93 (9), 92 (14), 65 (6).

#### IR (KBr):

$\nu$ /cm<sup>-1</sup> = 3300 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat), 610 ( $\nu$ , C-Br).

### 5.5.23 3-[4'-(4"-Bromphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-6,8-dimethyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (80)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-[4'-(4"-Bromphenyl)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 26 %

Schmelzpunkt: 302 °C

C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> BrCl	(521.79)	ber.:	C: 52.94	H: 4.25	N: 5.37
		gef.:	C: 53.20	H: 4.25	N: 5.31

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.49 - 3.54 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.77 - 3.81 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 4.30 - 4.45 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 6.66 (s, 1H, Ar-H, H<sub>7</sub>), 6.71 (s, 1H, Ar-H, H<sub>9</sub>), 7.70 - 7.78 (m, 4H, Ar-H), 7.91 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.5 Hz), 8.17 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.5 Hz), 9.12 (bs, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 19.2 (C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 20.7 (C<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 36.0 (C<sub>3</sub>), 40.2 (überlagert mit dem Signal des DMSO, C<sub>2</sub>/4), 46.4 (C<sub>2</sub>/4), 110.6 (C<sub>7</sub>), 115.1 (C<sub>4</sub>"'), 122.2 (C<sub>9</sub>), 127.0 (C<sub>3</sub>'/5'), 129.1 (C<sub>2</sub>'/6'), 129.5 (C<sub>2</sub>"/6"), 132.0 (C<sub>3</sub>"/5"), 133.6 (C<sub>1</sub>"'), 137.7 (C<sub>1</sub>''), 144.0 (C<sub>4</sub>''), 147.2 (C<sub>8</sub>), 151.5 (C<sub>9a</sub>), 152.4 (C<sub>6</sub>), 197.5 (C=O).

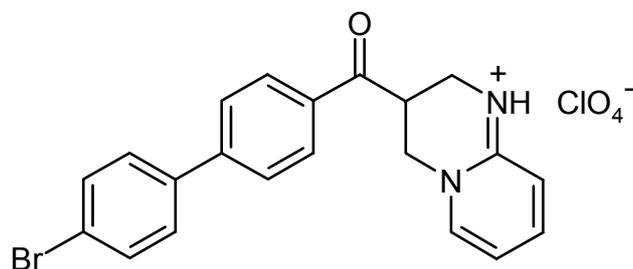
#### MS (EI):

*m/z* (%) = 422 (7), 421 (8), 420 (7), 419 (7), 261 (6), 259 (6), 162 (12), 161 (100), 159 (6), 152 (35), 151 (7), 135 (10), 122 (11), 107 (14), 106 (16), 95 (5), 94 (6), 79 (10), 77 (8).

#### IR (KBr):

$\nu$ /cm<sup>-1</sup> = 3300 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1450 ( $\nu$ , C=C), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat), 620 ( $\nu$ , C-Br).

### 5.5.24 3-[4'-(4"-Bromphenyl)benzoyl]-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (81)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-[4'-(4''-Bromphenyl)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 31 %

Schmelzpunkt: >250 °C

C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> BrCl	(493.74)	ber.:	C: 51.09	H: 3.67	N: 5.67
		gef.:	C: 51.01	H: 3.61	N: 5.56

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 3.54 - 3.61 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.78 - 3.83 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 4.42 - 4.60 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 6.87 (dt, 1H, Ar-H, *J* = 1.1 Hz, *J* = 6.9 Hz), 7.00 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.9 Hz), 7.70 - 7.84 (m, 5H, Ar-H), 7.91 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8,5 Hz), 8.04 (d, 1H, Ar-H, *J* = 6.8 Hz), 8.16 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.5 Hz), 9.37 (bs, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 35.2 (C<sub>3</sub>), 40.3 (überlagert mit dem Signal des DMSO, C<sub>2</sub>/4), 51.0 (C<sub>2</sub>/4), 112.0 (C<sub>7</sub>), 114.4 (C<sub>4</sub>''), 122.2 (C<sub>9</sub>), 127.0 (C<sub>3</sub>'/5'), 129.1 (C<sub>2</sub>'/6'), 129.4 (C<sub>2</sub>''/6''), 132.0 (C<sub>3</sub>''/5''), 133.6 (C<sub>8</sub>), 137.7 (C<sub>1</sub>''), 139.4 (C<sub>1</sub>'), 141.2 (C<sub>4</sub>'), 144.0 (C<sub>6</sub>), 151.0 (C<sub>9a</sub>), 197.4 (C=O).

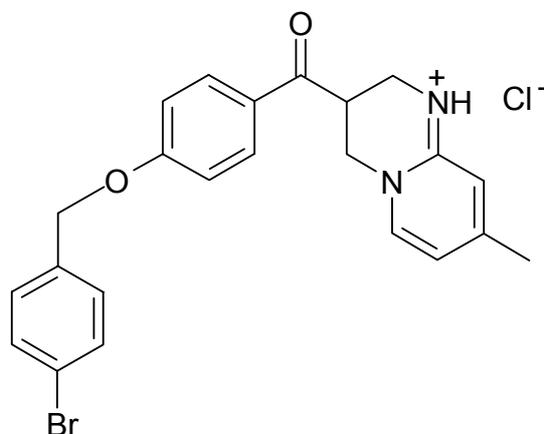
#### MS (EI):

*m/z* (%) = 394 (9), 393 (6), 392 (8), 391 (5), 152 (25), 134 (10), 133 (100), 107 (9), 79 (10), 78 (16).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3310 ( $\nu$ ,  $\text{NH}^+$ ), 1680 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1600, 1570, 1450 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 800 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat), 620 ( $\nu$ ,  $\text{C}-\text{Br}$ ).

### 5.5.25 3-[4'-(4"-Brombenzyloxy)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin Hydrochlorid (82)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-[4'-(4"-Brombenzyloxy)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 14 %

Schmelzpunkt: 110 °C

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{BrCl}$	(473.80)	ber.:	C: 58.31	H: 4.68	N: 5.91
		gef.:	C: 57.92	H: 4.95	N: 5.80

 **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.48 - 3.51 (m, 1H, H2/4), 3.71 - 3.75 (m, 1H, H2/4), 4.33 - 4.52 (m, 3H, H2/4 und H3), 5.24 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2$ ), 6.72 (d, 1H, Ar-H, H7,  $J = 7.0$  Hz), 6.82 (s, 1H, Ar-H, H9), 7.17 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.7$  Hz), 7.43 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.3$  Hz), 7.61 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.3$  Hz), 7.90 (d, 1H, Ar-H, H6,  $J = 6.8$  Hz), 8.05 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.7$  Hz), 9.48 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

( $\delta$ /ppm (TMS) = 20.9 (CH<sub>3</sub>), 35.0 (C3), 40.2 (überlagert vom Signal des DMSO, C2/4), 50.6 (C2/4), 68.8 (-OCH<sub>2</sub>), 112.5 (C7), 114.0 (C9), 115.1 (C3'/5'), 121.2 (C4''), 127.7 (C2''/6''), 129.9 (C2'/6'), 131.1 (C3''/C5''), 131.4 (C1''), 135.8 (C1'), 138.6 (C6), 150.5 (C8), 152.7 (C9a), 162.64 (C4'), 196.2 (C=O).

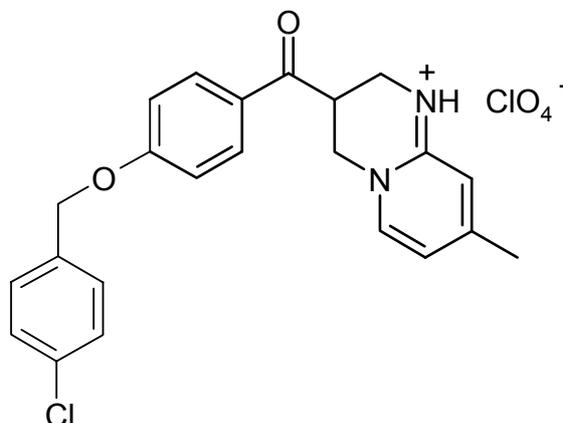
**MS (EI):**

**m/z (%)** = 437 (2), 267 (20), 171 (16), 169 (17), 148 (11), 147 (100), 121 (13), 92 (14), 90 (11), 65 (8).

**IR (KBr):**

$\nu$ /cm<sup>-1</sup> = 3500 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600 ( $\nu$ , C=C), 1380 ( $\delta$ , C-H), 1250 ( $\nu$ , C-N), 1100 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat), 680 ( $\nu$ , C-Br).

### 5.5.26 3-[4'-(4''-Chlorbenzyloxy)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin Hydroperchlorat (83)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-[4'-(4''-Chlorbenzyloxy)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 18 %

Schmelzpunkt: 178 °C

C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub>	(493.34)	ber.:	C: 56.00	H: 4.49	N: 5.68
		gef.:	C: 55.96	H: 4.59	N: 5.69

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.47 - 3.53 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.71 - 3.77 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 4.34 - 4.52 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 5.25 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.72 - 6.75 (m, 2H, H<sub>7</sub> und H<sub>9</sub>), 7.18 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.9$  Hz), 7.45 - 7.52 (m, 4H, Ar-H), 7.90 (d, 1H, Ar-H,  $J = 6.8$  Hz), 8.05 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.9$  Hz), 9.16 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 20.9 (CH<sub>3</sub>), 35.0 (C<sub>3</sub>), 40.4 (überlagert vom Signal des DMSO, C<sub>2</sub>/4), 50.7 (C<sub>2</sub>/4), 68.7 (-OCH<sub>2</sub>), 112.53 (C<sub>7</sub>), 114.2 (C<sub>9</sub>), 115.1 (C<sub>3</sub>'/5'), 127.7 (C<sub>4</sub>" ), 128.5 (C<sub>2</sub>"/6"), 129.6 (C<sub>3</sub>"/5"), 131.1 (C<sub>2</sub>'/6'), 132.6 (C<sub>1</sub>" ), 135.4 (C<sub>1</sub>' ), 138.7 (C<sub>6</sub>), 150.5 (C<sub>8</sub>), 153.2 (C<sub>9a</sub>), 162.7 (C<sub>4</sub>' ), 196.1 (C=O).

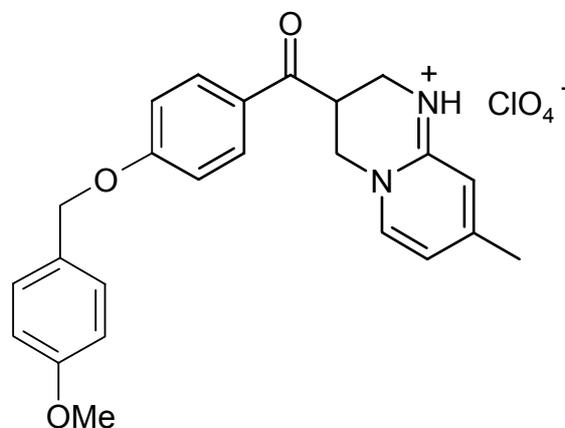
**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 392 (2), 148 (5), 147 (47), 127 (7), 125 (22), 121 (7), 92 (7), 44 (27), 32 (91), 31 (100), 30 (11), 29 (61), 28 (88).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3300 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C), 1380 ( $\delta$ , C-H), 1250 ( $\nu$ , C-N), 1100 ( $\nu$ , C-O), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat), 650 ( $\nu$ , C-Cl).

### 5.5.27 3,4-Dihydro-3-[4'-(4"-methoxybenzyloxy)benzoyl]-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (84)



Synthese: Ausgangsverbindung: 2-Dimethylaminomethyl-1-[4'-(4"-methoxybenzyloxy)phenyl]prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 18 %

Schmelzpunkt: 201 °C

C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> Cl	(488.92)	ber.:	C: 58.96	H: 5.15	N: 5.73
		gef.:	C: 59.26	H: 5.49	N: 6.26

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.46 - 3.52 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.71 - 3.76 (m, 4H, OCH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>/4), 4.00 - 4.49 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 5.16 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.71 - 6.79 (m, 2H, H<sub>7</sub> und H<sub>9</sub>), 6.96 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 7.16 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.6 Hz), 7.40 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.5 Hz), 7.90 - 8.05 (m, 3H, Ar-H), 9.34 (bs, 1H, NH).

#### <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 20.9 (CH<sub>3</sub>), 35.0 (C<sub>3</sub>), 40.3 (überlagert vom Signal des DMSO, C<sub>2</sub>/4), 50.7 (C<sub>2</sub>/4), 55.1 (OCH<sub>3</sub>), 69.4 (-OCH<sub>2</sub>), 112.5 (C<sub>7</sub>), 113.9 (C<sub>3</sub>'/5'), 114.1 (C<sub>9</sub>), 115.1 (C<sub>3</sub>"/5"), 127.5 (C<sub>1</sub>'), 128.2 (C<sub>1</sub>"'), 129.6 (C<sub>2</sub>'/6'), 131.1 (C<sub>2</sub>"/6"), 138.6 (C<sub>6</sub>), 150.5 (C<sub>8</sub>), 153.1 (C<sub>9a</sub>), 159.2 (C<sub>4</sub>"'), 163.0 (C<sub>4</sub>'), 196.1 (C=O).

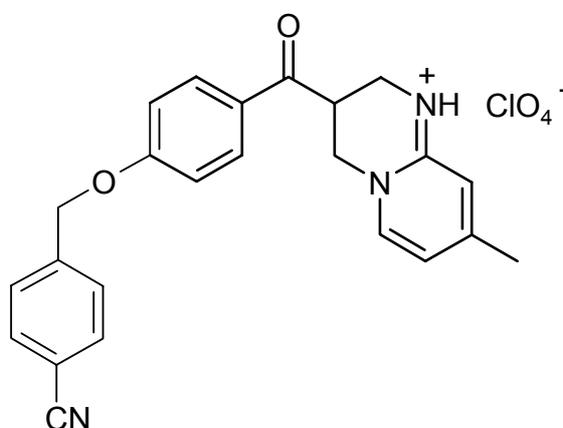
#### MS (EI):

*m/z* (%) = 480 (1), 348 (1), 268 (9), 148 (13), 147 (100), 122 (11), 121 (81), 109 (63), 108 (25), 94 (13), 93 (23), 92 (25), 81 (10), 80 (17), 77 (11), 66 (13), 65 (36), 58 (28), 53 (12), 52 (17), 51 (12), 50 (25), 45 (18), 44 (75), 43 (11), 43 (14), 41 (11), 40 (10).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3300 ( $\nu$ ,  $\text{NH}^+$ ), 1680 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 1380 ( $\delta$ ,  $\text{C}-\text{H}$ ), 1120 ( $\nu$ ,  $\text{C}-\text{O}$ ), 810 ( $\delta$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.5.28 3-[4'-(4"-Cyanbenzyloxy)benzoyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin Hydroperchlorat (85)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-[4'-(4"-Cyanbenzyloxy)phenyl]-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 13 %

Schmelzpunkt: 285 °C

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$	(483.91)	ber.:	C: 59.57	H: 4.58	N: 8.68
		gef.:	C: 59.18	H: 4.68	N: 8.67

 **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.49 - 3.51 (m, 1H, H2/4), 3.71 - 3.75 (m, 1H, H2/4), 4.33 - 4.49 (m, 3H, H2/4 und H3), 5.37 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2$ ), 6.72 - 6.75 (m, 2H, H7 und H9), 7.19 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.9$  Hz), 7.66 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.3$  Hz), 7.88 - 7.62 (m, 3H, Ar-H), 8.05 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.8$  Hz), 9.17 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 20.9 (\text{CH}_3), 35.6 (\text{C3}), 40.1 (\text{überlagert vom Signal des DMSO, C2/4}), 50.4 (\text{C2/4}), 68.6 (-\text{OCH}_2), 110.7 (\text{C4}''), 112.5 (\text{C7}), 114.0 (\text{C3}'/5'), 115.1 (\text{C9}), 118.6 (\text{C}\equiv\text{N}), 127.9 (\text{C1}'), 128.1 (\text{C2}''/6''), 131.1 (\text{C2}'/6'), 132.5 (\text{C3}''/5''), 138.6 (\text{C6}), 142.1 (\text{C1}''), 150.5 (\text{C8}), 153.2 (\text{C9a}), 162.5 (\text{C4}'), 196.1 (\text{C=O}).$

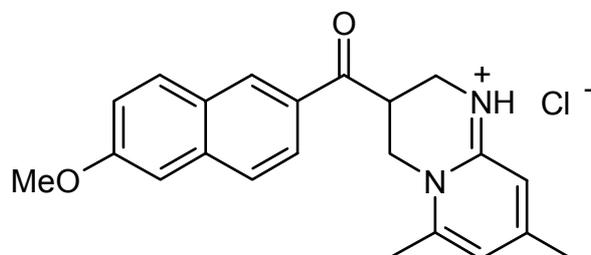
**MS (EI):**

$m/z (\%) = 353 (8), 352 (7), 206 (5), 148 (11), 147 (100), 121 (9), 108 (5), 93 (10), 92 (17), 65 (11), 36 (13), 32 (21), 31 (14), 28 (40).$

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3300 (\nu, \text{NH}^+), 2250 (\nu, \text{C}\equiv\text{N}), 1680 (\nu, \text{C=O}), 1600, 1500 (\nu, \text{C=C}), 1100 (\nu, \text{C-O}), 810 (\delta, 1,4\text{-disubstituierter Aromat}).$

### 5.5.29 3,4-Dihydro-6,8-dimethyl-3-[2-(6-methoxynaphthoyl)]-2H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin Hydrochlorid (87)



Synthese:	Ausgangsverbindung: 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(6-methoxynaphthyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid				
Ausbeute:	24 %				
Schmelzpunkt:	264 °C				
C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl	(382.89)	ber.:	C: 69.01	H: 6.05	N: 7.32
		gef.:	C: 68.99	H: 6.14	N: 7.22

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 2.28$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.50 - 3.56 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.80 - 3.83 (m, 1H, H<sub>2</sub>/4), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.30 - 4.49 (m, 3H, H<sub>2</sub>/4 und H<sub>3</sub>), 6.73 (2s, 2H, Ar-H), 7.30 (dd, 1H, Ar-H,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 9.0$  Hz), 7.45 (d, 1H, Ar-H,  $J = 2.4$  Hz), 7.93 - 8.07 (m, 3H, Ar-H), 8.81 (s, 1H, Ar-H), 9.62 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 19.2$  (C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 20.7 (C<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 35.9 (C<sub>3</sub>), 40.2 (überlagert mit dem Signal des DMSO, C<sub>2</sub>/4), 46.6 (C<sub>2</sub>/4), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 106.1 (C<sub>5</sub>'), 110.6 (C<sub>7</sub>), 114.9 (C<sub>7</sub>'), 119.7 (C<sub>9</sub>), 124.3 (C<sub>3</sub>'), 127.4 (C<sub>4</sub>'), 127.4 (C<sub>1</sub>'), 129.8 (C<sub>8</sub>'), 131.0 (C<sub>8a</sub>'), 131.4 (C<sub>2</sub>'), 137.3 (C<sub>4a</sub>'), 147.0 (C<sub>8</sub>), 151.6 (C<sub>9a</sub>), 152.0 (C<sub>6</sub>'), 159.8 (C<sub>6</sub>), 197.4 (C=O).

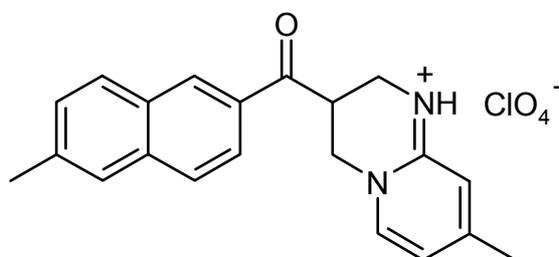
**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 346 (28), 345 (15), 240 (13), 224 (26), 195 (11), 185 (12), 165 (13), 161 (100), 157 (13), 153 (12), 152 (10), 149 (19), 135 (15), 123 (18), 122 (20), 114 (11), 107 (12), 106 (18), 95 (13), 79 (13), 71 (11), 69 (11).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3410$  ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 2990 ( $\nu$ , C-H), 1670 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1480, 1450 ( $\nu$ , C=C).

### 5.5.30 3,4-Dihydro-8-methyl-3-[2-(6-methylnaphthoyl)]-2H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin Hydroperchlorat (88)



Synthese:

Ausgangsverbindung: 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(6-methylnaphthyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 21 %  
Schmelzpunkt: 128 °C  
C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl (416.86) ber.: C: 60.51 H: 5.08 N: 6.72  
gef.: C: 60.17 H: 5.10 N: 6.88

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):**

δ/ppm (TMS) = 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.57 - 3.63 (m, 1H, H2/4), 3.81 - 3.86 (m, 1H, H2/4), 4.40 - 4.59 (m, 3H, H2/4 und H3), 6.74 - 6.79 (m, 2H, Ar-H), 7.52 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 7.81 (s, 1H, Ar-H), 7.95 - 7.97 (m, 3H, Ar-H), 8.04 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 8.88 (s, 1H, Ar-H), 9.21 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

δ/ppm (TMS) = 20.9 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 35.4 (C3), 40.2 (überlagert mit dem Signal des DMSO, C2/4), 50.8 (C2/4), 112.6 (C7), 114.2 (C9), 123.8 (C3'), 126.6 (C5'), 127.9 (C4'), 129.4 (C1'), 129.5 (C7'), 130.4 (C8'), 130.9 (C4a'), 131.1 (C2'), 135.6 (C8a'), 138.7 (C6'), 139.1 (C6), 150.6 (C8), 153.2 (C9a), 197.7 (C=O).

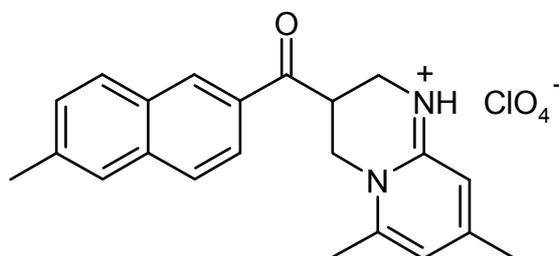
**MS (EI):**

*m/z* (%) = 316 (20), 315 (14), 209 (18), 208 (89), 196 (16), 195 (11), 180 (19), 179 (57), 178 (25), 176 (16), 169 (35), 166 (23), 165 (100), 163 (8), 153 (11), 152 (21), 148 (11), 147 (99), 145 (13), 141 (40), 139 (27), 128 (9), 121 (11), 115 (40), 109 (28), 108 (59), 93 (23), 92 (23), 91 (11), 82 (14), 81 (27), 80 (49), 66 (13), 65 (20).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3300 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1500, 1450 ( $\nu$ , C=C).

### 5.5.31 3,4-Dihydro-6,8-dimethyl-3-[2-(6-methylnaphthoyl)]-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (89)



Synthese: Ausgangsverbindung: 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(6-methylnaphthyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 18 %

Schmelzpunkt: 160 °C

$C_{22}H_{23}N_2O_5Cl$	(430.89)	ber.:	C: 61.33	H: 5.38	N: 6.50
		gef.:	C: 61.57	H: 5.58	N: 6.78

#### $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz):

$\delta/ppm$  (TMS) = 2.29 (s, 3H, C8-CH<sub>3</sub>), 2.49 (s, 3H, C6'-CH<sub>3</sub>), 2.53 (s, 3H, C6'-CH<sub>3</sub>), 3.51 - 3.58 (m, 1H, H2/4), 3.80 - 3.85 (m, 1H, H2/4), 4.31 - 4.53 (m, 3H, H2/4 und H3), 6.67 (s, 1H, Ar-H, H7), 6.71 (s, 1H, Ar-H, H9), 7.52 (dd, 1H, Ar-H, H7',  $J = 1.5$  Hz,  $J = 8.4$  Hz), 7.81 (s, 1H, Ar-H, H5'), 7.95 - 8.06 (m, 3H, Ar-H, H3', H4', H8'), 8.69 (s, 1H, Ar-H, H1'), 9.18 (bs, 1H, NH).

#### $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):

$\delta/ppm$  (TMS) = 19.3 (C6-CH<sub>3</sub>), 20.7 (C8-CH<sub>3</sub>), 21.5 (C6'-CH<sub>3</sub>), 35.9 (C3), 40.2 (überlagert mit dem Signal des DMSO, C2/4), 46.6 (C2/4), 110.6 (C7), 115.1 (C9), 123.8 (C3'), 126.7 (C5'), 128.0 (C4'), 129.4 (C1'), 129.6 (C8'), 130.4 (C7'), 131.0 (C4a'), 131.2 (C2'), 135.7 (C8a'), 139.2 (C6'), 147.2 (C8), 151.6 (C6), 152.4 (C9a), 197.8 (C=O).

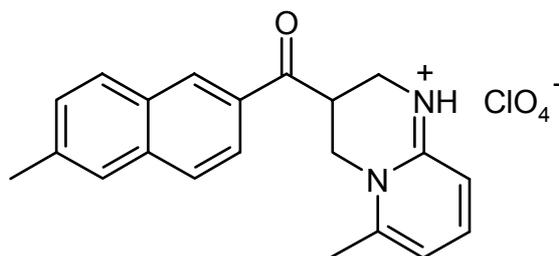
#### MS (EI):

$m/z$  (%) = 330 (42), 329 (26), 224 (17), 208 (8), 169 (8), 165 (6), 162 (11), 161 (100), 141 (17), 135 (13), 123 (20), 122 (11), 115 (12), 107 (11), 106 (18), 79 (9), 77 (6).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3280 (\nu, \text{NH}^+), 1670 (\nu, \text{C}=\text{O}), 1600, 1470 (\nu, \text{C}=\text{C}).$

### 5.5.32 3,4-Dihydro-6-methyl-3-[2-(6-methylnaphthoyl)]-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Hydroperchlorat (90)



Synthese: Ausgangsverbindung: 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(6-methylnaphthyl)prop-2-en-1-on Hydrochlorid

Ausbeute: 32 %

Schmelzpunkt: 198 °C

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$	(416.86)	ber.:	C: 60.51	H: 5.08	N: 6.72
		gef.:	C: 61.07	H: 5.12	N: 6.49

#### **$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.53 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 3.56 - 3.59 (m, 1H, H2/4), 3.83 - 3.87 (m, 1H, H2/4), 4.35 - 4.56 (m, 3H, H2/4 und H3), 6.83 (d, 1H, Ar-H, H7,  $J = 7.2$  Hz), 6.90 (s, 1H, Ar-H, H9,  $J = 8.7$  Hz), 7.51 (dd, 1H, Ar-H, H7',  $J = 1.4$  Hz,  $J = 8.4$  Hz), 7.70 - 7.78 (m, 1H, Ar-H, H8), 7.81 (s, 1H, Ar-H, H5'), 7.95 - 8.11 (m, 3H, Ar-H, H3', H4', H8'), 8.89 (s, 1H, Ar-H, H1'), 9.36 (bs, 1H, NH).

#### **$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 19.4 ( $\text{C}_6\text{-CH}_3$ ), 21.5 ( $\text{C}_6'\text{-CH}_3$ ), 35.6 ( $\text{C}_3$ ), 40.2 (überlagert mit dem Signal des DMSO, C2/4), 47.0 (C2/4), 112.2 (C7), 112.9 (C5'), 123.7 (C7'), 126.6 (C9), 127.9 (C3'), 129.3 (C4'), 129.5 (C1'), 130.4 (C8'), 131.0 (C8a'), 131.2 (C2'), 135.6 (C8), 139.2 (C4a'), 140.5 (C9a), 148.2 (C6'), 152.0 (C6), 197.7 (C=O).

**MS (EI):**

**m/z (%)** = 316 (34), 315 (14), 224 (17), 208 (13), 169 (13), 148 (11), 147 (100), 141 (30), 139 (12), 121 (16), 115 (19), 109 (25), 108 (12), 93 (21), 92 (33), 65 (17).

**IR (KBr):**

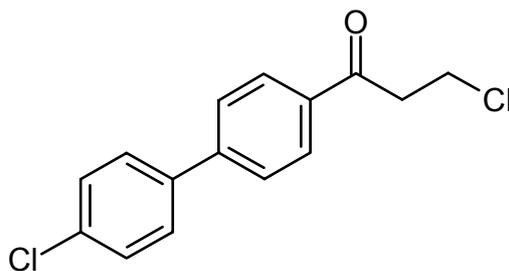
$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3270 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 1670 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1480, 1440 ( $\nu$ , C=C).

## 5.6 Synthese der Chlor-1-(4-biphenyl)alkan-1-one

### Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Chlor-1-(4-biphenyl)alkan-1-one:

Zu einer Lösung der parasubstituierten Biphenylderivate und 1,2 Äquivalenten Aluminiumchlorid in Dichlormethan wird vorsichtig ein Äquivalent des an der Position 1, 3 oder 4 substituierten Säurechlorids zugetropft und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird im Folgenden auf Eis gegossen und mit wenigen Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt. Die wässrige Lösung wird mehrfach mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die vereinigte organische Phase getrocknet. Das Lösungsmittel wird mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt und der Rückstand aus Cyclohexan/Ethylacetat umkristallisiert.

### 5.6.1 3-Chlor-1-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)propan-1-on (93)



Synthese: Ausgangsverbindungen: 4-Chlorbiphenyl und 3-Chlorpropion-  
säurechlorid

Ausbeute: 33 %

Schmelzpunkt: 104 °C

$C_{15}H_{12}OCl_2$  (279.17) ber.: C: 64.54 H: 4.33  
gef.: C: 66.14 H: 4.53

Die Bestimmung der molekularen Zusammensetzung konnte aufgrund der Instabilität der Verbindung nicht mit Hilfe der hochauflösenden Masse erfolgen.

#### $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz):

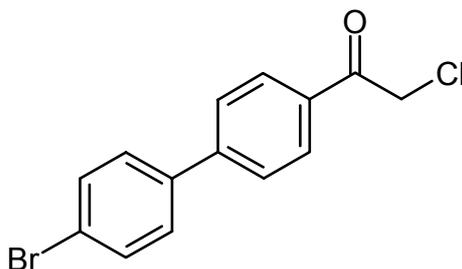
$\delta$ /ppm (TMS) = 3.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.48 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.83 - 7.88 (m, 4H, Ar-H), 8.07 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.5 Hz).

**MS (EI):**

**m/z (%)** = 279 M<sup>+</sup> (1), 278 M (1), 277 (1), 236 (5), 226 (8), 224 (10), 213 (5), 212 (33), 210 (5), 198 (29), 197 (100), 196 (14), 185 (5), 184 (35), 183 (29), 181 (8), 171 (12), 170 (89), 169 (31), 168 (13), 165 (12), 153 (9), 142 (7), 139 (21), 115 (38), 98 (10), 92 (8), 91 (13), 89 (12), 85 (13), 84 (25), 77 (15), 76 (16), 75 (9), 70 (11), 65 (11), 63 (22), 55 (20), 51 (18), 44 (43), 43 (16), 41 (16).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 1680 ( $\nu$ , C-O), 1600, 1520, 1490 ( $\nu$ , C=C, Aromat), 1300 ( $\delta$ , C-H, aliphatisch), 1210 ( $\nu$ , C-N), 810 (1,4-disubstituierter Aromat), 660 ( $\nu$ , C-Cl).

**5.6.2 1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-2-chlorethan-1-on (95)**

Synthese: Ausgangsverbindungen: 4-Brombiphenyl und Chloracetylchlorid

Ausbeute: 47 %

Schmelzpunkt: 144 °C

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{OBrCl}$	(309.59)	ber.:	C: 54.32	H: 3.26
		gef.:	C: 54.30	H: 3.30

 **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz):**

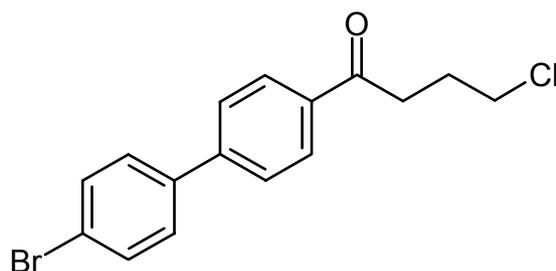
$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 5.23 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.61 – 7.78 (m, 4H, Ar-H), 7.86 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.6 Hz), 8.58 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.6 Hz).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 47.6 ( $\text{CH}_2$ ), 122.1 ( $\text{C}4''$ ), 126.9 ( $\text{C}3'/5'$ ), 128.6 ( $\text{C}2'/6'$ ), 129.1 ( $\text{C}2''/6''$ ), 131.9 ( $\text{C}3''/5''$ ), 133.4 ( $\text{C}1''$ ), 137.8 ( $\text{C}1'$ ), 143.8 ( $\text{C}4'$ ), 191.1 (C=O).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 1680 ( $\nu$ , C-O), 1600, 1510, 1470 ( $\nu$ , C=C, Aromat), 1380 ( $\delta$ , C-H, aliphatisch), 1200 ( $\nu$ , C-N), 810 (1,4-disubstituierter Aromat), 650 ( $\nu$ , C-Br).

**5.6.3 1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-4-chlorbutan-1-on (98)**

Synthese: Ausgangsverbindung: 4-Brombiphenyl und 4-Chlorbutyrylchlorid

Ausbeute: 44 %

Schmelzpunkt: 100 °C

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{OBrCl}$	(337.64)	ber.:	C: 56.92	H: 4.18
		gef.:	C: 57.21	H: 4.33

 **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz):**

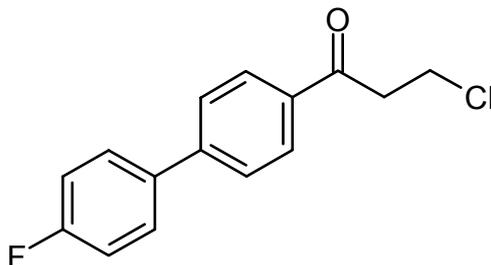
$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.05 - 2.14 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.10 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 8.2$  Hz), 3.73 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.7$  Hz), 7.67 - 7.73 (m, 4H, Ar-H), 7.83 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz), 8.05 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.3$  Hz).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 26.8 (C3), 35.2 (C2), 44.8 (C4), 121.9 (C4''), 126.8 (C3'/5'), 128.6 (C2'/6'), 129.0 (C2''/6''), 131.9 (C3''/5''), 135.5 (C1''), 138.0 (C1'), 143.2 (C4'), 198.5 (C=O).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 1670 ( $\nu$ , C-O), 1600, 1500, 1400 ( $\nu$ , C=C, Aromat), 1380 ( $\delta$ , C-H, aliphatisch), 1230 ( $\nu$ , C-N), 810 (1,4-disubstituierter Aromat).

**5.6.4 3-Chlor-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)propan-1-on (104)**

Synthese: Ausgangsverbindung: 4-Fluorbiphenyl und 3-Chlorpropionylchlorid  
Ausbeute: 22 %  
Schmelzpunkt: 103 °C  
C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>OCIF (262.71)  
Identität: Lit.: Gante *et al.*, 1976

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 3.48 (t, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  = 6.8 Hz), 3.95 (t, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  = 6.9 Hz), 7.09 - 7.20 (m, 2H, Ar-H), 7.52 - 7.66 (m, 4H, Ar-H), 8.02 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.5 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 39.4 (C2), 40.7 (C3), 115.7, 116.0, 126.8, 128.7, 129.0, 129.1, 135.0, 135.2, 143.6, 160.7, 164.0, 196.4 (C=O).

**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 262 M (21), 200 (17), 199 (100), 171 (31), 170 (37), 151 (6), 63 (5).

**IR (KBr):**

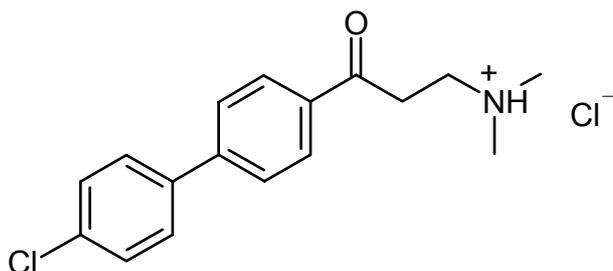
$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 1680 ( $\nu$ , C-O), 1600, 1490, 1410 ( $\nu$ , C=C, Aromat), 1200 ( $\nu$ , C-F), 820 (1,4-disubstituierter Aromat), 660 ( $\nu$ , C-Cl).

## 5.7 Synthese der Mannichvariationen

### Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Mannichvariationen:

Eine Lösung der Chlor-1-(4-biphenyl)-alkan-1-one und 1.15 Äquivalenten Natriumiodid in Ethylmethyleketon wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen. Nach Zugabe von 1.2 Äquivalenten Dimethylamin wird die Lösung weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird erneut mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt und der Rückstand aus Aceton/Ethanol umkristallisiert.

### 5.7.1 1-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)-3-dimethylaminopropan-1-on Hydrochlorid (43b)



Synthese:	Ausgangsverbindung: 3-Chlor-1-(4'-chlorbiphenyl-4-yl)-propan-1-on
Ausbeute:	31 %
Schmelzpunkt:	178 °C
C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NOCl <sub>2</sub>	(324.25)
Identität:	Lit.: Mann, 1973

### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 2.81$  (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>),  $3.41$  (t, 2H, H<sub>2</sub>,  $J = 7.1$  Hz),  $3.63$  (t, 2H, H<sub>3</sub>,  $J = 7.0$  Hz),  $6.90$  (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.6$  Hz),  $7.61$  (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.6$  Hz),  $7.78$  (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz),  $8.04$  (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz),  $9.80$  (s, 1H, NH).

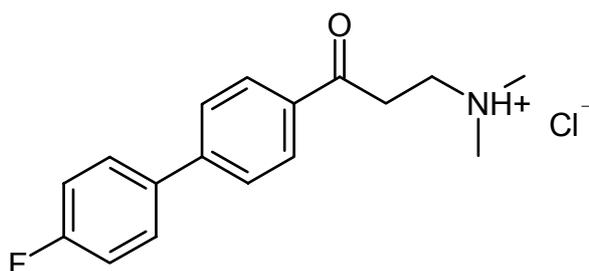
**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 33.0$  (C2), 42.3 (2 x CH<sub>3</sub>), 51.9 (C3), 115.9 (C3'/5'), 125.8 (C2'/6'), 128.1 (C2''/6''), 128.7 (C3''/5''), 129.2 (C4''), 133.7 (C1'), 145.0 (C1''), 158.1 (C4'), 196.1 (C=O).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3440$  ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 3080 ( $\nu$ , C-H), 1670 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1520, 1400 ( $\nu$ , C=C), 1330 ( $\delta$ , C-H, aliphatisch), 1220 ( $\nu$ , C-N), 820 (1,4-disubstituierter Aromat), 730 ( $\nu$ , C-Cl).

### 5.7.2 3-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)propan-1-on Hydrochlorid (43c)



Synthese: Ausgangsverbindung: 3-Chlor-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)propan-1-on

Ausbeute: 45 %

Schmelzpunkt: 194 °C

C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NOClF	(307.80)	ber.:	C: 66.34	H: 6.22	N: 4.55
		gef.:	C: 55.96	H: 4.59	N: 5.69

Die Aufklärung der molekularen Zusammenhänge konnte aufgrund der Instabilität des Moleküls nicht mit Hilfe der hochauflösenden Masse erfolgen.

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 2.87$  (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 3.47 (t, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 6.4$  Hz), 3.62 (t, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 7.0$  Hz), 7.36 (t, 2H, Ar-H,  $J = 8.8$  Hz), 7.82 - 7.89 (m, 4H, Ar-H), 8.11 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.3$  Hz), 9.54 (bs, 1H, NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 42.6 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 52.0 ( $\text{CH}_2$ ), 115.8, 126.7, 128.7, 129.1, 134.6, 135.1, 143.9, 160.8, 164.0, 196.3 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

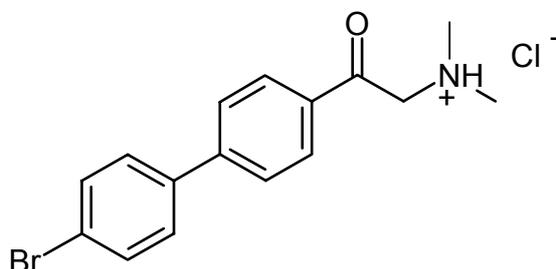
**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 271 M (2), 226 (7), 199 (15), 171 (7), 170 (10), 128 (15), 127 (7), 72 (7), 58 (100), 57 (10), 42 (7).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 2910 ( $\nu$ ,  $\text{NH}^+$ ), 2610 ( $\nu$ , C-H), 1670 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1600, 1520, 1470 ( $\nu$ , C=C), 1220 ( $\nu$ , C-F), 820 (1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.7.3 1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-2-dimethylaminoethan-1-on Hydrochlorid (96)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-2-chlor-ethan-1-on

Ausbeute: 21 %

Schmelzpunkt: 233 °C

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NOBrCl}$	(354.67)	ber.:	C: 54.18	H: 4.83	N: 3.95
		gef.:	C: 43.16	H: 3.95	N: 3.16

Der Nachweis der elementaren Zusammenhänge konnte aufgrund der Instabilität des gefundenen Massenpeaks nicht mit hochauflösender Massenspektrometrie erfolgen. Der CI-Massenversuch bestätigt das gefundene Molekulargewicht.

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 2.92$  (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.51 - 7.79 (m, 4H, Ar-H), 7.95 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz), 8.07 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz), 9.81 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 43.9$  (2 x CH<sub>3</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 122.4 (C4"), 127.1 (C3'/5'), 128.9 (C2'/6'), 129.1 (C2"/6"), 132.0 (C3"/5"), 132.6 (C1"), 137.5 (C1'), 144.6 (C4'), 191.2 (C=O).

**MS (EI):**

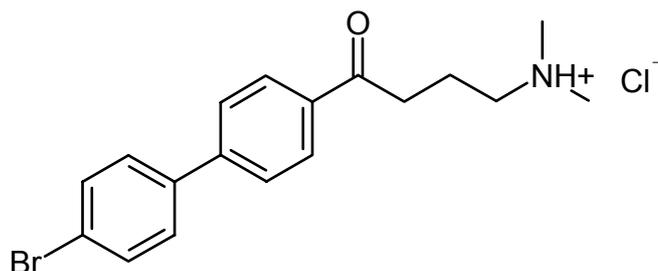
$m/z$  (%) = 319 M+2 (2), 317 M (3), 301 (5), 261 (28), 259 (27), 247 (6), 165 (13), 153 (16), 152 (100), 151 (27), 150 (13), 127 (41), 127 (18), 126 (10), 125 (5), 101 (4), 76 (12), 75 (8), 72 (8).

**MS (CI):**

$m/z$  (%) = 321 (15), 320 (100), 319 (21), 318 (81), 317 (4), 275 (6), 240 (7), 123 (9), 99 (7), 85 (16), 83 (15), 81 (39), 79 (16), 71 (48), 70 (14), 69 (50), 67 (42), 66 (11).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1} = 2960$  ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 2670 ( $\nu$ , C-H), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1510, 1410 ( $\nu$ , C=C), 1390 ( $\delta$ , C-H, aliphatisch), 1250 ( $\nu$ , C-N), 810 (1,4-disubstituierter Aromat), 660 ( $\nu$ , C-Br).

**5.7.4 1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-4-dimethylaminobutan-1-on Hydrochlorid (99)**

Synthese:	Ausgangsverbindung: 1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-4-chlorbutan-1-on				
Ausbeute:	18 %				
Schmelzpunkt:	224 °C				
C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NOBrCl	(382.73)	ber.:	C: 56.49	H: 5.53	N: 3.66
		gef.:	C: 32.19	H: 3.20	N: 2.43

Der Nachweis der elementaren Zusammenhänge konnte aufgrund der Instabilität des gefundenen Massenpeaks nicht mit hochauflösender Massenspektrometrie erfolgen. Der CI-Massenversuch bestätigt das gefundene Molekulargewicht.

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 1.96 - 2.08$  (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.77 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 3.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.22 (t, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 6.9$  Hz), 7.68 - 7.75 (m, 4H, Ar-H), 7.86 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.3$  Hz), 8.06 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.5$  Hz), 10.19 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 18.4$  (C3), 35.0 (C2), 42.0 (CH<sub>3</sub>), 56.1 (C4), 122.0 (C4"), 126.8 (C3'/5'), 128.6 (C2'/6'), 129.0 (C2"/6"), 131.9 (C3"/5"), 135.5 (C1"), 138.0 (C1'), 143.2 (C4'), 198.2 (C=O).

**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 346 (1), 261 (3), 259 (2), 153 (3), 152 (25), 151 (5), 150 (3), 126 (2), 84 (2), 71 (100).

**MS (CI):**

$m/z$  (%) = 349 (7), 348 (27), 346 (31), 303 (2), 302 (2), 268 (7), 114 (2), 85 (4), 83 (4), 81 (4), 79 (4), 72 (7), 71 (100), 70 (5), 69 (12), 67 (7).

**IR (KBr):**

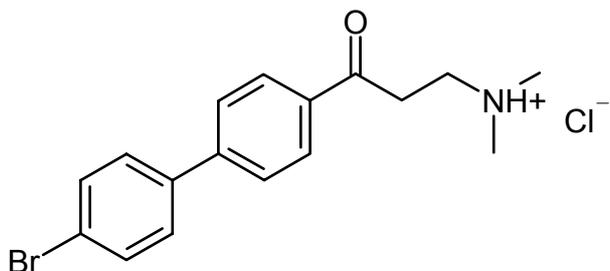
$\nu/\text{cm}^{-1} = 2930$  ( $\nu$ , N-H), 2650 ( $\nu$ , C-H, aliphatisch), 1680 ( $\nu$ , C-O), 1600, 1550, 1470 ( $\nu$ , C-H, Aromat), 1380 ( $\delta$ , C-H, aliphatisch), 1250 ( $\nu$ , C-N), 810 (1,4-disubstituierter Aromat), 680 ( $\nu$ , C-Br).

## 5.8 Synthese der Mannichbasen

### Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Mannichbasen:

Eine Lösung des Acetylbiphenyls, zwei Äquivalenten Dimethylammoniumchlorid, 1.6 Äquivalenten Paraformaldehyd und wenigen Tropfen konzentrierter Salzsäure in Ethanol wird 7 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten der Lösung entsteht ein weißer Niederschlag, der abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert wird.

### 5.8.1 1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-3-dimethylaminopropan-1-on Hydrochlorid (43a)



Synthese:	Ausgangsverbindung: Acetyl-4-brombiphenyl
Ausbeute:	56 %
Schmelzpunkt:	198 °C
$C_{17}H_{19}NOBrCl$	(368.70)
Identität:	Lit.: Niwa, 1957

#### $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 2.81 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 3.42 (t, 2H, H<sub>2</sub>,  $J$  = 7.5 Hz), 3.69 (t, 2H, H<sub>3</sub>,  $J$  = 7.1 Hz), 7.67 - 6.74 (m, 4H, Ar-H), 7.86 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.4 Hz), 8.09 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.5 Hz), 11.07 (bs, 1H, NH).

#### $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 33.2 (CH<sub>3</sub>), 42.1 (C<sub>2</sub>), 51.7 (C<sub>3</sub>), 122.1 (C<sub>4</sub>"'), 126.8 (C<sub>3</sub>'/5'), 128.8 (C<sub>2</sub>'/6'), 129.1 (C<sub>2</sub>"/6"), 131.9 (C<sub>3</sub>"/5"), 135.0 (C<sub>1</sub>"'), 137.9 (C<sub>1</sub>''), 143.6 (C<sub>4</sub>''), 196.2 (C=O).

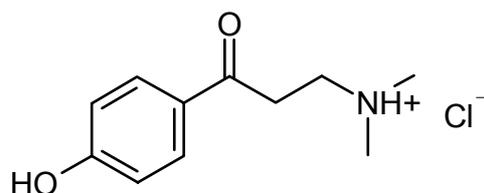
**MS (EI):**

**m/z (%)** = 333 M+2 (1), 331 M (1), 288 (5), 286 (5), 261 (9), 259 (9), 152 (18), 151 (5), 72 (6), 58 (100), 57 (11), 44 (5), 42 (7).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3500 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 2650 ( $\nu$ , C-H), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1550, 1480 ( $\nu$ , C=C), 1390 ( $\delta$ , C-H, aliphatisch), 1230 ( $\nu$ , C-N), 820 (1,4-disubstituierter Aromat), 660 ( $\nu$ , C-Br).

### 5.8.2 3-(Dimethylamino)-1-(4'-hydroxyphenyl)propan-1-on Hydrochlorid (53)



Synthese: Ausgangsverbindung: 4-Hydroxyacetophenon

Ausbeute: 20 %

Schmelzpunkt: 203 °C

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>Cl (232.73)

Identität: Lit.: Mannich, 1922

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.79 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 3.36 (t, 2H, H<sub>3</sub>,  $J = 7.1$  Hz), 3.52 (t, 2H, H<sub>2</sub>,  $J = 7.2$  Hz), 6.92 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.7$  Hz), 7.89 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.7$  Hz), 10.62 - 10.68 (m, 2H, NH, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 32.4 (C<sub>2</sub>), 42.1 (2 x CH<sub>3</sub>), 53.0 (C<sub>3</sub>), 115.3 (C<sub>3</sub>'/5'), 127.4 (C<sub>1</sub>'), 130.5 (C<sub>2</sub>'/6'), 162.6 (C<sub>4</sub>'), 194.7 (C=O).

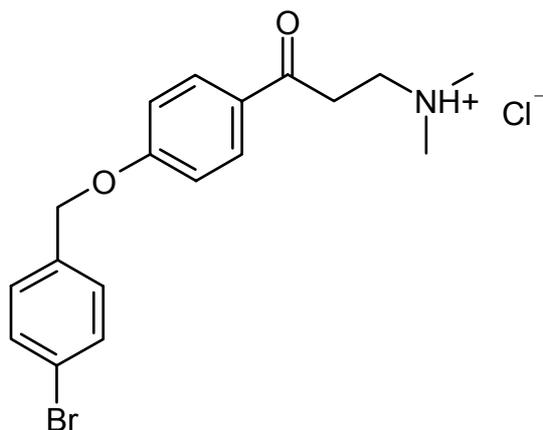
**MS (EI):**

**m/z (%)** = 193 (3), 121 (14), 93 (5), 72 (7), 65 (7), 58 (100), 57 (9), 44 (7), 42 (9).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3340 ( $\nu$ , OH), 2960 ( $\nu$ , C-H), 1670 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1580, 1460 ( $\nu$ , C=C), 1330 ( $\delta$ , C-H, aliphatisch), 1220 ( $\nu$ , C-O), 800 (1,4-disubstituierter Aromat).

### 5.8.3 1-[4-(4'-Brombenzyloxy)phenyl]-3-dimethylamino-propan-1-on Hydrochlorid (91)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-[4-(4'-Brombenzyloxy)phenyl]ethanon

Ausbeute: 61 %

Schmelzpunkt: 168 °C

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{BrCl}$	(398.73)	ber.:	C: 54.22	H: 5.31	N: 3.52
		gef.:	C: 53.98	H: 5.69	N: 3.40

 **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.79 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 3.35 - 3.40 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.57 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  = 7.1 Hz), 5.46 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2$ ), 7.15 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.7 Hz), 7.43 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.2 Hz), 7.60 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.3 Hz), 8.00 (d, 2H, Ar-H,  $J$  = 8.7 Hz), 10.87 (bs, 1H, NH).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 32.7 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 42.1 ( $\text{C}_2$ ), 51.8 ( $\text{C}_3$ ), 68.7 ( $-\text{OCH}_2$ ), 114.8 ( $\text{C}_3'/5'$ ), 121.1 ( $\text{C}_4''$ ), 129.1 ( $\text{C}_2''/6''$ ), 129.8 ( $\text{C}_2'/6'$ ), 131.4 ( $\text{C}_3''/5''$ ), 131.4 ( $\text{C}_1''$ ), 135.8 ( $\text{C}_1'$ ), 162.3 ( $\text{C}_4'$ ), 195.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

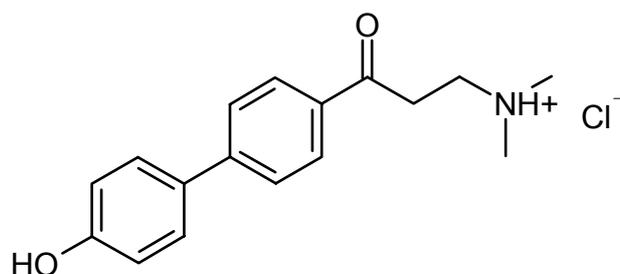
**MS (EI):**

**m/z (%)** = 363 M+2 (1), 361 M (1), 121 (1), 119 (1), 90 (17), 89 (10), 72 (6), 63 (6), 58 (100), 10 (10), 44 (10), 42 (6).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3480 ( $\nu$ ,  $\text{NH}^+$ ), 2910, 2600 ( $\nu$ , C-H), 1670 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1510, 1460 ( $\nu$ , C=C), 1390 ( $\delta$ , C-H, aliphatisch), 1230 ( $\nu$ , C-N), 1100 ( $\nu$ , C-O), 810 (1,4-disubstituierter Aromat), 660 ( $\nu$ , C-Br).

### 5.8.4 3-Dimethylamino-1-(4'-hydroxybiphenyl)propan-1-on Hydrochlorid (103)



Synthese: Ausgangsverbindung: 4-(4'-Hydroxyphenyl)acetophenon

Ausbeute: 27 %

Schmelzpunkt: 246 °C

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Cl}$	(305.80)	ber.:	C: 66.77	H: 6.59	N: 4.58
		gef.:	C: 66.86	H: 6.91	N: 4.78

 **$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 2.81 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 2.42 (t, 2H, H3,  $J = 7.0$  Hz), 3.62 (t, 2H, H2,  $J = 7.2$  Hz), 6.90 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.6$  Hz), 7.62 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.6$  Hz), 7.79 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz), 8.04 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.3$  Hz), 9.78 (s, 1H, OH), 10.37 (s, 1H, NH).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 32.9 ( $\text{C}_2$ ), 42.3 ( $\text{CH}_3$ ), 51.9 ( $\text{C}_3$ ), 115.9 ( $\text{C}_3''/5''$ ), 125.8 ( $\text{C}_3'/5'$ ), 128.1 ( $\text{C}_2'/\text{C}_6'$ ), 128.7 ( $\text{C}_2''/6''$ ), 129.2 ( $\text{C}_1''$ ), 133.6 ( $\text{C}_1'$ ), 145.0 ( $\text{C}_4'$ ), 158.1 ( $\text{C}_4''$ ), 196.0 (C=O).

**MS (EI):**

**m/z (%)** = 269 (4), 224 (24), 198 (5), 197 (33), 169 (6), 141 (6), 139 (6), 115 (8), 72 (7), 58 (100), 11 (11), 45 (6), 44 (9).

**IR (KBr):**

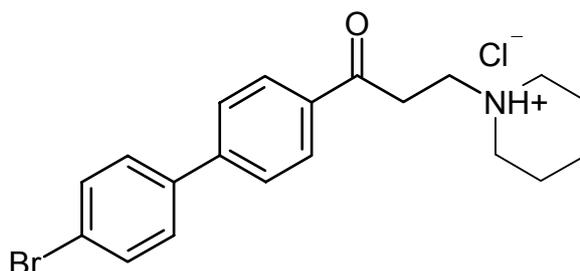
$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3400 ( $\nu$ , OH), 3080 ( $\nu$ , C-H), 2680 ( $\nu$ , C-H), 1670 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1530, 1400 ( $\nu$ , C=C), 1330 ( $\delta$ , C-H, aliphatisch), 1200 ( $\nu$ , C-O), 800 (1,4-disubstituierter Aromat).

## 5.9 Synthese der Mannichbasen mit veränderter Aminkomponente

### Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Mannichbasen mit Variation der Aminkomponente:

Eine Lösung aus einem Äquivalent 1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-3-dimethylaminopropan-1-on Hydrochlorid und einem Äquivalent der Aminkomponente in Ethanol wird 2-4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

#### 5.9.1 1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-3-piperidin-1-yl-propan-1-on Hydrochlorid (101)



Synthese: Ausgangsverbindung: 1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-3-dimethylaminopropan-1-on-hydrochlorid

Ausbeute: 29 %

Schmelzpunkt: 214 °C

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NOBrCl (408.77)

Identität: Lit.: Niwa, 1957

#### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):

$\delta$ /ppm (TMS) = 1.26 - 1.98 (m, 6H, Piperidinring), 2.81 - 3.12 (m, 2H, Piperidinring), 3.32 - 3.48 (m, 4H, H2 und Piperidinring), 3.73 (t, 2H, H3,  $J = 6.9$  Hz), 7.60 - 7.76 (m, 4H, Ar-H), 7.88 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.3$  Hz), 8.10 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.2$  Hz), 10.76 (bs, 1H, NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):**

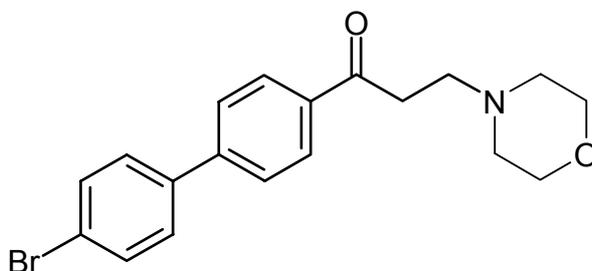
$\delta/\text{ppm}$  (TMS) = 21.3 (Piperidinring), 22.4 (C2), 38.7 (C3), 51.0 (Piperidinring), 52.1 (Piperidinring), 122.0 (C4"), 126.8 (C3'/5'), 128.7 (C2'/6'), 129.1 (C2"/6"), 131.9 (C3"/5"), 135.0 (C1"), 137.9 (C1'), 143.6 (C4'), 196.2 (C=O).

**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 373  $M+2$  (3), 371  $M$  (3), 288 (26), 186 (25), 261 (37), 259 (37), 153 (8), 152 (60), 151 (14), 99 (8), 98 (100), 97 (64), 85 (11), 84 (20), 76 (12), 56 (14), 55 (20), 44 (10), 42 (17), 41 (13).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 2940 ( $\nu$ ,  $\text{NH}^+$ ), 2400 ( $\nu$ , C-H), 1680 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1550 ( $\nu$ , C=C), 1230 ( $\nu$ , C-N), 820 (1,4-disubstituierter Aromat), 660 ( $\nu$ , C-Br).

**5.9.2 1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-3-morpholin-1-yl-propan-1-on (102)**

Synthese: Ausgangsverbindung: 1-(4'-Brombiphenyl-4-yl)-3-dimethylaminopropan-1-on-hydrochlorid  
Ausbeute: 31 %  
Schmelzpunkt: 115 °C  
 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Br}$  (374.29)  
Identität: Lit.: Niwa, 1957

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 2.26 - 2.44 (bs, 4H, Morpholinring), 2.70 - 2.73 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 3.23 (t, 2H, H<sub>3</sub>,  $J = 7.2$  Hz), 3.56 (m, 4H, Morpholinring), 7.68 - 7.74 (m, 4H, Ar-H), 7.83 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz), 8.07 (d, 2H, Ar-H,  $J = 8.4$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**

$\delta/\text{ppm (TMS)}$  = 35.5 (C<sub>2</sub>), 53.2 (C<sub>3</sub> und Morpholinring), 66.0 (Morpholinring), 121.9 (C<sub>4</sub>"'), 126.8 (C<sub>3</sub>'/5'), 128.7 (C<sub>2</sub>'/6'), 129.0 (C<sub>2</sub>"/6"), 131.9 (C<sub>3</sub>"/5"), 135.7 (C<sub>1</sub>"), 138.0 (C<sub>1</sub>'), 143.1 (C<sub>4</sub>'), 198.5 (C=O).

**MS (EI):**

$m/z$  (%) = 375 M+2 (1), 373 M (2), 288 (12), 286 (12), 261 (22), 259 (22), 153 (7), 152 (47), 151 (11), 114 (8), 101 (8), 100 (100), 99 (49), 98 (8), 86 (7), 76 (9), 71 (7), 57 (9), 56 (29), 55 (11), 42 (15).

**IR (KBr):**

$\nu/\text{cm}^{-1}$  = 2930 ( $\nu$ , NH<sup>+</sup>), 1670 ( $\nu$ , C=O), 1600, 1550, 1470 ( $\nu$ , C=C), 1260 ( $\nu$ , C-N), 1110 ( $\nu$ , C-O), 810 (1,4-disubstituierter Aromat), 660 ( $\nu$ , C-Br).

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

---

ALDERTON, W.K., COOPER, C.H., KNOWLES, R.G.

Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition.

*Biochem. J.*, 357, 593-615, 2001.

ALDERTON, W. K., ANGELL, A. D., CRAIG, C., DAWSON, J., GARVEY, E., MONCADA, S., MONKHOUSE, J., REES, D., RUSSELL, L. J., RUSSELL, R. J., SCHWARTZ, S., WASLIDGE, N., KNOWLES, R. G.

GW274150 and GW273629 are potent and highly selective inhibitors of inducible nitric oxide synthase in vitro and in vivo.

*Br. J. Pharmacol.*, 145, 301-312, 2005.

ALLWOOD, B. L., SPENCER, N., SHAHRIARI-ZAVAREH, H., STODDART, F., WILLIAMS, D.J.

Complexation of Diquat by a Bisparaphenylene-34-crown-10-Derivate.

*J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 14, 1061-1064, 1987.

AKIYAMA, T., HIROFUJI, H., OZAKI, S.

AlCl<sub>3</sub>-*N,N*-Dimethylaniline: A New Benzyl and Allyl Ether Cleavage Reagent.

*Tetrahedron*, 32, 1321-1324, 1991.

ARVELA, R.K., LEADBEATER, N.E., SANGI, M.S., WILLIAMS, V.A., GRANADOS, P., SINGER, R.D.

A Reassessment of the Transition-Metal Free Suzuki-Type Coupling Methodology.

*J. Org. Chem.*, 70, 161-168, 2005.

AYAJIKI, K., FUJIOKA, H., NODA, K., OKAMURA, T., TODA, N.

Modification by sumatriptan and acetylcholine of nitric oxide-mediated neurogenic dilatation in dog cerebral arteries.

*Eur. J. Pharmacol.*, 420, 67-72, 2001.

AYAJIKI, K., OKAMURA, T., TODA, N.

Flunarizine, an anti-migraine agent, impairs nitroxideric nerve function in cerebral arteries.

*Eur. J. Pharmacol.*, 329, 40-53, 1997.

BAGGALEY, K.H., FEARS, R., HINDLEY, R. M., MORGAN, B., MURRELL, E., THORNE, D. E.

Hypolipidemic analogs of ethyl 4-benzyloxybenzoate.

*J. Med. Chem.*, 20, 1388-1393, 1977.

BECKMAN, J. S., BECKMAN, T. W., CHEN, J., MARSHALL, P. A., FREEMAN, B. A.

Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide.

*Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 87, 1620-1624, 1990.

BLAND WARD, P. A., MOORE, P. K.

7-Nitroindazole derivatives are potent inhibitors of brain, endothelium and inducible isoform of nitric oxide synthase.

*Life Sci.*, 57, 131-135, 1995.

BLUHM, U.

Entwicklung von Aktivatoren und Inhibitoren der NO-Synthase.

Dissertation, Kiel, 2004.

BÖGER, R. H., SYDOW, K., BORLAK, J., THUM, T., LENZEN, H., SCHUBERT, B., TSIKAS, D., BODE-BÖGER, S. M.

LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases.

*Circ. Res.*, 87, 99-105, 2000.

BOER, R., ULRICH, W. R., KLEIN, T., MIRAU, B., HAAS, S., BAUR, L.

The inhibitory potency and selectivity of arginine substrate site nitric-oxide synthase inhibitors is solely determined by affinity towards the different isoenzymes.

*Mol. Pharmacol.*, 58, 1926-1034, 2000.

BOGDAN, C.

Nitric oxide and the regulation of gene expression.

*Trends Cell Biol.*, 11, 66-75, 2001.

Boughton-Smith, N. K., Evans, S. M., Hawkey, C. J., Cole, A. T., Balsitis, M., Whittle, B. J. R., Moncada, S.

Nitric oxide synthase activity in ulcerative colitis and crohn 's disease.

*Lancet*, 342, 338-340, 1993.

BOY, P., COMBELLAS, C., SUBA, C., THIÉBAULT, A.

Electrosynthesis of unsymmetrical Polyaryls by a SRN1-Type Reaction.

*J. Org. Chem.*, 59, 4482-4489, 1994.

BRADSHER, C. K., BROWN, F. C., PORTER H. K.

Synthesis and Fungistatic Activity of Some 3-Hydroxybiphenyl Derivatives.

*J. Am. Chem. Soc.*, 76, 2357-2362, 1954.

BREDT, D.S., SNYDER, S.H.

Isolation of nitric oxide synthase, a calmodulin-required enzyme.

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 682-685, 1990.

BREDT, D.S., HWANG, P.M., GLATT, C.E., LOWENSTEIN, C., REED, R.R., SNYDER, S.H.

Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase.

*Nature (Lond)*, 351, 714-718, 1991.

BRENMAN, J. E., CHAO, D. S., GEE, S. H., MCGEE, A. W., CRAVEN, S. E., SANTILLANO, D. R., WU, Z., HUANG, F., XIA, H., PETERS, M. F.

Interaction of nitric oxide synthase with the postsynaptic density protein PSD-95 and alpha1-syntrophin mediated by PDZ-domains.

*Cell*, 84, 757-767, 1996.

BURNSTOCK, G.

Purinergic nerves.

*Pharmacol. Rev.*, 24, 509-581, 1972.

BUSS, U.

Untersuchung von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen und strukturverwandten Verbindungen als Hemmstoffe von NO-Synthasen.

Dissertation, Kiel, 2005.

BUTLER, A. R., FLITNEY, F. W., WILLIAMS, D. L. H.

NO, nitrosonium ions, nitroxide ions, nitrosothiols and iron-nitrosyls in biology: a chemist's perspective.

*Trends Pharmacol. Sci.*, 16, 18-22, 1995.

Cernecki, S., Georgoulis, C., Provelenghiou, C.

Nouvelle Methode de Benzylolation d'Hydroxyles Glucidiques Encombres

*Tetrahedron Lett.*, 39, 3535-3536, 1976.

CHARLES, I. G., PALMER, R. M. J., HICKERY, M. S., BAYLIS, M. T., CHUBB, A. P., HALL, V. S., MOSS, D. W., MONCADA, S.  
Cloning, characterization and expression of cDNA encoding an inducible nitric oxide synthase from human chondrocyte.

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 11419-11423, 1993.

CLEMENT, B.

Thiourea moiety-containing activators of the NO synthase.

Patent Nr. DE 19830081, 2000.

CORBETT, J. A., TILTON, R. G., CHANG, K., HASAN, K. S., IDO, Y.

Aminoguanidine. A novel inhibitor of nitric oxide formation, prevents diabetic vascular dysfunction.

*Diabetes*, 41, 552-556, 1992.

CRANE, B. R., ARVAI, A. S., GHOSH, D. K., WU, C., GETZOFF, E. D., STUEHR, D. J., TRAINER, J. A.

Structure of nitric oxide synthase oxygenase dimer with pterin and substrate.

*Science*, 279, 2121-2126, 1998.

DAHL, A., RUSSELL, D., NYBERG-HANSEN, R., ROOTWELL, K.

Effect of nitroglycerin on cerebral circulation measured by transcranial Doppler and SPECT.

*Stroke*, 20, 1733-1736, 1989.

DAVIS, K. L., MARTIN, E., TURKO, I. V., MURAD, F.

Novel effects of nitric oxide.

*Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41, 203-236, 2001.

DERUBERTIS, F. R., CRAVEN, P. A.

Calcium-independent modulation of cyclic GMP and activation of guanylate cyclase by nitrosamines.

*Science*, 193, 897-899, 1976.

DI GIACOMO, C., SORRENTI, V., SALERNO, L., CARDILE, V., GUERRERA, F., SIRACUSA, M. A., AVITABILE, M., VANELLA, A.

Novel Inhibitors of neuronal nitric oxide Synthase.

*Exp. Biol. Med.*, 228, 486-490, 2003.

DINERMANN, J. L., DAWSON, T. M., SCHELL, M. J., SNOWMAN, A., SNYDER, S. H.

Endothelial nitric oxide synthase localized to hippocampal pyramidal cells: implications for synaptic plasticity.

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 4214-4218, 1994.

- DORHEIM, M.-A., TRACEY, W. R., POLLOCK, J. S., GRAMMAS, P.  
Nitric oxide synthase activity is elevated in brain microvessels in alzheimer's disease.  
*Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 205, 659-665, 1994.
- ESPLUGEUS, J. V.  
NO as a signalling molecule in the nervous system.  
*Br. J. Pharmacol.*, 135, 1079-1095, 2002.
- FARACI, S. W., NAGEL, A. A., VERDRIES, K. A., VINCENT, A. L., XU, H., NICHOLS, L. E., LABASTI, J. M., SALTER, E. D., PETTIPHER, E. R.  
2-Amino-4-methylpyridine as a potent inhibitor of inducible NO synthase activity *in vitro* and *in vivo*.  
*Br. J. Pharm.*, 119, 1101-1108, 1996.
- FELDMANN, P. L., GRIFFITH, O. W., HONG, H., STUEHR, D. J.  
Irreversible inactivation of macrophage and brain nitric oxide synthase by L-N $\omega$ -methylarginine requires NADPH-dependent hydroxylation.  
*J. Med. Chem.*, 36, 491-496, 1993
- FRENKEN, C. W. G. M., NUIJTEN, S. T.  
Flunarizine, a new preventive approach to migraine.  
*Clin. Neurol. Neurosurg.*, 86, 17-20, 1984.
- FRIBERG, L., OLESEN, J., IVERSEN, H. K., SPERLING, B.  
Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan.  
*Lancet*, 338, 13-17, 1991.
- FURCHGOTT, R. F., ZAWADZKI, J. V.  
Obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.  
*Nature (Lond.)*, 288, 373-376, 1980.
- FURCHGOTT, R. F.  
Studies on endothelium-dependent vasodilatation and the endothelium-derived relaxing factor.  
*Acta. Physiol. Scand.*, 139, 257-270, 1990.
- FURFINE, E. S., HARMON, M. F., PAITH, J. E., KNOWLES, R. G., SALTER, M., KIFF, R. J., DUFFY, C., HAZELWOOD, R., OPLINGER, J. A., GARVEY, E. P.  
Potent and selective-inhibition of human nitric-oxide synthases-selective inhibition of neuronal nitric oxide synthase by S-methyl-L-thiocitrulline and S-ethyl-L-thiocitrulline.  
*J. Biol. Chem.*, 269, 26677-26683, 1994.
- GALPERN, W. R., MATTHEWS, R. T., BEAL, M. F., ISACSON, O.  
NGF attenuates 3-nitrotyrosine formation in a 3-NP model of Huntington's disease.  
*Neuroreport*, 7, 2639-2642, 1996.
- GANTE, J., KURMEIER, H. A., ORTH, D., SCHACHT, E., WILD, A.  
Biphenylalkylamines.  
Patent Nr. DE74-2450989, 1976.

GARTHWAITE, J.

Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system.

*Trends Neurosci.*, 14, 60-67, 1991.

GARTHWAITE, J., BOULTON, C. L.

Nitric oxide signaling in the central nervous system.

*Annu. Rev. Physiol.*, 57, 683-706, 1995.

GARVEY, E. P., OPLINGER, J. A., TANOURY, G. J., SHERMAN, P. A., FOWLER, M., MARSHALL, S., HARMON, M. F., PAITH, J. E., FURFINE, E. S.

Potent and Selective inhibition of human nitric oxide synthases. Inhibition by non-amino acid isothioureas.

*J. Biol. Chem.*, 269, 26669-26676, 1994.

GARVEY, E. P., OPLINGER, J. A., FURFINE, E. S., KIFF, R. J., LASZLO, F., WHITTLE, B. J. R., KNOWLES, R. G.

1400W is a slow, tight binding and high selective inhibitor of inducible nitric-oxide synthase *in vitro* and *in vivo*.

*J. Biol. Chem.*, 272, 4959-4963, 1997.

GELLER, D. A., NUSSLER, A. K., DI-SILVIO, M., LOWENSTEIN, C. J., SHAPIRO, R. A., WANG, S. C., SIMMONS, R. L., BILLIAR, T. R.  
Cytokines, endotoxine, and glucocorticoids regulate the expression of inducible nitric oxide synthase in hepatocytes.

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 522-526, 1993.

GOADSBY, P. J., EDVINSSON, L., EKMAN, R.

Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache.

*Ann. Neurol.*, 28, 183-187, 1990.

GROSS, S. S., STUEHR, D. J., AISAKA, K., JAFFE, E. A., LEVI, R.

Macrophage and endothelial cell nitric oxide synthesis: cell type selective inhibition by *N*<sup>ε</sup>-aminoarginine, *N*<sup>ε</sup>-nitroarginine and *N*<sup>ε</sup>-methylarginine.

*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 170, 96-103, 1990.

GUO, F. H., COMHAIR, S. H., ZHENG, S., DWEIK, R. A., EISSA, N. T., THOMASSEN, M. J., CALHOUN, M., ERZURUM, S. C.

Molecular mechanism of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-translational regulation of NO synthesis.

*J. Immunol.*, 164, 5970-5980, 2000.

GUSTAFSSON, L. E., WIKLUND, C. U., PERSSON, M. G., MONCADA, S.

Modulation of autonomic neuroeffector transmission by nitric oxide in guinea pig ileum.

*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 173, 106-110, 1990.

GUZIK, T. J., KORBUT, R., ADAMEK-GUZIK, T.

Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation.

*J. Physiol. Pharmacol.*, 54, 469-487, 2003.

HALLINAN, E. A., HAGEN, T. J., BERGMANIS, A., MOORE, W. M., JEROME, G. M., SPANGLER, D. P., STEVENS, A. M., SHIEH, H. S., MANNING, P. T., PITZELE, B. S.

5-Fluorinated L-lysine analogues as selective induced nitric oxide synthase inhibitors.

*J. Med. Chem.*, 47, 900-906, 2004.

- HANBAUER, I., WINK, D., OSAWA, Y., EDELMAN, G. M., GALLY, J. A.  
Role of nitric oxide in NMDA-evoked release of [3H]-dopamine from striatal slices.  
*Neuroreport*, 3, 409-412, 1992.
- HANDY, R. L., WALLACE, P., GAFFEN, Z. A., WHITEHEAD, K. J., MOORE, P. K.  
The antinociceptive effect of 1-(2-trifluoromethylphenyl)imidazole (TRIM), a potent inhibitor of neuronal nitric oxide synthase in vitro in the mouse.  
*Br. J. Pharmacol.*, 116, 2349-2350, 1995.
- HANDY, R. L., MOORE, P. K.  
A comparison of the Effects of L-NAME, 7-NI and L-NIL on carrageenan hindpaw oedema and NOS activity.  
*Br. J. Pharmacol.*, 123, 1119-1126, 1998.
- HANESSIAN, S., LIAK, T. J., VANESSE, B.  
Facile Cleavage of Benzyl Ethers by Catalytic Transfer Hydrogenation.  
*Synthesis*, 396-397, 1981.
- HANSEN, D. W., JR., PETERSON, K. B., TRIVEDI, M., KRAMER, S. W., WEBBER, R. K., TJOENG, F. S., MOORE, W. M., JEROME, G. M., KORNEIMER, C. M., MANNING, P. T., CONNOR, J. R., MISKO, T. P., CURRIE, M. G., PITZELE, B. S.  
2-Iminohomopiperidinium salts as selective inhibitors of inducible nitric oxide synthase (iNOS).  
*J. Med. Chem.*, 41, 1361-1366, 1998.
- HARTENECK, C., KOESLING, D., SOLING, A., SCHULTZ, G., BOHME, E.  
Expression of soluble guanylyl cyclase. Catalytic activity requires two enzyme subunits.  
*FEBS Lett.*, 272, 221-223, 1990.
- HEALES, S. J., BOLANOS, J. P., STEWART, V. C., BROOKES, P. S., LAND, J. M., CLARK, J. B.  
Nitric oxide, mitochondria and neurological disease.  
*Biochim. Biophys. Acta.*, 1410, 215-228, 1999.
- HEATHCOCK, C. H., RATCLIFFE, R.  
A Stereoselective Total Synthesis of the Guaiazulenic Sesquiterpenoids  $\alpha$ -Bulnesene and Bulnesol  
*J. Am. Chem. Soc.*, 93, 1746-1757, 1971.
- HEBER, D., GIRRESER, U., SCHÜTT, M.  
A Facile One-Pot Synthesis of 1-Aryl-2-(dimethylaminomethyl)prop-2-en-1-ones from Aryl Methyl Ketones.  
*Synthesis*, 9, 715-717, 1998a.
- HEBER, D., GIRRESER, U., SCHÜTT, M.  
An Efficient and Facile Synthesis of Novel 3-Benzoyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidines.  
*Synlett*, 3, 263-264, 1998b.
- HIBBS, J. B., JR., TAINTOR, R. R., VAVRIN, Z. AND RACHLIN, E. M.  
Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule.  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 157, 87-94, 1988.
- HOBBS, A. J., HIGGS, A., MONCADA, S.  
Inhibition of nitric oxide synthase as potential therapeutic target.  
*Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 39, 191-220, 1999.

HU, J., FERREIRA, A., VAN ELDIK, L. J.

S100 $\beta$  induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes.  
*J. Neurochem.*, 69, 2294-2301, 1997.

HUANG, P. L., FISHMAN, M. C.

Genetic analysis of nitric oxide synthase isoforms: targeted mutation in mice.  
*J. Mol. Med.*, 74, 415-421, 1996.

IDOUX, J. P., KIEFER, G. E., BAKER, G. R., PUCKET, W. E., SPENCE, F. J.

Mode of electronic Effect Transmission via the Amide Bond  
*J. Org. Chem.*, 45, 441-444, 1980.

IGNARRO, L. J.

Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication.  
*Hypertension*, 16, 477-483, 1990.

IGNARRO, L. J.

Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview.  
*J. Physiol. Pharmacol.*, 53, 503-514, 2002.

IGNARRO, L. J.

Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide.  
*Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 30, 535-560, 1990.

IGNARRO, L. J., BUGA, G. M., WOOD, K. S., BYRNS, R. E., CHAUDHURI, G.

Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 9265-9269, 1987.

IVERSEN, H. K., OLESEN, J., Tfelt-HANSEN, P.

Intravenous nitroglycerin as an experimental model of vascular headache. Basic characteristics.  
*Pain*, 38, 17-24, 1989.

IVERSEN, H. K., NIELSEN, T. H., OLESEN, J., Tfelt-HANSEN, P.

Arterial responses during migraine headache.  
*Lancet*, 336, 837-839, 1990.

JENSEN, K., TUXEN, C., PEDERSEN-BJERREGARD, U., JANSEN, I., EDVINSON, L., OLESEN, J.

Pain and tenderness in human temporal muscle induced by bradykinin and 5-hydroxytryptamine.  
*Peptides*, 11, 1127-1132, 1990.

JOLY, G. A., NARAYANAN, K., GRIFFITH, O. W., KILBOURN, R. G.

Characterization of the effects of two new arginine/citrulline analogues on constitutive and inducible nitric oxide synthases in rat aorta.  
*Br. J. Pharmacol.*, 115, 491-497, 1995.

KANKURI, E., VAALI, K., KNOWLES, R., LÄHDE, M., KORPELA, R., VAPAATALO, H., MOILANEN, E.

Suppression of acute experimental colitis by an iNOS-selective inhibitor N-[3-(aminomethyl)benzyl]acetamide (1400W).  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 298, 1128-1132, 2001.

- KAWAMATSU, Y., SOHDA, T., IMAI, Y.  
2-Amino-4-phenylthiazole derivatives as anti-atherogenic agent.  
*Eur. J. Med. Chem.*, 16, 355-362, 1981.
- KLATT, P., SCHMIDT, K., BRUNNER, F., MAYER, B.  
Inhibitors in brain nitric oxide synthase. Binding kinetics, metabolism and enzyme inactivation.  
*J. Biol. Chem.*, 269, 1674-1680, 1994.
- KNOWLES, R. G., MONCADA, S.  
Nitric oxide synthases in mammals.  
*Biochem. J.*, 298, 249-258, 1994.
- KOBZIK, L., REID, M. B., BREDT, D. S., STAMLER, J. S.  
Nitric oxide in skeletal muscle.  
*Nature (Lond.)*, 372, 546-548, 1994.
- KOBZIK, L., BREDT, D. S., LOWENSTEIN, C. J., DRAZEN, J., GASTON, B., SUGARBAKER, D., STAMLER, J. S.  
Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization.  
*Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 9, 371-377, 1993.
- KRÖNCKE, K. D.  
Nitrosative stress and transcription.  
*J. Biol. Chem.*, 284, 1365-1377, 2003.
- KURIYAMA, K., OHKUMA, S.  
Role of nitric oxide in central synaptic transmission: effects on neurotransmitter release.  
*Jpn. J. Pharmacol.*, 69, 1-8, 1995.
- LAN, P., BERTA, D., PORCO, J. A., SOUTH, S. M., JR., PARLOW, J. J.  
Polymer-Assisted Solution-Phase (PASP) Suzuki Couplings Employing an Anthracene-Tagged Palladium Catalyst.  
*J. Org. Chem.*, 68, 9678-9686, 2003.
- LASSEN, L.H., THOMSEN, L. L., OLESEN, J.  
Histamine induces migraine via the H<sub>1</sub>-receptor: support for the NO hypothesis of migraine.  
*Neuroreport*, 6, 1476-1479, 1995.
- LASSEN, L. H., THOMSEN, L. L., KRUISE, C., IVERSEN, H. K., OLESEN, J.  
H<sub>1</sub>-receptor blockade does not prevent nitroglycerine-induced migraine. Support for the NO-hypothesis of migraine.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 49, 335-340, 1996.
- LASSEN, L. H., ASHINA, M., CHRISTIANSEN, I., ULRICH, V., OLESEN, J.  
Nitric oxide synthase inhibition in migraine.  
*Lancet*, 349, 401-402, 1997.
- LASZLO, F., WHITTLE, B. J.  
Actions of isoform-selective and non-selective nitric oxide synthase inhibitors on endotoxine-induced vascular leakage in rat colon.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 334, 99-102, 1997.

LAURENT, GERHARDT

Justus Liebigs Anal. Chem. LXXV, 78-79, 1867.

LEONE, M., GRAZZI, L., LA MANTIA, L., BUSSONE, G.

Flunarizine in migraine: a minireview.

*Headache*, 31, 388-391, 1991.

Li, J.-H., Liu, W.-J.

Dabco as an Inexpensive and Highly Efficient Ligand for Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction.

*Org. Lett.*, 6, 2809-2811, 2004.

LINCOLN, T. M.

Cyclic GMP and mechanism of vasodilatation.

*Pharmacol. Ther.*, 41, 479-502, 1989.

LOUIS, P.

A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine in migraine.

*Headache*, 21, 235-239, 1981.

LUCAS, K. A., PITARI, G. M., KAZEROUNIAN, S., RUIZ-STEWART, I., PARK, J., SCHULZ, S., CHEPENIK, K. P., WALDMANN, S. A.

Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP.

*Pharmacol. Rev.*, 52, 375-414, 2000.

LUNDBERG, J. M.

Evidence for the co-existence of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and acetylcholine in neurons of cat exocrine glands. Morphological, biochemical and functional studies.

*Acta Physiol. Scand.*, 496, 1057, 1981.

LÜSCHER, T. F.

Endothelium-derived nitric oxide: the endogenous nitrovasodilator in the human cardiovascular system.

*Eur. Heart J.*, 12(suppl. E), E2-E11, 1991.

MANN, N., BACK, W., MUTSCHLER, E.

Potential analgesics. 1. synthesis and aminomethylation of biphenyl alkyl ketones.

*Arch. Pharm.*, 306, 625-631, 1973.

MANNICH, C., LAMMRING, D.

Synthesis of  $\beta$ -keto bases from aliphatic-aromatic ketones, formaldehyde and secondary amines.

*Chem. Ber.*, 55B, 3510-3526, 1922.

MARLETTA, M. A., YOON, P. S., IYENGAR, R., LEAF, C. D., WISHNOK, J. S.

Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate.

*Biochemistry*, 27, 8706-8711, 1988.

MARSDEN, P. A., SCHAPPERT, K. T., CHEN, H. S., FLOWERS, M., SUNDELL, C. L., WILCOX, J. N., LAMAS, S., MICHEL, T.

Molecular cloning and characterization of human endothelial nitric oxide synthase.

*FEBS Lett.*, 307, 287-293, 1992.

- MAYER, B., HEMMENS, B.  
Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells.  
*Trends Biochem. Sci.*, 22, 477-481, 1997.
- MAYER, B., KLATT, P., BOHME, E., SCHMIDT, K.  
Regulation of neural nitric oxide and cyclic GMP formation by  $Ca^{2+}$ .  
*J. Neurochem.*, 59, 2024-2029, 1992.
- MCCALL, T. B., FEELISCH, M., PALMER, R. M., MONCADA, S.  
Identification of *N*-Iminoethyl-L-ornithine as an irreversible inhibitor of nitric oxide synthase in phagocytic cells.  
*Br. J. Pharmacol.*, 102, 234-238, 1991.
- McMILLAN, K., ADLER, M., AULD, D. S., BALDWIN, J. J., BLASKO, E., BROWN, L. J., CHELSKY, D., DAVEY, D., DOLLE, R. E., EAGEN, K. A., *ET AL.*  
Allosteric inhibitors of inducible nitric oxide synthase dimerization discovered via combinatorial chemistry.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 1506-1511, 2000.
- McMILLAN, K., MASTERS, B. S.  
Prokaryotic expression of the heme- and flavin-binding domains of rat neuronal nitric oxide synthase as distinct polypeptides: identification of the heme-binding proximal thiolate ligand as cysteine-415.  
*Biochemistry*, 34, 3686-3693, 1995.
- MOHAUPT, M. G., ELZIE, J. L., AHN, K. Y., CLAPP, W. L., WILCOX, C. S., KONE, B. C.  
Differential expression and induction of mRNAs encoding two inducible nitric oxide synthases in rat kidney.  
*Kidney Internat.*, 46, 653-665, 1994.
- MOLLACE, V., BAGETTA G., NISTICO, G.  
Evidence that L-arginine possesses proconvulsant effects mediated through nitric oxide.  
*Neuroreport*, 2, 269-272, 1991.
- MONCADA, S., PALMER, R. M. J., HIGGS, E. A.  
Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology.  
*Pharmacol. rev.*, 43, 109-142, 1991.
- MONCADA, S., HIGGS, E. A.  
The L-arginine-nitric oxide pathway.  
*N. Engl. J. Med.*, 329, 2002-2012, 1993.
- MONCADA, S., HIGGS, E. A.  
Molecular mechanism and therapeutic strategies related to nitric oxide.  
*FASEB*, 9, 1319-1330, 1995.
- MONCADA, S., HIGGS, A., FURCHGOTT, R.  
International Union of Pharmacology nomenclature in nitric oxide research.  
*Pharmacol. Rev.*, 49, 137-142, 1997.
- MONCADA, S., PALMER, R. M. J., HIGGS, E. A.  
Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication.  
*Biochem. Pharmacol.*, 38, 1709-1715, 1989.

- MOORE, P. K., BABBADGE, R. C., WALLACE, P., GAFFEN, Z. A., HART, S. L.  
7-Nitro indazole, an inhibitor of nitric oxide synthase, exhibits anti-nociceptive activity in the mouse without increasing blood pressure.  
*Br. J. Pharmacol.*, 108, 296-297, 1993.
- MORO, M. A., DARLEY-USMAR, V. M., GOODWIN, D. A., READ, N. G., ZAMORA-PINO, R., FEELISCH, M., RADOMSKI, M. W., MONCADA, S.  
Paradoxical fate and biological action of peroxynitrite on human platelets.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 6702-6706, 1994.
- MORRIS, S. M., JR., BILLIAR, T. R.  
New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis.  
*Am. J. Physiol.*, 266, E829-E839, 1994.
- MOSKOWITZ, M. A.  
Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine.  
*Neurology*, 43, 16-20, 1993.
- NAKANE, M., ARAI, K., SAHEKI, S., KUNO, T., BUECHLER, W., MURAD, F.  
Molecular cloning and expression of cDNAs coding for soluble guanylyl cyclase from rat lung.  
*J. Biol. Chem.*, 265, 16841-16845, 1990.
- NAKANE, M., SCHMIDT, H. H. H. W., POLLOCK, J. S., FÖRSTERMANN, U., MURAD, F.  
Cloned human brain nitric oxide synthase is highly expressed in skeletal muscle.  
*FEBS Lett.*, 316, 175-180, 1993.
- NATHAN, C.  
Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells.  
*FASEB J.*, 6, 3051-3064, 1992.
- NATHAN, C. F., HIBBS, J. B., JR.  
Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity.  
*Curr. Opin. Immunol.*, 3, 65-70, 1991.
- NATHAN, C., XIE, Q.-W.  
Regulation of biosynthesis of nitric oxide.  
*J. Biol. Chem.*, 269, 13725-13728, 1994.
- NGUYEN, T., BRUNSON, D., CRESPI, C. L., PENMAN, B. W., WISHNOK, J. S. AND TANNENBAUM, S. R.  
DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 3030-3034, 1992.
- NIWA, H.  
Biphenyl derivatives. V. Dialkylaminoethyl ketones.  
*Tohoku Coll. Pharm.*, 4, 69-78, 1957
- NUSSLER, A. K., BILLIAR, T. R.  
Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase.  
*J. Leukoc. Biol.*, 54, 171-178, 1993.

- OLANOW, J. P.  
Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease.  
*Neurology*, 47, 161-170, 1996.
- OLESEN, J., JANSEN-OLESEN, I.  
Nitric oxide mechanism in migraine.  
*Pathol. Biol. (Paris)*, 48, 648-657, 2000.
- ONUR, O., AKINCI, A. S., AKBIYIK, F., UNSAL, I.  
Elevation levels of nitrate in rheumatoid arthritis.  
*Rheumatol. Int.*, 20, 154-158, 2001.
- OLKEN, N. M., MARLETTA, M. A.  
*N*<sup>0</sup>-methyl-L-arginine functions as an alternative substrate and mechanism-based inhibitor of nitric oxide synthase.  
*Biochemistry*, 32, 9677-9685, 1993.
- PALMER, R. M. J., FERRIGE, A. G., MONCADA, S.  
Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor.  
*Nature (Lond.)*, 327, 524-526, 1987.
- PAPAPETROPOULOS, A., CZIRAKI, A., RUBIN, J. W., STONE, C. D., CATRAVAS, J. D.  
cGMP accumulation and gene expression of soluble guanylate cyclase in human vascular tissue.  
*J. Cell. Physiol.*, 167, 213-221, 1996.
- PETROS, A., BENNETT, D., VALLANCE, P.  
Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock.  
*Lancet*, 338, 1557-1558, 1991.
- PEDERSEN-BJERREGARD, U., NIELSEN, L. B., JENSEN, K., EDVINSSON, L., JANSEN, I., OLESEN, J.  
Calcitonin gene related peptide, neurokinin A and substance P: effects on nociception and neurogenic inflammation in human skin and temporal muscle.  
*Peptide*, 12, 333-337, 1991.
- RADOMSKI, M. W., PALMER, R. M. J., MONCADA, S.  
An L-Arginin/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 5193-5197, 1990.
- RAMAN, C. S., LI, H., MARTÅSEK, P., KRÀI, V., MASTERS, B. S. S., POULOS, T. L.  
Crystal Structure of Constitutive Endothelial Nitric Oxide Synthase : A Paradigm for Pterin Function Involving a Novel Metal Center.  
*Cell*, 95, 939-950, 1998.
- RAND, M. J.  
Nitroergic transmission: nitric oxide as a mediator of non-adrenergic, non-cholinergic neuro-effector transmission.  
*Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 19, 147-169, 1992.

- RODRIGUEZ-CRESPO, L., GERBER, N. C., ORTIZ DE MONTELLANO, P. R.  
Endothelial nitric-oxide synthase. Expression in Escherichia coli, spectroscopic characterization, and role of tetrahydrobiopterin in dimer formation.  
*J. Biol. Chem.*, 271, 11462-11467, 1996.
- RUDINGER-ADLER, E., BUECHI, J.  
Synthesis of several benzyloxyphenyl derivatives with local anesthetic activity.  
*Arzneimittel-Forschung*, 29, 1326-1331, 1979.
- SALERNO, L., SORRENTI, V., DIGIACOMO, C., ROMEO, G., SIRACUSA, M. A.  
Progress in the Development of Selective Nitric Oxide Synthase (NOS) Inhibitors.  
*Curr. Pharm. Design*, 8, 177-200, 2002.
- SCHMIDT, K., WERNER-FELMAYER, G., MAYER, B., WERNER, E. R.  
Preferential inhibition of inducible nitric oxide synthase in intact cells by the 4-amino analogue of tetrahydrobiopterin.  
*Eur. J. Biochem.*, 259, 25-31, 1999.
- SESSA, W. C.  
The nitric oxide synthase family of proteins.  
*J. Vasc. Res.*, 31, 131-143, 1994.
- SESSA, W. C., PRITCHARD, K., SEYEDI, N., WANG, J., HINTZE, T. H.  
Chronic exercise in dog increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression.  
*Circ. Res.*, 74, 349-353, 1994.
- SIDDHANTA, U., WU, C., ABU-SOUD, H. M., ZHANG, J., GHOSH, D. K., STUEHR, D. J.  
Heme iron reduction and catalysis by a nitric oxide synthase heterodimer containing one reductase and two oxygenase domains.  
*J. Biol. Chem.*, 271, 7309-7312, 1996.
- SILVERMAN, R. B., HUANG, H., MARLETTA, M. A., MARTASEK, P.  
Selective Inhibition of neuronal nitric oxide synthase by *N*<sup>ω</sup>-Nitroarginine- and Phenylalanine-Containing Dipeptides and Dipeptide Esters.  
*J. Med. Chem.*, 40, 2813-2817, 1997.
- SNYDER, S. H., BREDT, D. S.  
Biological roles of nitric oxide.  
*Sci. Am.*, 266, 68-71, 1992.
- SOUTHAN, G. J., SZABO, C., THIEMERMANN, C.  
Isothioureas: potent inhibitors of nitric oxide synthases with variable isoform selectivity.  
*Br. J. Pharmacol.*, 114, 510-516, 1995.
- STAMLER, J. S., MEISSNER, G.  
Physiology of nitric oxide in skeletal muscle.  
*Physiol. Rev.*, 81, 209-237, 2001.

- STRYER, L.  
Biochemie.  
*Spektrum Akademischer Verlag*, München, 4. Auflage, 2003.
- STUEHR, D. J., KWON, N. S., NAHAN, C. F., GRIFFITH, O. W., FELDMAN, P. L., WISEMAN, J.  
N-Hydroxy-L-Arginine is an intermediate in the Biosynthesis of Nitric Oxide from L-Arginine.  
*J. Biol. Chem.*, 266, 6259-6263, 1991.
- STUEHR, D. J.  
Structure-function aspects in the nitric oxide synthases.  
*Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 37, 339-359, 1997.
- STUEHR, D. J., GROSS, S. S., SAKUMA, I., LEVI, R., NATHAN, C. F.  
Activated murine macrophages secrete a metabolite of arginine with the bioactivity of endothelium-derived relaxing factor and the chemical reactivity of nitric oxide.  
*J. Exp. Med.*, 169, 1011-1020, 1989.
- THOMSEN, L. L., KRUSE, C., IVERSEN, H. K., OLESEN, J.  
A nitric oxide donor (nitroglycerine) triggers genuine migraine attacks.  
*Eur. J. Neurol.*, 1, 73-80, 1994.
- THOMPSON, N. J., GRAY, G. W., GOODBY, J. W., KENNETH, J. T.  
The Liquid-Crystalline Properties of Copper(II) Complexes of  $\beta$ -Diketones.  
*Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 200, 109-131, 1991.
- THOMSEN, L. L., OLESEN, J.  
Nitric Oxide Theory of Migraine.  
*Clinical Neurosci.*, 28-33, 1998.
- TILTON, R. G., CHANG, K., HASAN, K. S., SMITH, S. R., PETRASH, J. M., MISKO, T. P., MOORE, W. M., CURRIE, M. G., CORBETT, J. A., MCDANIEL, M. L.  
Prevention of Diabetic Vascular Dysfunction by Guanidines.  
*Diabetes*, 42, 221-232, 1993
- TICHIO, H., MOK, Y. K., ZHANG, Q., KAN, H. M., BREDDT, D. S., ZHANG, M.  
Formation of nNOS/PSD-95, PDZ dimer requires a preformed beta-finger structure from the nNOS PDZ domain.  
*J. Mol. Biol.*, 303, 359-370, 2000.
- TITHERADGE, M. A.  
Nitric oxide in septic shock.  
*Biochim. Biophys. Acta.*, 1411, 437-455, 1999.
- TODA, N.  
Mechanism underlying responses to histamine of isolated monkey and human cerebral arteries.  
*Am. J. Physiol.*, 258, H311-H317, 1990.
- Toda, N., Okamura, T.  
The Pharmacology of nitric oxide in the Peripheral Nervous System.  
*Pharmacol. Rev.*, 55, 271-324, 2003.

- TRAXLER, P., TRINKS, U., BUCHDUNGER, E., METT, H., MEYER, T., MÜLLER, M., REGENASS, U., RÖSLER, J., LYDON, N.  
 [(Alkamino)methyl]arylophenones: Potent and Selective Inhibitors of the Epidermal Growth Factor Receptor Protein Tyrosine Kinase.  
*J. Med. Chem.*, 38, 2441-2448, 1995.
- TUTEJA, N., SINGH, M. B., MISRA, M. K., BHALLA, P.L., TUTEJA, R.  
 Molecular mechanisms of DNA damage and repair: progress in plants.  
*Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 36, 337-397, 2001.
- VANHOUTTE, P. M.  
 Endothelium and control of vascular function.  
*Hypertension*, 13, 658-667, 1989.
- VIRAG, L., SZABO, E., GERGELY, P., SZABO, C.  
 Peroxynitrit-induced cytotoxicity: mechanism and opportunities for intervention.  
*Toxicol. Lett.*, 140-141, 113-124, 2003.
- WEI, C. C., WANG, Z. Q., MEADE, A. L., McDONALD, J. F., STUEHR, D. J.  
 Why do nitric oxide synthases use tetrahydrobiopterin?  
*J. Inorg. Biochem.*, 91, 618-624, 2002.
- WEINER, C. P., LIZASOAIN, I., BAYLIS, S. A., KNOWLES, R. G., CHARLES, I. G., MONCADA, S.  
 Induction of calcium-dependend nitric oxide synthases by sex hormones.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 5212-5216, 1994.
- WERNER, E. R., PITTERS, E., SCHMIDT, K., WACHTER, H., WERNER-FELMAYER, G., MAYER, B.  
 Identification of the 4-amino analogues of tetrahydrobiopterin as a dihydropteridine reductase inhibitor and a potent pteridine antagonist of rat neuronal nitric oxide synthase.  
*Biochem. J.*, 320, 193-196, 1996.
- WIESINGER, H.  
 Arginine metabolism and synthesis of nitric oxide in the nervous system.  
*Prog. Neurobiol (Oxford)*, 64, 365-391, 2001.
- WILCOX, C. S., DENG, X., WELCH, W. J.  
 NO generation and action during changes in salt intake; roles of nNOS and macula densa.  
*Am. J. Physiol.* 274, 1585-1593, 1998.
- WILLSON, T. M., KOCIENSKI, P., JAROWICKI, K., ISAAC, K., HITCHCOCK, P. M., FALLER, A., CAMPBELL, S. F.  
 Studies Related to the Synthesis of Pederin. Part 2. Synthesis of Pederol Dibenzoate and Benzoylpedamide.  
*Tetrahedron*, 46, 1767-1782, 1990.
- WITIAK, D. T., HEILMAN, W. P., SANKARAPPA, S. K., CAVESTRI, R. C., NEWMAN, H. A. I.  
 Synthesis of Ethyl 6-Substituted-Chroman- and -Chromone-2-carboxylates. A Comparative Structure-Activity Study Employing the 6-Phenyl and Phenoxy Analogues in the Triton Hyperlipidemic Rat Model.  
*J. Med. Chem.*, 18, 934-942, 1975.
- WOLFF, D. J., DATTO, G. A., SAMATOVICZ, R. A., TEMPSICK, R. A.  
 Calmoduline-dependent Nitric-oxide Synthase-Mechanism of inhibition by imidazole and phenylimidazoles.  
*J. Biol. Chem.*, 268, 9425-9429, 1993.

WRIGHT, C. E., REES, D. D., MONCADA, S.

Protective and pathological roles of nitric oxide in endotoxin shock.

*Cardiovasc. Res.*, 226, 48-57, 1992.

YOUNG, R. J., BEAMS, R. M., CARTER, K., CLARK, H. A., COE, D. M., CHAMBER, C. L., DAVIES, P. I., DAWSON, J., DRYSDALE, M. J., FRANZMAN, K. W.

Inhibition of inducible nitric oxide synthase by acetamide derivatives of hetero-substituted lysine and homolysine.

*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 597-600, 2000.

Die vorliegende Arbeit entstand am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel auf Anregung und unter der Leitung von

**Herrn Prof. Dr. Bernd Clement**

Für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis, die Überlassung des interessanten Themas, die stete Diskussionsbereitschaft und Unterstützung möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater bedanken.

Prof. Dr. Dieter Heber danke ich herzlich für die gute Zusammenarbeit im „Grünenthalprojekt“, sowie für den vielfachen fachlichen und fachfremden Gedankenaustausch. Vielen Dank für die große Unterstützung in Fragen der chemischen Nomenklatur und für die vielen Tafeln Schokolade und die stets bereit gehaltene Tasse Tee.

Ich danke der Grünenthal GmbH, stellvertretend Dr. Bernd Sundermann und Dr. Hagen Hennies für die Zusammenarbeit in unserem Projekt.

Für Ihre unermüdliche Arbeit rund um die Synthese möchte ich mich bei Melissa Zieths bedanken. Danke für die vielen weißen Kristalle, die wir gemeinsam haben wachsen sehen.

Susan Heuer, Maren König und Dr. Ulrich Girreser danke ich für die Aufnahme von NMR- und/oder IR-Spektren.

Sven Wichmann danke ich für die MS-Spektren.

Dr. Ullvie Bluhm und Dr. Uwe Buss danke ich für die unkomplizierte Zusammenarbeit und für die Testung meiner Substanzen.

Nina Hoppe, Antje Havemeyer, Christiane Reeh und Stephanie Wolf danke ich für die vielen schönen Stunden innerhalb und außerhalb des Institutes.

Vielen Dank auch den fleißigen Korrekturlesern dieser Arbeit. Insbesondere Dr. Uwe Buss, Dr. Ilka Kock, HD. Dr. Thomas Kunze, Kim Harder und Fritz Harder danke ich für die vielen Stunden über den Zeilen.

Dank geht auch an Nina Hoppe, Lars Stenzel, Dr. Uwe Buss, Dr. Katrin Matschke und Melissa Zieths für die gute Zusammenarbeit im 8. Semester.

**Name:** Friederike Friedrich  
**Wohnort:** Boiestraße 4  
24114 Kiel  
**Geburtsdatum:** 14.04.1977  
**Geburtsort:** Hamburg  
**Familienstand:** ledig  
**Staatsangehörigkeit:** deutsch

### Schul Ausbildung

08/1983 - 06/1987 Gustav-Dreyer-Grundschule, Berlin  
08/1987 - 06/1989 Orientierungsstufe, Salzhemmendorf  
08/1989 - 06/1996 Viktoria-Luise-Gymnasium, Hameln,  
Abitur, Note: 2,2

### Studium und Ausbildung

03/1997 - 05/2001 Studium der Pharmazie,  
Christian-Albrechts-Universität (CAU) zu Kiel  
07/2001 - 12/2001 Wissenschaftliche Mitarbeiterin,  
School of Pharmacy, London  
01/2002 - 07/2002 Pharmaziepraktikum, Wellseeapotheke, Kiel  
07/2002 Approbation zur Apothekerin, Note: „gut“

### Berufliche Tätigkeit und Weiterbildung

seit 08/2002 Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Promotion,  
Pharmazeutisches Institut der CAU, Kiel  
seit 12/2005 Apotheker für Pharmazeutische Analytik  
seit 3/2006 selbständige Apothekerin in der  
Friedheim-Apotheke am Twedter Plack,  
Flensburg

F. FRIEDRICH, U. GIRRESER, M. ROSTAIE-GERYLOW, U. WOLSCHEENDORF, D. HEBER, B. CLEMENT  
Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine: synthesis of a new class of selective NO-synthase inhibitors.  
DPhG-Jahrestagung 2004, Regensburg.

CLEMENT, B.; BLUHM, U.; BUSCHMANN, H.; BUSS, U.; FRIEDRICH, F.; GIRESSER, U.; HEBER, D.;  
HENNIES, H.; OBERBÖSCH, S.; ROSTAIE-GERYLOW, M.; WOLSCHEENDORF, U.; SUNDERMANN, B.  
Pyrido[1,2-*a*]pyrimidines: A new class of nitric oxide synthase inhibitors.  
*J. Med. Chem.*, in Vorbereitung.

Die Beteiligung der neuronalen Stickstoffmonoxid-Synthase an der Pathogenese des Migräne-Schmerzes ist unumstritten.

Aus diesem Grund wurden fast vierzig neue Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine synthetisiert und *in vitro* auf Hemmung der NO-Synthase getestet.

Die Synthese setzt sich aus mehreren Teilschritten zusammen. Als Ausgangsverbindung dienten Ketone, die zu Enon-Mannichbasen umgesetzt wurden. Diese wurden ebenfalls erstmals synthetisiert und zum großen Teil in die Testung einbezogen. In einem weiteren Schritt wurden die Enon-Mannichbasen zusammen mit einem 2-Aminoderivat zum Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinring zyklisiert und auf diese Weise Methylfunktionen an unterschiedlichen Stellen und in unterschiedlicher Anzahl in das Molekül eingeführt. Das Ringsystem wurde außerdem in 3-Position mit substituierten Phenylbenzoyl-, Benzoyl-, Benzyloxybenzoyl- und Naphthoylgruppen verbunden.

Die größte inhibitorische Wirkung wiesen das 4'-Bromphenylbenzoylderivat sowie das 4'-Chlor- und das 4'-Brombenzyloxybenzoylderivat auf.

Überraschenderweise zeigte auch die 4'-Brombiphenyl-Enon-Mannichbase eine Hemmung der nNOS. Deshalb wurden strukturverwandte Substanzen ohne die reaktive Doppelbindung synthetisiert. Hierzu gehörte auch die 4'-Brombiphenyl-Mannichbase, welche noch weiter variiert wurde. Die 4'-Brombiphenylmannichbase mit einer IC<sub>50</sub> von 61 μM für die nNOS hemmt dabei das Enzym genauso effektiv wie das aktivste Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin. Keine der strukturellen Veränderungen führte zu einer Verbesserung dieser Wirkung.

Die 4'-Brombiphenyl-Mannichbase ist ein viel versprechender Kandidat für die Weiterentwicklung zu einem Arzneistoff.

The neuronal nitric oxide synthase is known to contribute to migraine-pain. For this purpose nearly forty pyrido[1,2-*a*]pyridopyrimidines were synthesized and tested *in vitro* for NO-synthase inhibition. In order to obtain these pyrido[1,2-*a*]pyrimidines several precursors had to be synthesized for the first time and most of them were also included in the testing. Starting material were ketones which were transformed into enon-mannich-bases. This reaction was followed by a cyclization with 2-aminopyridine derivatives to form the desired pyrido[1,2-*a*]pyrimidines bearing methyl-substituents in different positions. The ring system was also linked in the 3-position to phenylbenzoyl-, benzoyl-, naphthoyl and benzyloxybenzoyl-groups.

The 4'-bromophenylbenzoyl- as well as the 4'-chloro- and 4'-bromo-benzyloxybenzoyl-derivatives were the compounds with the highest activity.

Surprisingly the 4'-bromobiphenyl-enon-mannichbase inhibits the nNOS as well. Thus similar compounds without the reactive double bond were synthesized including the mannichbase with a 4-bromobiphenylrest. This molecule was also further modified.

The 4'-bromobiphenyl-mannichbase with an  $IC_{50}$  of  $61\mu M$  for the nNOS inhibits this enzyme as much as the most potent pyrido[1,2-*a*]pyrimidines. Further structural modifications did not improve the efficacy of the 4'-bromobiphenyl-mannichbase.

This compound is a promising candidate for further drug development.