

**Die Adenosin-Rezeptoren als Target zur Synthese
mono- und bizyklisch annelierter
Pyrimidine**



Dissertation

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

vorgelegt von
Britta Gerig

Kiel 2008

Referent:	Prof. Dr. D. Heber
Korreferent:	Prof. Dr. B. Clement
Tag der mündlichen Prüfung:	28.11.2008
Zum Druck genehmigt:	Kiel, den 28.11.2008
	Prof. Dr. L. Kipp (Dekan)

FÜR MEINE FAMILIE

1	EINLEITUNG	1
1.1	Adenosin	1
1.2	Adenosin-Rezeptoren	2
1.2.1	A ₁ -Rezeptor	5
1.2.1.1	Therapeutisches Potential	5
1.2.1.2	A ₁ -Rezeptor-Agonisten	7
1.2.1.3	A ₁ -Rezeptor-Antagonisten	8
1.2.2	A _{2A} -Rezeptor	12
1.2.2.1	Therapeutisches Potential	13
1.2.2.2	A _{2A} -Rezeptor-Agonisten	14
1.2.2.3	A _{2A} -Rezeptor-Antagonisten	15
1.2.3	A _{2B} -Rezeptor	19
1.2.3.1	Therapeutisches Potential	19
1.2.3.2	A _{2B} -Rezeptor-Agonisten	19
1.2.3.3	A _{2B} -Rezeptor-Antagonisten	20
1.2.4	A ₃ -Rezeptor	21
1.2.4.1	Therapeutisches Potential	21
1.2.4.2	A ₃ -Rezeptor-Agonisten	22
1.2.4.3	A ₃ -Rezeptor-Antagonisten	23
2	ZIELSETZUNG	24
2.1	Hintergrund	24
2.2	Entwicklung einer Synthesesequenz zur Annelierung eines Siebenringes an 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin	25
2.3	Wege zur Synthese neuartiger trizyklischer Verbindungen mit 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-Teilstruktur	26
2.3.1	Entwicklung einer konvergenten Synthesestrategie zur Darstellung einer Imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin- sowie einer Imidazo[5,4- <i>e</i>]pyrimido[2,3- <i>b</i>]diazepin-Zielstruktur	26
2.3.2	Entwicklung einer Synthesesequenz zum Aufbau eines Pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidins	27
2.3.3	Entwicklung einer Synthesesequenz zum Aufbau eines Pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidins	27
2.3.4	Entwicklung einer Synthesesequenz zum Aufbau eines Furo[2',3':4,5]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidins	28
2.4	Syntheseweg zu neuen Pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidinen	28
2.5	Entwicklung einer einfachen Synthesemöglichkeit zur Darstellung eines homologen Xanthins	29

3	SYNTHESEN	30
3.1	Syntheseplanung	30
3.1.1	Annelierung eines Siebenringes	30
3.1.2	Methoden zur Darstellung trizyklischer Heterozyklen mit 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-Teilstruktur	30
3.1.3	Entwicklung eines Syntheseweges für neue Pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	31
3.2	Durchführung der Synthesen	31
3.2.1	Versuche zur Annelierung eines Siebenringes	31
3.2.1.1	Synthese von 2-Cyano-3-(<i>N</i> -methyl)aminozimtsäure-(<i>N</i> -methyl)-amiden	34
3.2.2	Weitere Versuche zur Annelierung eines Siebenringes	36
3.2.3	Entwicklung einer Synthesesequenz zur Annelierung des Siebenringes unter Einbezug des pharmakophoren Modells von BULICZ ET AL.	43
3.3	Darstellung trizyklischer Heterozyklen mit 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-Teilstruktur	51
3.3.1	Pyrimido[5,4- <i>f</i>]pyrrolo[1,2- <i>d</i>]diazepin	51
3.3.2	Vierstufige Synthesesequenz ausgehend von 1,3-Dimethylbarbitursäure	52
3.3.3	Konvergente Synthesemethode zum Aufbau angular bzw. linearer angeordneter Trizyklen	53
3.3.4	Synthese von Pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidinen und Pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidinen	55
3.3.4.1	Umsetzung von 71 mit Glycin- und Alaninethylester	56
3.3.4.2	Umsetzung von 71 mit Glycin	59
3.3.4.3	Aufbau der Pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-Zielstruktur mit Hydrazin sowie Phenylhydrazin	61
3.3.5	Synthese eines Furo[2',3':4,5]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidins	62
3.3.6	Synthese eines Pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-6-yl-essigsäureethylesters mit unerwartetem Ergebnis	65
3.3.7	Synthese einer homologen Xanthin-Zielstruktur	67
4	BESTIMMUNG DER ENANTIOMERENREINHEIT MITTELS HPLC	69
4.1	Einführung	69
4.1.1	Bestimmung der optischen Aktivität von 42d	69
4.1.2	Bestimmung der Enantiomerenreinheit des eingesetzten <i>S</i> -Phenylalaninmethylesters (39d)	70
4.1.3	Entwicklung einer HPLC-Methode zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von 42d	71

4.2	Zusammenfassung und Diskussion	74
5	SPEKTROSKOPIE	76
<hr/>		
5.1	Spektroskopische Methoden	76
5.1.1	^{13}C , ^1H -Correlated Spectroscopy (^{13}C , ^1H -COSY)	76
5.1.2	^1H , ^{13}C -Heteronuclear Single Quantum Correlation (^1H , ^{13}C -HSQC)	77
5.1.3	^1H , ^{13}C -Heteronuclear Multiple Bond Correlation (^1H , ^{13}C -HMBC)	77
5.1.4	^{13}C , ^1H -Correlation via Long Range Coupling (^{13}C , ^1H -COLOC)	77
5.1.5	^1H , ^1H -Long Range Correlated Spectroscopy (^1H , ^1H -LR-COSY)	78
5.1.6	^1H , ^1H -Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (^1H , ^1H -NOESY)	78
5.2	Strukturaufklärung von 2-Cyano-3-(<i>N</i>-methyl)aminozimtsäure- (<i>N</i>-methyl)amid (12)	78
5.2.1	^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie	79
5.2.2	^1H , ^{13}C -HSQC-NMR-Spektroskopie	81
5.2.3	^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Spektroskopie	82
5.2.4	^1H , ^1H -NOESY-NMR-Spektroskopie	84
5.2.5	Massenspektrometrie	84
5.2.6	Röntgenstrukturanalyse	87
5.3	NMR-spektroskopische Untersuchungen der Verbindungen 40f, 41f sowie 42f	87
5.3.1	ABX ₃ -System der diastereotopen Methylenprotonen von 40f	88
5.3.2	AB-System der zur Cyanogruppe α -ständigen diastereotopen Methylenprotonen von 41f	92
5.3.3	Strukturaufklärung von 42f	93
5.3.4	^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie	94
5.3.5	^1H , ^{13}C -HSQC-NMR-Spektroskopie	97
5.3.6	^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Spektroskopie	98
5.4	Unterscheidung der linearen Verbindung 65 von ihrem angulären Konstitutionsisomer 66 mittels NMR-Spektroskopie	103
5.4.1	^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie	103
5.4.2	^1H , ^{13}C -HSQC- und ^{13}C , ^1H -COSY-NMR-Spektroskopie	106
5.4.3	^1H , ^1H -NOESY-NMR-Spektroskopie	107
5.4.4	^1H , ^1H -LR-NMR-Spektroskopie	108
5.4.5	^1H , ^{13}C -HMBC- und ^{13}C , ^1H -COLOC-NMR-Spektroskopie	110

6	PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	114
6.1	Einführung in die Radioligandbindungsstudien	114
6.2	Durchführung der Radioligandbindungsstudien	115
6.2.1	Radioliganden	115
6.3	Ergebnisse und Diskussion	116
6.3.1	Ergebnisse aus der Reihe der Pyrimido[4,5- <i>b</i>]azepine	116
6.3.2	Ergebnisse aus der Reihe der Azepine	117
6.3.3	Ergebnisse der homologen Xanthinstruktur	118
6.3.4	Ergebnisse aus der Reihe der Pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	119
6.3.5	Ergebnisse aus der Reihe der trizyklischen Verbindungen	120
7	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	125
7.1	Zusammenfassung	125
7.2	Ausblick	126
8	EXPERIMENTELLER TEIL	127
8.1	Allgemeine Hinweise	127
8.2	Allgemeine Synthesevorschriftenvorschriften	129
8.2.1	Darstellung 5-substituierter 6-Amino-1,3-dimethyluracile in Anlehnung an BERNIER ET AL. [1976]	129
8.2.2	Darstellung von 2-Cyano-3-(<i>N</i> -methyl)aminozimtsäure-(<i>N</i> -methyl)amid-Derivaten	129
8.2.3	Darstellung von in Position 6 mit Aminosäureestern substituierten 1,3-Dimethylpyrimido-2,4-dion-Derivaten	130
8.2.4	Darstellung von 5-(2-Cyanoacetyl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-2,4-dion-Derivaten	130
8.2.5	Darstellung von 6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -pyrimido[4,5- <i>b</i>]azepin-2,4,7-trionen	131
8.3	Synthese von 2-Cyano-3-(<i>N</i>-methyl)aminozimtsäure-(<i>N</i>-methyl)amid-Derivaten	132
8.3.1	6-Amino-5-benzoyl-1,3-dimethyluracil (2)*	132
8.3.2	2-Cyano-3-(<i>N</i> -methyl)aminozimtsäure-(<i>N</i> -methyl)amid (12)	133
8.3.3	6-Amino-1,3-dimethyl-5-(<i>p</i> -methylbenzoyl)uracil (13b)	134
8.3.4	2-Cyano-3-(<i>N</i> -methyl)amino- <i>p</i> -methylzimtsäure-(<i>N</i> -methyl)amid (14b)	135
8.3.5	6-Amino-1,3-dimethyl-5-(<i>p</i> -ethylbenzoyl)uracil (13c)	135
8.3.6	2-Cyano-3-(<i>N</i> -methyl)amino- <i>p</i> -ethylzimtsäure-(<i>N</i> -methyl)amid (14c)	136

8.3.7	6-Amino-1,3-dimethyl-5-(<i>p</i> -methoxybenzoyl)uracil (13d)	137
8.3.8	2-Cyano-3-(<i>N</i> -methyl)amino- <i>p</i> -methoxyzimtsäure- (<i>N</i> -methyl)amid (14d)	138
8.3.9	6-Amino-1,3-dimethyl-5-(3',4'-dimethoxybenzoyl)uracil (13e)	138
8.3.10	2-Cyano-3-(<i>N</i> -methyl)amino-3',4'-dimethoxyzimtsäure-(<i>N</i> -methyl)amid (14e)	139
8.3.11	6-Amino-1,3-dimethyl-5-(<i>p</i> -chlorbenzoyl)uracil (13f)*	140
8.3.12	2-Cyano-3-(<i>N</i> -methyl)amino- <i>p</i> -chlorzimtsäure-(<i>N</i> -methyl)amid (14f)	140
8.3.13	6-Amino-1,3-dimethyl-5-(<i>p</i> -fluorbenzoyl)uracil (13g)	141
8.3.14	2-Cyano-3-(<i>N</i> -methyl)amino- <i>p</i> -fluorzimtsäure-(<i>N</i> -methyl)amid (14g)	142
8.3.15	6-Amino-1,3-dimethyl-5-(2-phenylacetyl)uracil (13h)*	143
8.3.16	2-Cyano-3-(<i>N</i> -methyl)amino-4-phenylbutansäure- (<i>N</i> -methyl)amid (14h)	143
8.3.17	6-Amino-1,3-dimethyl-5-(<i>p</i> -nitrobenzoyl)uracil (13i)*	144
8.4	Synthese von <i>N</i>-(6-Imino-1,3-dimethyluraciliden-5-yl)amino- essigsäuremethylester (16)	145
8.4.1	6-Amino-5-formyl-1,3-dimethyluracil (15)*	145
8.4.2	6-Imino-1,3-dimethyl-5,6-dihydrouracil-5-yl- <i>N</i> -methylenamino- essigsäuremethylester (16)	145
8.5	Synthese von 5-Imino-6-hydroxy-1,3-dimethyl- pyrimidon-2,4-dion (22)	146
8.5.1	5-Hydroxymethyliden-1,3-dimethylbarbitursäure (20)*	146
8.5.2	5-Ethoxycarbonylmethylaminomethylen-1,3-dimethylbarbitursäure (21)	147
8.5.3	5-Iminomethyl-6-hydroxy-1,3-dimethylpyrimidin-2,4-dion (22)*	148
8.6	Synthese von 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,6,7-hexahydro- pyrrolo[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-carbonsäureethylester (26)*	149
8.6.1	6-Chlor-1,3-dimethyluracil (23)*	149
8.6.2	1,3-Dimethyl-6-[<i>N</i> -(ethoxycarbonylmethyl)amino]uracil (24)*	150
8.6.3	1,3-Dimethyl-6-[<i>N</i> -(ethoxycarbonylmethyl)amino]-5-formyluracil (25)*	151
8.6.4	1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-7 <i>H</i> -pyr-rolo[2,3- <i>d</i>]pyrimi- din-6-carbonsäureethylester (26)*	151
8.7	Synthese von 1,3-Dimethyl-5-methylaminomethylen-6-methyl- aminocarbonylmethyliminoperhydropyrimidin-2,4-dion (28)	153
8.8	Synthese von 5-(Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)- 1,3-dimethyl-1,2,3,4,5,7-hexahydroimidazo[4,5-<i>d</i>]pyrimidin-2,4- dion (35)	154
8.8.1	6-Amino-1,3-dimethyl-5-nitrosouracil (31)*	154
8.8.2	5,6-Diamino-1,3-dimethyluracil (32)*	155

8.8.3	6-Amino-5-ethoxycarbonylmethylureido-1,3-dimethyluracil (33)	155
8.9	Synthese von 6-Amino-5-(benzyl)amino-1,3-dimethyluracil (37)*	157
8.9.1	6-Amino-5-benzylidenamino-1,3-dimethyluracil (36)*	157
8.9.2	6-Amino-5-benzylamino-1,3-dimethyluracil (37)*	158
8.10	Synthese 8-substituierter 6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-pyrimido-[4,5-<i>b</i>]azepin-2,4,7-trione	158
8.10.1	5-(2-Cyanoacetyl)-6-ethoxycarbonylmethylamino-1,3-dimethyluracil (41a)	159
8.10.2	6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-pyrimido[4,5- <i>b</i>]azepin-2,4,7-trion (42a)	160
8.10.3	2[<i>N</i> -(1,3-Dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]propionsäuremethylester (40b)	160
8.10.4	2[<i>N</i> -(5-Cyanomethylcarbonyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]propionsäuremethylester (41b)	161
8.10.5	6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-8-methyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-pyrimido[4,5- <i>b</i>]azepin-2,4,7-trion (42b)	162
8.10.6	2[<i>N</i> -(1,3-Dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-3-methylbuttersäure (43c)	163
8.10.7	2[<i>N</i> -(1,3-Dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-3-methylbuttersäureethylester (40c)	164
8.10.8	2[<i>N</i> -(5-Cyanomethylcarbonyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-3-methylbuttersäureethylester (41c)	165
8.10.9	6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-2-isopropyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-pyrimido[4,5- <i>b</i>]azepin-2,4,7-trion (42c)	166
8.10.10	2[<i>N</i> -(1,3-dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-3-phenylpropionsäuremethylester (40d)	167
8.10.11	2[<i>N</i> -(5-Cyanomethylcarbonyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-3-phenylpropionsäuremethylester (41d)	168
8.10.12	6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-8-methylphenyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-pyrimido[4,5- <i>b</i>]azepin-2,4,7-trion (42d)	169
8.10.13	2[<i>N</i> -(1,3-Dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-4-phenylbuttersäuremethylester (40e)	170
8.10.14	[<i>N</i> -(5-Cyanomethylcarbonyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-4-phenylbuttersäuremethylester (41e)	170
8.10.15	6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-8-(2-phenylethyl)-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-pyrimido[4,5- <i>b</i>]azepin-2,4,7-trion (42e)	171
8.10.16	1-Acetamido-2-naphthyl-1,1-ethandicarbonsäure-diethylester *	172

8.10.17	Naphthylmethylglycin*	173
8.10.18	Naphthylmethylglycinethylester*	174
8.10.19	2[<i>N</i> -(1,3-Dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-3-naphthylpropionsäuremethylester (40f)	175
8.10.20	2[<i>N</i> -(5-Cyanomethylcarbonyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-3-naphthylpropionsäuremethylester (41f)	176
8.10.21	6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-8-methylnaphthyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -pyrimido[4,5- <i>b</i>]azepin-2,4,7-trion (42f)	177
8.11	Darstellung annelierter Azepin-(<i>N</i>-methyl)amid-Derivate	178
8.11.1	1,3-Dimethyl-6-(2-ethoxycarbonylpiperidino)uracil (40g)	178
8.11.2	5-(2-Cyanoacetyl)-1,3-dimethyl-6-(2-ethoxycarbonylpiperidino)-uracil (41g)	180
8.11.3	9-Cyano-8-hydroxy-6-methylamino-10-oxo-2,3,4,5,10,10a-hexahydro-1 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]azepin-7-(<i>N</i> -methyl)amid (45g)	181
8.11.4	1,3-Dimethyl-6-(2-methoxycarbonylpyrrolidino)uracil (40h)	182
8.11.5	5-Cyanomethylcarbonyl-1,3-dimethyl-6-(2-ethoxy-carbonylpyrrolidino)-uracil (41h)	183
8.11.6	8-Cyano-7-hydroxy-5-methylamino-9-oxo-1,2,3,4,9,9a-hexahydro-pyrrolo[1,2- <i>a</i>]azepin-3-(<i>N</i> -methyl)amid (45h)	184
8.11.7	(6-Ethoxycarbonylmethyl- <i>N</i> -methyl)amino-1,3-dimethyluracil (40i)	185
8.11.8	5-(Cyanomethylcarbonyl)-6-[<i>N</i> -(ethoxycarbonylmethyl)- <i>N</i> -methyl]-amino-1,3-dimethyluracil (41i)	186
8.11.9	6-Cyano-5-hydroxy-1,2,7-trimethyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -pyrimido[4,5- <i>d</i>]azepin-2,4,8-trion (51)	186
8.11.10	1,3-Dimethyl-8-allyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-trion (52)	187
8.12	Synthese von 8,10-Dimethyl-1,2,3,4,5,6,8,9,10,11-decahydro-pyrimido[4,5-<i>f</i>]pyrrolo[1,2-<i>d</i>]diazepin-5,6,9,11-tetraon (57)	188
8.12.1	6-Amino-1,3-dimethyl-5-(4,5-dihydro-3 <i>H</i> -pyrrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydouracil (56)	188
8.12.2	8,10-Dimethyl-1,2,3,4,5,6,8,9,10,11-decahydro-pyrimido[5,4- <i>f</i>]pyrrolo[1,2- <i>d</i>]diazepin-5,6,9,11-tetraon (57)	189
8.13	Synthese von 1,3-Dimethyl-5-pyrrolid-2-enyl-barbitursäure (58)	190
8.14	Synthese von 6,8-Dibenzyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1<i>H</i>-imidazo[5',4':5,6]pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-trion (65)	191
8.14.1	1,3-Dibenzylhydantoin (63)*	191
8.14.2	1,3-Dibenzyl-5-chlor-4-formylhydantoin (64)*	192

8.14.3	6,8-Dibenzyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1 <i>H</i> -imidazo-[5',6':5,6]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-trion (65)	193
8.15	Synthese von 5,7-Dibenzyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1<i>H</i>-imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2,4,6-trion (66)	194
8.16	Synthese von 1,3-Dimethyl-6,8-dibenzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroimidazo[5,4-<i>e</i>]pyrimido[4,5-<i>b</i>]diazepin-2,4,7-trion (67)	196
8.17	Synthese von 1,3,6,8-Tetramethyl-1,2,3,4,6,7,8,9,10-octahydro-pyrimido[4',5'-5,6]pyrazino[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2,4,9,11-tetraon (68)*	197
8.18	Synthese von 6-Ethoxycarbonyl-7-hydroxy-1,3-dimethyl-5-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1<i>H</i>-pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (77)	198
8.18.1	6-(β,β -Diethoxycarbonylvinylamino)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-2,4-dion (69)*	198
8.18.2	6-Ethoxycarbonyl-1,3-dimethyl-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidon-2,4,5-trion (70)*	199
8.18.3	6-Ethoxycarbonyl-5-chlor-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (71)*	199
8.18.4	6-Ethoxycarbonyl-5-(<i>N</i> -carbethoxymethyl)amino-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido-[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (72)	200
8.18.5	6-Ethoxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -7-hydroxy-1,3-dimethyl-pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (73)	201
8.18.6	6-Ethoxycarbonyl-7-hydroxy-1,3-dimethyl- <i>N</i> -tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (77)	202
8.19	Synthese von 5-[<i>N</i>-(1-methyl-1-carboxymethyl)amino]-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido-[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-carbonsäure (80)	204
8.19.1	5-[<i>N</i> -(1-Methyl-1-ethoxycarbonylmethyl)amino]-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-6-carbonsäureethylester (74)	204
8.19.2	5-[<i>N</i> -(1-Methyl-1-carboxymethyl)amino]-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-6-carbonsäure (80)	205
8.20	Synthese von 6-Ethoxycarbonyl-5-[<i>N</i>-(<i>N</i>-naphthylmethylamino)oxaloylamino]-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (84)	206
8.20.1	6-Ethoxycarbonyl-5-(<i>N</i> -carbethoxymethyl)amino-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (81)	206
8.20.2	6-Ethoxycarbonyl-5-[<i>N</i> -(<i>N</i> -naphthylmethylamino)carbonylmethylamino]-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (82)	207

8.20.3	6-Ethoxycarbonyl-5-[<i>N</i> -(<i>N</i> -naphthylmethylamino)oxaoylamino]-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (84)	209
8.21	Synthese von 1,3-Dimethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-trion (92)	210
8.22	Synthese von 1,3-Dimethyl-6-phenyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-trion (94)	211
8.22.1	1,3-Dimethyl-5-phenylhydrazino-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-6-carbonsäureethylester (93)	211
8.22.2	1,3-Dimethyl-6-phenyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-trion (94)	212
8.23	Synthese von 7-(<i>N,N</i>-Dimethyl)carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylfuro[2',3':4,5]pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (96)	214
8.23.1	6-Amino-5-(3-hydroxycarbonylpropionyl)-1,3-dimethyluracil (95)	214
8.23.2	7-(<i>N,N</i> -Dimethyl)carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylfuro[2',3':4,5]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (96)	215
8.25	Synthese von 6-Amino-1,3-dimethyl-5-(3'-ethoxycarbonylpropionyl)uracil (99)	217
8.26	Synthese von 6-(2'-Carboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-1,3-dimethylpyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (104)	218
8.26.1	6-Amino-1,3-dimethyl-5-(4-carboxybutyryl)uracil (103)	218
8.26.2	6-(2-Carboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-1,3-dimethylpyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2,4-dion (104)	219
8.27	Synthese von 1,3-Dimethyl-6,8-diethoxycarbonylmethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydropyrimido[4,5-<i>d</i>]pyrimidin(107)	220
8.28	Synthese von Bis(1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-5-ethoxycarbonylmethylamino)pyrimidin-5-ylmethan(108)	221
8.29	Synthese von 6-(<i>N,N</i>-Dimethylaminomethylenamino)-5-formyl-1,3-dimethyluracil (18)	222
9	LITERATURVERZEICHNIS	224

Abkürzungsverzeichnis

Danksagung

Lebenslauf

1 EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese und Analytik neuartiger 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-annelierter Heterozyklen sowie deren pharmakologischer Untersuchung zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen an Adenosin-Rezeptoren.

1.1 Adenosin

Bei Adenosin handelt es sich um ein im menschlichen Organismus ubiquitär vorkommendes Purinnukleosid, bei dem die Base Adenin *N*-glykosidisch mit dem Kohlenstoffatom der Position 1' der β -D-Ribose verbunden ist (Abb. 1). Adenosin wird unter physiologischen Bedingungen kontinuierlich sowohl intra- als auch extrazellulär gebildet [FREDHOLM ET AL., 2001]. Die intrazelluläre Entstehung erfolgt zum einen über die 5'-Nukleotidase mittels Dephosphorylierung von Adenosinmonophosphat (AMP) und zum anderen durch die Hydrolyse von *S*-Adenosylhomocystein [SCHUBERT ET AL., 1979; BROCH ET AL., 1980]. Über erleichterte Diffusion durch spezifische bidirektionale Transporter wird die intra- sowie extrazelluläre Adenosin-Konzentration aufrechterhalten [FREDHOLM ET AL., 2001].

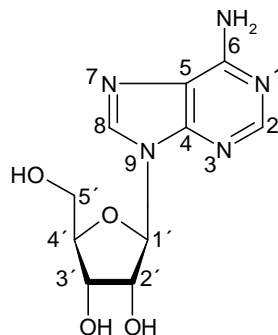


Abb. 1: Struktur des Adenosins.

Unter physiologischen Bedingungen unterliegen die phosphorylierten Formen des Adenosins, Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP) sowie Adenosinmonophosphat (AMP), durch ständige Bildung und Umwandlung ineinander einem Energiezyklus. Unter metabolischem und oxidativem Stress sowie unter hypoxischen und entzündlichen Bedingungen steigt zunächst durch den Abbau von ATP und AMP die intrazelluläre und dann aufgrund von Transportvorgängen sowie Diffusion die extrazelluläre Adenosin-Konzentration stark an. Desweiteren liegt der extrazelluläre Anstieg in einem gesteigerten Abbau von Adenosinmonophosphat durch Ecto-5'-nukleotidasen begründet [BODANSKY ET AL., 1968; HIRSH ET AL., 2007]. Anderen Literaturangaben zur Folge ist der Anstieg der Adenosin-Konzentration unter

Stressbedingungen auf eine reduzierte Aktivität der Adenosin-abbauenden Enzyme Adenosinkinase und -desaminase [ARCH ET AL., 1978] zurückzuführen. Ersteres phosphoryliert Adenosin zu AMP, letzteres baut es zu Inosin ab, wobei dieser Art der Inaktivierung weniger Bedeutung zukommt [PARKINSON ET AL., 2005]. Dem extrazellulär freigesetzten Adenosin wird eine zytoprotektive Rolle zugeschrieben [FREDHOLM ET AL., 2001]. Es kann als Stressindikator herangezogen werden.

Adenosin selber besitzt eine sehr kurze Halbwertszeit und wirkt somit lokal, weshalb es in die Gruppe der autakoid wirkenden Substanzen einzuordnen ist [BARALDI ET AL., 2008]. *Re-uptake*-Mechanismen mittels spezifischer Transporter halten dabei neben den enzymatischen Regulationsmechanismen eine konstante Adenosin-Konzentration von 30 - 300 nM im Interstitium aufrecht [FREDHOLM ET AL., 2001]. Die Höhe der extrazellulären Konzentration an Adenosin ist sehr gewebeabhängig und variiert in Abhängigkeit vom zellulären Stress [JACOBSON ET AL., 2006].

1.2 Adenosin-Rezeptoren

Adenosin entfaltet seine Wirkung über membranständige Adenosin-Rezeptoren, die zum ersten Mal 1976 beschrieben wurden [BARALDI ET AL., 2008]. Diese Rezeptorklasse gehört in die große Rezeptorfamilie der Purinrezeptoren [FREDHOLM ET AL., 1994]. Bei allen bisher beschriebenen Adenosin-Rezeptoren handelt es sich um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR). Ihre Stimulation durch Adenosin ist verantwortlich für zahlreiche Effekte an den unterschiedlichsten Organen wie z. B. am Herzen.

Bis zum heutigen Zeitpunkt kennt man die vier Adenosin-Rezeptor-Subtypen: A_1 , A_{2A} , A_{2B} sowie A_3 , denen allen eine zentrale Kerndomäne bestehend aus sieben transmembranären Helices mit drei intra- sowie drei extrazellulären Schleifen gemein ist [MORO ET AL., 2006]. Die Primärstruktur aller Subtypen enthält eine sehr ähnliche Anzahl an Aminosäuren, wobei die des A_{2A} -Rezeptors am längsten ist. Allgemein betrachtet gehört diese Rezeptorklasse mit durchschnittlich 324 Aminosäuren (Ausnahme der A_{2A} -Rezeptor mit 409 Aminosäuren) zu den kleineren Vertretern der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren [MORO ET AL., 2006; MORO ET AL., 2003]. Am ähnlichsten unter den humanen Adenosin-Rezeptoren sind sich der A_1 - und der A_3 -Rezeptor mit einer Sequenzähnlichkeit von 49 % und der A_{2A} - sowie A_{2B} -Rezeptor mit einer Sequenzähnlichkeit von 59 % [JACOBSON ET AL., 2006]. Während der A_1 - und der A_{2A} -Rezeptor eine hohe Affinität zu Adenosin zeigen, ist diese beim A_{2B} - und A_3 -Rezeptor schwächer ausgeprägt.

Für die Adenosin-Rezeptoren konnten MORO ET AL. [2006] am Beispiel des A_3 -Rezeptors zeigen, dass sowohl die transmembranären Helices als auch die

extrazellulären Schleifen an der Bildung der Ligandenbindungstasche beteiligt sind. Die Schlüsselaminosäuren der Adenosin-Rezeptoren zur Ligandbindung konnten *via* zielgerichteter Mutagenesestudien identifiziert werden. Für die antagonistische Wirkung von Liganden am humanen A₁-Rezeptor scheinen die Aminosäuren Serin (Position 94), Histidin (Position 278), Glutamat (Position 92) und Threonin (Position 91 und 277), am humanen A_{2A}-Rezeptor Serin (Position 281), Histidin (Position 278 und 250), Isoleucin (Position 274), Asparagin (Position 253), Phenylalanin (Position 182), Glutamat (Position 151) und Threonin (Position 88) und am humanen A₃-Rezeptor Histidin (Position 95), Lysin (Position 152), Tryptophan (Position 243) und Asparagin (Position 250) eine entscheidende Rolle zu spielen [BARBHAIYA ET AL., 1996; GAO ET AL., 2002; JIANG ET AL., 1996, KIM ET AL., 1995; KIM ET AL., 1996]. Zur Identifizierung der Schlüsselaminosäuren für die Ligandbindung am A_{2B}-Rezeptor müssen noch mehr Untersuchungen durchgeführt werden [FREDHOLM ET AL., 2001]. Bei MARTINELLI ET AL. [2008] findet sich eine genaue tabellarische Zusammenfassung der Aminosäuren, die an der Agonist- bzw. Antagonistbindung der vier Rezeptorsubtypen beteiligt sind.

Derartige Mutagenesestudien in Kombination mit unterschiedlichen *molecular modeling*-Ansätzen führten zu einem besseren Verständnis der Adenosin-Rezeptoren. Im Oktober 2008 ist die Kristallstruktur des A_{2A}-Rezeptors, der zusammen mit dem dualen A_{2A}- sowie A_{2B}-Antagonisten ZM241385 kristallisiert wurde, veröffentlicht worden, so dass jetzt ein strukturbasierter *modeling*-Ansatz zur Darstellung hochpotenter sowie selektiver A_{2A}-Antagonisten möglich ist [JAAKOLA ET AL., 2008]. Für die übrigen Adenosin-Rezeptoren kann jedoch zurzeit aufgrund fehlender Kristallstrukturen ein derartiger *modeling*-Ansatz nicht vorgenommen werden [MORO ET AL., 2005]. Durch die gelungene Kristallisation des GPCRs Rhodopsin [PALCZEWSKI ET AL., 2000] wurde es aber ermöglicht, Homologiemodelle zu erstellen, die es erlauben, ein Liganden-basiertes *Screening* durchzuführen [GONZÁLEZ ET AL., 2008; MORO ET AL., 2005].

Die Adenosin-Rezeptoren kommen ubiquitär im menschlichen Organismus vor. Das macht sie zu einem sehr interessanten, aber auch schwierig organ- bzw. gewebe selektiv anzugehenden Target. Ihre physiologische sowie pathophysiologische Bedeutung ist daher bis heute, auch aufgrund paradox erscheinender Effekte, nicht eindeutig geklärt [MARTINELLI ET AL., 2008], weshalb immer weiter an der Darstellung neuer Rezeptor-Modulatoren geforscht wird. Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Lokalisierung der Adenosin-Rezeptor-Subtypen wieder [FREDHOLM ET AL., 2001], wobei die Verteilung der A_{2B}- und A₃-Rezeptoren bisher weniger gut erforscht ist, da u. a. selektive Radioliganden erst seit kurzem für pharmakologische Untersuchungen zur Verfügung stehen.

Rezeptor-dichte	A ₁ -Rezeptor	A _{2A} -Rezeptor	A _{2B} -Rezeptor	A ₃ -Rezeptor
hoch	Gehirn (Cortex, Cerebellum, Hippocampus), Auge, Nebenniere, Dorsalhorn des Rückenmarkes	Milz, Thymus, Leukozyten; striatopallidale GABAerge Neuronen, Blutplättchen	Blinddarm, Dickdarm, Blase	Hoden (Ratte), Mastzellen (Ratte)
durchschnittlich	Skelettmuskel, Leber, Niere, Fettgewebe, Dickdarm	Herz, Lunge, Blutgefäße	Lunge, Blutgefäße, Auge, Mastzellen	Cerebellum, Hippocampus, Lunge
niedrig	Lunge, Pankreas	weitere Gehirnregionen	Fettgewebe, Nebenniere, Gehirn, Niere, Leber, Ovarien, Hypophyse	Milz, Schilddrüse, Leber, Niere, Herz, Intestinum, Hoden (human)

Tab. 1: Übersicht über die Verteilung der Adenosin-Rezeptoren.

Die Erkenntnis, dass die Xanthine Theophyllin und Coffein ihre Wirkung über die Adenosin-Rezeptoren entfalten, machte sie zu den ersten Leitstrukturen für an den Adenosin-Rezeptoren antagonistisch wirkenden Substanzen. Abbildung 2 gibt die beiden Methylxanthine wieder, die sich nur in der Substitution des Stickstoffs in Position 7 unterscheiden.

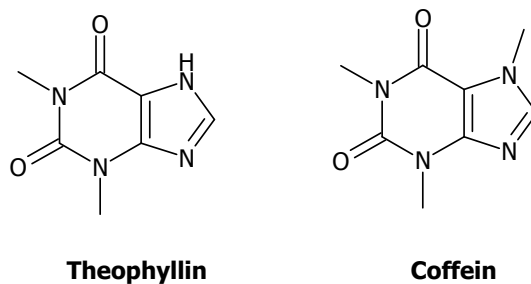


Abb. 2: Die unselektiven Adenosin-Rezeptor-Antagonisten Theophyllin und Coffein.

Dieser Unterschied ist jedoch entscheidend dafür, dass diese beiden relativ unselektiven Adenosin-Rezeptor-Antagonisten zu jeweils einem Rezeptorsubtyp eine stärkere Affinität zeigen: Theophyllin für den A₁- und Coffein für den A_{2A}-Rezeptor.

1.2.1 A₁-Rezeptor

Die Aktivierung des A₁-Rezeptors führt zur Bindung eines *Pertussistoxin*-sensitiven G_i-Proteins, dessen α_i-Untereinheit die Adenylatcyclase inhibiert, welches wiederum eine Hemmung der Proteinkinase A zur Folge hat. Die β- und γ-Untereinheiten des G_i-Proteins steigern die Aktivität der Phospholipase C [TAWFIK ET AL., 2005; ROGEL ET AL., 2005] und aktivieren darüber hinaus im Herzmuskel sowie in Neuronen *Pertussistoxin*-sensitive K⁺- und K⁺_{ATP}-Kanäle. Desweiteren werden über die Stimulation präsynaptischer A₁-Rezeptoren Q-, P- sowie N-Typ-Ca²⁺-Kanäle inhibiert [FREDHOLM ET AL., 2001; JACOBSON ET AL., 2006].

1.2.1.1 Therapeutisches Potential

Innerhalb der vier Adenosin-Rezeptoren stellt der A₁-Rezeptor den am längsten bekannten und pharmakologisch am besten untersuchten Rezeptor dar.

Eine Aktivierung der A₁-Rezeptoren übt zahlreiche Effekte auf das kardiovaskuläre System aus. Wichtig ist dabei das antiarrhythmische Potential von am A₁-Rezeptor agonistisch wirkenden Substanzen. Denn durch die Aktivierung von K⁺-Kanälen im Herzmuskel kommt es zur Stabilisierung des Membranpotentials, die Erregbarkeit des Gewebes nimmt ab und die Frequenz der Aktionspotentiale verringert sich [JACOBSON ET AL., 2006]. Der bradykarde Effekt von Adenosin beruht auf Stimulation der im supraventrikulären Gewebe liegenden A₁-Rezeptoren [BELARDINELLI ET AL., 1995]. Aufgründessen ist Adenosin selber als Notfallmedikament zur Behandlung paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardien u. a. unter dem Namen Adenocard[®] auf dem Markt, wobei die Aktivierung des A₁-Rezeptors angestrebt wird. Die mangelnde Selektivität für den A₁-Rezeptor wird durch die extrem kurze Halbwertszeit im Sekundenbereich [SODECK UND DOMANOVITS, 2004] in Kauf genommen. Länger wirksame Substanzen mit antiarrhythmischen Potential sollten jedoch selektiver am Rezeptorsubtyp angreifen, um unerwünschte Wirkungen wie z. B. Hypertension zu vermeiden.

A₁-Rezeptoren kommt desweiteren eine große Bedeutung beim Schutz des kardialen Gewebes sowie des Gewebes bestimmter Hirnregionen vor Verletzungen durch Reperfusion nach ischämischen Zuständen zu [REICHELT ET AL., 2005]. Unter ischämischen Bedingungen finden sich erhöhte Konzentrationen an Adenosin im betroffenen Gewebe, welches zu einer vermehrten Stimulation von A₁-Rezeptoren

führt, wobei der protektive Effekt auf der am Ende der Signaltransduktion auftretenden Aktivierung von mitochondrialen K^+_{ATP} -Kanälen beruht [HEADRICK ET AL., 2000]. In bestimmten Hirnbereichen wirkt Adenosin zudem dem zellschädigenden Effekt von Glutamat entgegen [FREDHOLM ET AL., 2001], da es im Sinne einer negativen Rückkopplung präsynaptische Auto- A_1 -Rezeptoren stimuliert, so dass es zu einem verminderten Calciumeinstrom in die Synapse kommt, welcher wiederum eine reduzierte Freisetzung von Neurotransmittern zur Folge hat [CIRUELA ET AL., 2006]. Demnach könnten A_1 -Rezeptor-Agonisten einen neuroprotektiven Effekt besitzen.

MAEMOTO ET AL [2004] beschreiben einen antidementiven sowie anxiolytischen Effekt durch die Blockade zentraler A_1 -Rezeptoren, welches die Beteiligung von Adenosin an neurologischen Vorgängen unterstützt.

Weiterhin bewirkt Adenosin über den A_1 -Rezeptor Bronchokonstriktion, Schleimabsonderung, Degranulation von Makrophagen, Chemotaxis und endotheliale Adhäsion von neutrophilen Granulozyten, Phagozytose der Monozyten sowie eine gesteigerte Zellpermeabilität [BROWN ET AL., 2008], wonach A_1 -Rezeptor-Antagonisten Anwendung bei der Therapie von Asthma bronchiale finden könnten. Die Wirkung des sich bereits auf dem Markt befindenden Antiasthmaticums Theophyllin beruht zum einen auf der unselektiven Blockade des A_1 -, aber besonders des A_{2B} -Rezeptors, und zum anderen auf der unselektiven sowie schwachen Hemmung der Phosphodiesterase-4. Desweiteren wirkt Theophyllin synergistisch mit Glucocorticoiden, die ebenfalls in der Asthmatherapie eingesetzt werden [BARNES, 2003].

Eine Aktivierung der A_1 -Rezeptoren wirkt durch den Abfall der cAMP-Konzentration antinozizeptiv, wobei sich anhand von *knockout*-Mäusen zeigen ließ, dass diese Wirkung stärker bei chronischen als bei akuten Schmerzen vorhanden ist [GORDH ET AL., 1995]. Beim Menschen hat sich eine Infusion von Adenosin zur Behandlung postoperativer Schmerzen als effektiv erwiesen [GORDH ET AL., 1995]. Eine sehr wichtige therapeutische Anwendung von Substanzen mit agonistischer Wirkung an den A_1 -Rezeptoren stellt die Behandlung neuropathischer Schmerzen, wie z. B. der Trigeminusneuralgie, aber auch der Migräne dar. Der neuronal bedingte Schmerz wird ohne nennenswerte Vasodilatation inhibiert [JACOBSON ET AL., 2006].

Da die Adenosin-Spiegel kurz vor dem Einschlafen, wie anhand von Versuchen an Ratten gezeigt werden konnte, erhöht sind, schreibt man dem Nukleosid schlafanstoßende Eigenschaften zu, wobei nicht geklärt ist, ob daran der A_1 - oder der A_{2A} -Rezeptor vorrangig beteiligt ist [JACOBSON ET AL., 2006].

Eine Aktivierung des A_1 -Rezeptors hat weiterhin eine Abnahme freier Fettsäuren im Blut sowie ein vermindertes Risiko für Adipositas-bedingte Insulinresistenz zur Folge, so dass ein Einsatz in der Therapie von Typ II-Diabetikern angedacht wird [JACOBSON

ET AL., 2006].

Die A₁-Rezeptoren befinden sich u. a. auch an den afferenten Arteriolen der Nierenkörperchen, am proximalen Tubulus sowie am Sammelrohr der Niere. Ihre Antagonisierung bewirkt eine Vasodilatation sowie Natriumchlorid-Ausscheidung unter gleichzeitiger Hemmung des glomerulären Feedbacks, welches eine Diurese und Natriurese ohne signifikante Störung des renalen Blutflusses, der glomerulären Flussrate und der Kaliumausscheidung zur Folge hat. Als potentielle Indikationen werden Hypertonie, Herz- sowie Niereninsuffizienz ins Auge gefasst [DITTRICH ET AL., 2007; SCHNACKENBERG et al., 2003; VALLON ET AL., 2008; ZHOU ET AL., 2006].

1.2.1.2 A₁-Rezeptor-Agonisten

Der größte Teil der bereits bekannten A₁-Rezeptor-Agonisten leitet sich von der Struktur des Adenosins ab. Durch Einführung von Cycloalkyl- oder Phenylalkylresten in die Position 6 gelangte man zu selektiven A₁-Rezeptor-Agonisten [MÜLLER ET AL., 2000].

Einige potente sowie selektive A₁-Rezeptor-Agonisten wie Tecadenoson sowie Selodenoson befinden sich bereits in der Phase III der klinischen Studien für die Anwendung bei Vorhofflimmern [CV THERAPEUTICS, 2008; ADERIS PHARMACEUTICALS, 2008]. Diese Substanzklasse weist den Vorteil auf, dass es aufgrund ihrer Selektivität nicht zum Blutdruckabfall kommt.

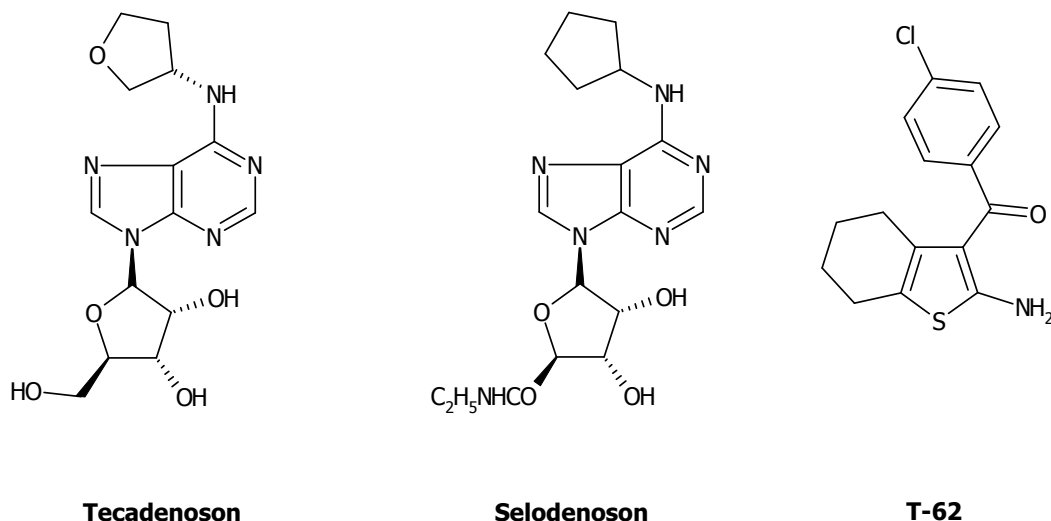


Abb. 3: Selektive A₁-Rezeptor-Agonisten.

Zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen befindet sich zurzeit die Substanz GW-493838 in der Phase III der klinischen Studien [GLAXOSMITHKLINE, 2008]. T-62, ein weiterer A₁-Rezeptor-Agonist, ist in der Phase II für die Indikation postherpetische Neuralgie [KING PHARMACEUTICALS RESEARCH AND DEVELOPMENT, 2008]. Im Gegensatz zu den anderen beschriebenen kompetitiven A₁-Rezeptor-Agonisten

moduliert T-62 den Rezeptorsubtypen allosterisch [CHILDERS ET AL., 2005].

Die Abbildung 3 gibt die Strukturen der beschriebenen A₁-Rezeptor-Agonisten wieder.

1.2.1.3 A₁-Rezeptor-Antagonisten

Die Xanthin-ähnlichen A₁-Rezeptor-Antagonisten leiten sich von Theophyllin ab, welches 1896 zum ersten Mal synthetisiert wurde [BARALDI ET AL., 2008] und bei Asthma therapeutische Anwendung findet. Ein selektiver A₁-Rezeptor-Antagonist zur Behandlung von Asthma befindet sich jedoch zurzeit nicht in den klinischen Studien, da eine Antagonisierung des A_{2B}-Rezeptors vielversprechender zu sein scheint.

Um die Selektivität und Potenz des Theophyllins zugunsten des A₁-Rezeptors zu verbessern, sind in die Position 8 voluminöse Aryl- und Cycloalkyl-Substituenten eingeführt sowie die Methylgruppen in den Positionen 1 und 3 durch Propylreste ersetzt worden, wobei die Wasserstoffbrückendonatorfunktion in Position 7 allerdings beibehalten wurde [KIEĆ-KONONOWICZ ET AL., 2001, MÜLLER ET AL., 1997]. Diese Modifikationen führten u. a. zur Entdeckung von 8-Cyclopentyl-1,3-dipropylxanthin (DPCPX), dessen A₁-Rezeptor-Selektivität in Ratten zwar gegeben ist, im Menschen jedoch nicht so ausgeprägt ist [FREDHOLM ET AL., 2001]. Aus Weiterentwicklungen ging u. a. das 1,3-Dipropyl-8-[2-(5,6-epoxynorbornyl)]xanthin (BG-9719; Naxifyllin) mit einer im subnanomolaren Bereich liegenden sowie selektiven Affinität zum A₁-Rezeptor hervor, welches sich bereits in der Phase II der klinischen Studien zur Behandlung von Herzinsuffizienz befindet [BARALDI ET AL., 2008; KIESMAN ET AL., 2006] (Abb. 4).

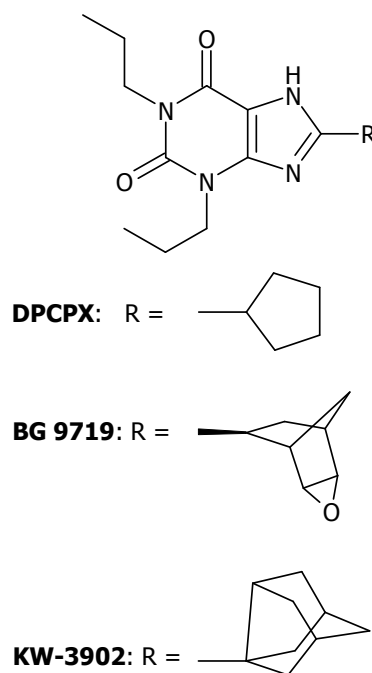


Abb. 4: Strukturen ausgewählter Xanthin-ähnlicher A₁-Rezeptor-Antagonisten.

Diese Substanz besitzt aufgrund des Norbonylrestes ein chirales Zentrum, wobei sich gezeigt hat, dass das *R*-Enantiomer eine weitaus weniger starke antagonistische Wirkung am A_1 -Rezeptor im Vergleich zum *S*-Enantiomer aufweist [BARALDI ET AL., 2008].

In der Phase III der klinischen Studien befindet sich das 1,3-Dipropyl-8-(3-noradamantyl)xanthin (Rolofylline, KW-3902) mit der angestrebten Zulassung in Kombination mit Furosemid sowie als Monopräparat bei Herzinsuffizienz und kongestiver Niereninsuffizienz [DITTRICH ET AL., 2007; NOVACARDIA/MERCK, 2008] (Abb. 4).

Die meisten Xanthin-ähnlichen Inhibitoren sind gekennzeichnet durch schlechte Wasserlöslichkeit. Über die Einführung eines 3-Hydroxypropylrests in Position 3 sowie dessen Veresterung mit Phosphorsäure konnten WEYLER ET AL. [2006] mit dem 1-Butyl-3-(3-hydroxypropyl)-8-(3-noradamantyl)xanthin das erste wasserlösliche Prodrug auf Phosphorsäureesterbasis mit einer selektiven A_1 -Rezeptoraffinität im subnanomolaren Bereich darstellen.

Neben den Xanthin-ähnlichen Inhibitoren ist eine Vielzahl Nicht-Xanthin-ähnlicher A_1 -Rezeptor-Antagonisten dargestellt worden, um die Selektivität und Rezeptoraffinität bei verbesserter Wasserlöslichkeit zu steigern [BARALDI ET AL., 2008]. Die in der Literatur beschriebenen Strukturen mit antagonistischer Wirkung am A_1 -Rezeptor weisen unterschiedliche heterozyklische Grundkörper auf. Bereits in der Phase II der klinischen Studien befinden sich zwei Derivate des Pyrazolo[2,3-*a*]pyridins. Das in Abbildung 5 gezeigte FK-453 soll Anwendung bei Niereninsuffizienz finden. Da aber u. a. leicht eine Isomerisierung zum *cis*-Derivat stattfindet und die Wasserlöslichkeit gering ist, führte die synthetische Weiterentwicklung durch AKAHANE ET AL. [1999] zu der Substanz FK-838, welche zwar weniger potent, aber selektiver, chemisch stabiler und wasserlöslicher ist [SCHNACKENBERG ET AL., 2003].

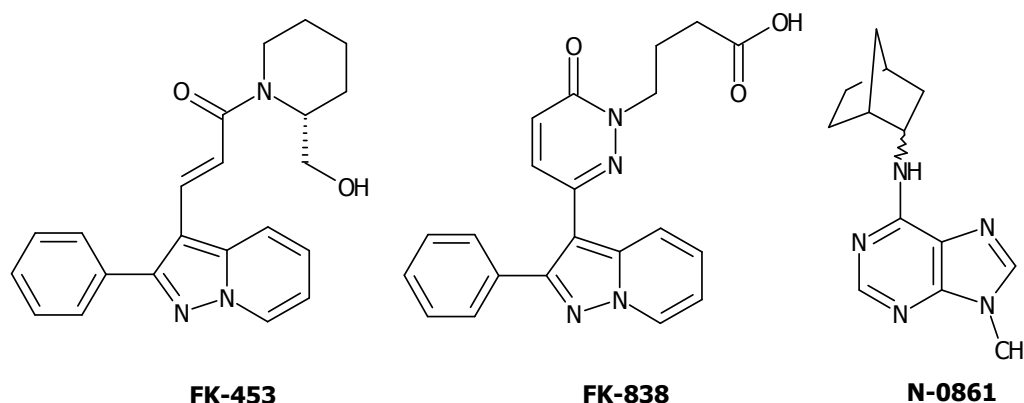


Abb. 5: Strukturen ausgewählter nicht Xanthin-ähnlicher A_1 -Rezeptor-Antagonisten.

Als ein Derivat von Adenin befindet sich das *N*⁶-(endo-2-norbornyl)-9-methyladenin (N-0861) zur Behandlung der Herzinsuffizienz in der Phase III der klinischen Prüfungen [BARALDI ET AL., 2008] (Abb. 5).

In Vorarbeiten für die vorliegende Arbeit wurden im Arbeitskreis Heber potente A₁-Rezeptor-Antagonisten mit einem Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-Grundkörper entwickelt [BULICZ ET AL., 2006]. Den potentesten und selektivsten Inhibitor stellt das 6-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethyl-5-naphthylmethylaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion mit einem K_i-Wert von 5 nM dar (Abb. 6). Dabei konnte durch eine Verlängerung der Alkylreste in den Positionen 1 und 3 zu keiner Wirkungssteigerung führen.

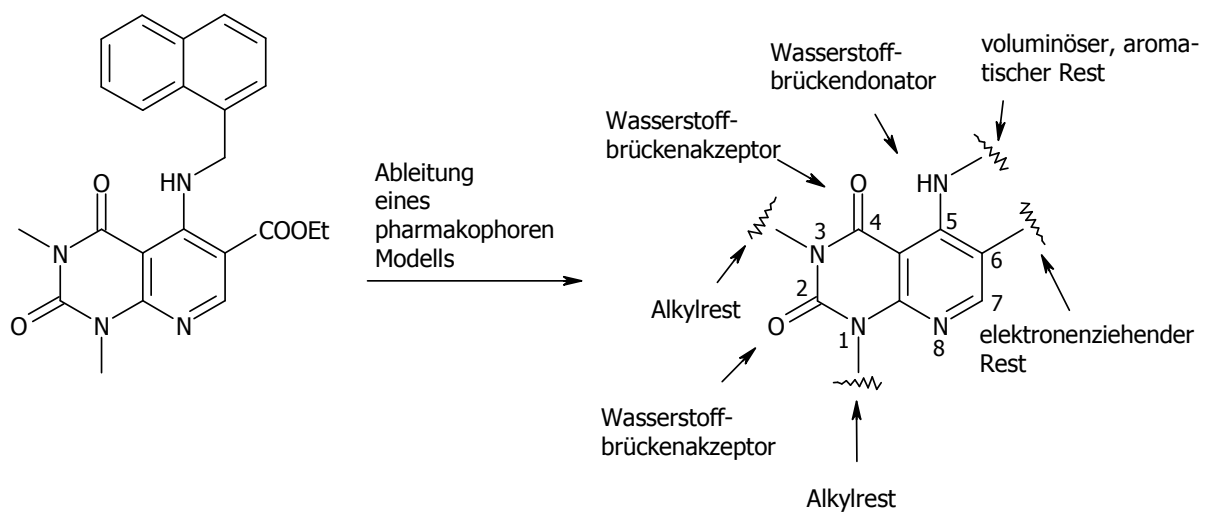


Abb. 6: Entwicklung eines pharmakophoren Modells aus 6-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethyl-5-naphthylmethylaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion.

Für diese Substanzklasse konnte das in Abbildung 6 gezeigte pharmakophore Modell abgeleitet werden. Folgende Funktionalitäten werden dabei als essentiell angesehen:

1. lipophile Domänen in den Positionen 1 und 3
2. Wasserstoffbrückenakzeptor-Funktionen in den Positionen 2 und 4
3. Wasserstoffbrückendonator-Funktion in Position 5
4. voluminöser Substituent in Position 5
5. elektronenziehende Funktion in Position 6

DRABCZYŃSKA ET AL. [2006] haben trizyklische Nicht-Xanthin-ähnliche Inhibitoren mit einem Imidazo-, Pyrimido- sowie Diazepinopurindion-Grundkörper dargestellt (Abb. 7), wobei der A₁-Rezeptor unselektiv gegenüber dem A_{2A}-Rezeptor blockiert wird, während einige Substanzen jedoch hochpotent und selektiv am A_{2A}-Rezeptor antagonistisch wirken. Die 1,3-Dipropylpyrimido[2,1-*f*]purindione haben sich hierbei als am besten geeignet erwiesen. In einer darauffolgenden Publikation beschreiben DRABCZYŃSKA ET AL. [2007] die versuchte Optimierung dieser Substanzklasse

hingehend einer selektiveren Blockade des A_{2A}-Rezeptors gegenüber dem A₁-Rezeptor.

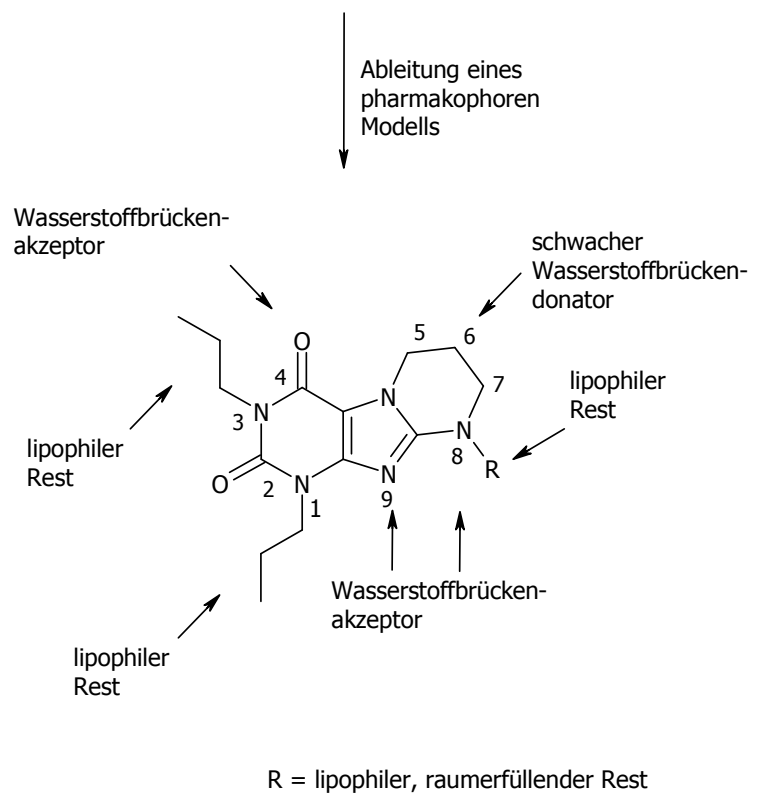
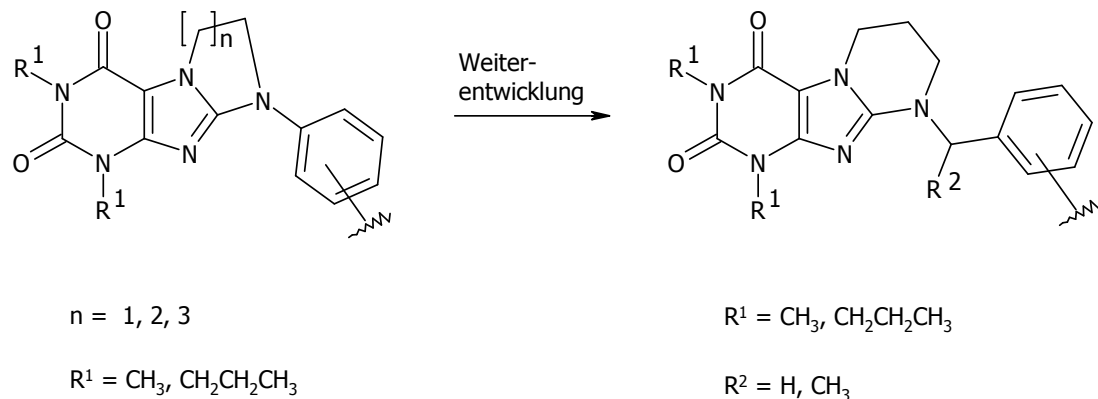


Abb. 7: Entwicklung eines pharmakophoren Modells für das Design am A₁-Rezeptor antagonistisch wirkender Substanzen.

Daraus resultierten u. a. nicht nur Substanzen, deren Selektivität gegenüber dem A_{2A}-Rezeptor verloren ging, sondern sogar Substanzen, die selektiv antagonistisch am A₁-Rezeptor wirken, wobei die Selektivität nur sehr schwach ausgeprägt bis nicht signifikant ist.

Aus diesen Ergebnissen leiteten DRABCZYŃSKA ET AL. [2007] das in Abbildung 7 gezeigte pharmakophore Modell für trizyklische Verbindungen mit einem

1,3-Dipropylpyrimido[2,1-*f*]purindion-Grundkörper mit antagonistischer Wirkung am A₁-Rezeptor ab. Folgende Funktionalitäten werden dabei als essentiell angesehen:

1. lipophile Domänen in den Positionen 1 und 3
2. Wasserstoffbrückenakzeptoren in den Positionen 2 und 4
3. schwacher Wasserstoffbrückendonator im Bereich der Positionen 5 bis 7
4. ein lipophiler, raumerfüllender Substituent in Position 8
5. Wasserstoffbrückenakzeptoren in den Positionen 8 und 9

DRABCZYŃSKA ET AL. [2006] beschreiben die Notwendigkeit eines Wasserstoffbrückenakzeptors in Position 9. Es wurde allerdings keine hydrierte Form getestet, um zeigen zu können, ob ein Wasserstoffbrückenakzeptor, den andere Quellen wiederum als essentiell für die antagonistische Wirkung am Rezeptor ansehen [BULICZ ET AL., 2006; CHANG ET AL., 2004, CHANG ET AL., 2007], zu einer Wirkungsverschlechterung oder doch tatsächlich zur -verbesserung führt.

Den zahlreich synthetisierten A₁-Rezeptor-Antagonisten ist allen ein planarer, stickstoffhaltiger, π -elektronenreicher heterozyklischer Grundkörper mit einer aromatischen Domäne gemein [BONDAVALLI ET AL., 2002]. Abbildung 8 zeigt eine Auswahl weiterer in den letzten Jahren veröffentlichter trizyklischer A₁-Rezeptor-Antagonisten [CECCARELLI ET AL., 1998, I; DRABCZYŃSKA ET AL., 2007, II; VU ET AL., 2006, III], wobei besonders diejenigen mit einem basischen Heterozyklus aufgrund ihrer verbesserten Wasserlöslichkeit immer mehr an Bedeutung gewinnen.

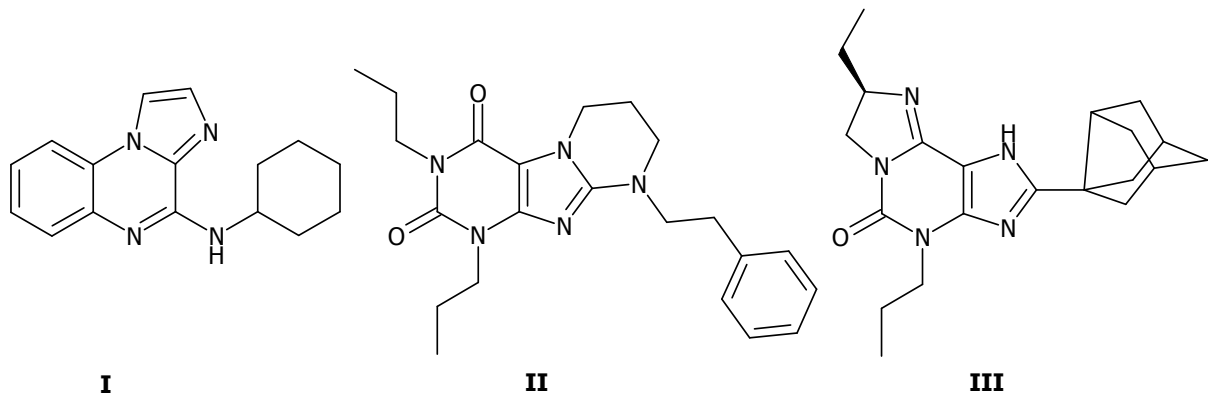


Abb. 8: Strukturen ausgewählter trizyklischer A₁-Rezeptor-Antagonisten.

1.2.2 A_{2A}-Rezeptor

Die Aktivierung des A_{2A}-Rezeptors führt zu einem Anstieg der Aktivität der Adenylatcyclase. In der Peripherie liegt diese Aktivierung überwiegend in der Kopplung an ein G_s-Protein (stimulierendes G-Protein) begründet, während im Striatum, wo sich die höchste Dichte dieses Rezeptorsubtyps befindet, der A_{2A}-Rezeptor mit einem G_{olf}-Protein (*olfactory neuron specific* G-Protein) assoziiert

vorliegt [JACOBSON ET AL., 2006, KLAASSE ET AL., 2008; KULL ET AL., 2000]. In beiden Fällen steigt die intrazelluläre cAMP-Konzentration an. Hierdurch erfolgt eine Stimulation der Proteinkinase A, welche über Phosphorylierung unterschiedlichster Proteine verschiedenste Effekte wie u. a. Vasodilatation in glatten Muskelzellen erzeugt [Mutschler, 2008]. Desweiteren kann eine Stimulation des A_{2A}-Rezeptors über Bindung der nur in wenigen Geweben vorkommenden G_{α15}- und G_{α16}-Proteine die Phospholipase C aktivieren, wodurch die intrazelluläre Inositoltriphosphat-Konzentration ansteigt [OFFERMANN ET AL., 1995].

Zudem kommt es nach der Stimulation des A_{2A}-Rezeptors zu einem Anstieg der Aktivität der MAP-Kinasen, welche durch eine Erhöhung des Tumornekrosefaktors-α Entzündungserscheinungen oder Apoptose bewirken können [FREDHOLM ET AL., 2001]. Der A_{2A}-Rezeptor unterscheidet sich von den anderen Adenosin-Rezeptoren durch sein längeres C-terminales Ende (> 120 Aminosäuren), welches u. a. Bindungsstellen für α-Actinin [BURGUENO ET AL., 2003], ARNO (*ADP-ribosylation factor nucleotide site opener*) [GSANDTNER ET AL., 2005], die Ubiquitin-spezifische Protease [MILOJEVIC ET AL., 2006] sowie das Translin-assoziierte Protein X [SUN ET AL., 2006] besitzt. ARNO könnte für G-Protein-unabhängige Effekte des A_{2A}-Rezeptors verantwortlich sein [ZEZULA ET AL., 2008].

Mit Hilfe von *co-immunoprecipitation*-Experimenten [HILLION ET AL., 2002] konnte zudem gezeigt werden, dass der A_{2A}-Rezeptor mit dem D₂-Rezeptor einen heterodimeren Komplex bildet, wobei der A_{2A}-Rezeptor einen antagonistischen Effekt auf den D₂-Rezeptor ausübt [FUXE ET AL., 2005, ZEZULA ET AL., 2008]. Laut KUDLACEK ET AL. [2003] ist auch eine synergistische Wirkung denkbar. FERRE ET AL. [2002] konnten auch ein Heterodimer bestehend aus dem A_{2A}-Rezeptor und dem metabotropischen Glutamaterezeptor 5 nachweisen.

1.2.2.1 Therapeutisches Potential

Eine Aktivierung des A_{2A}-Rezeptors bewirkt eine Vasodilatation in der Aorta und den Koronararterien [FREDHOLM ET AL., 2001]. Während zentrale A_{2A}-Rezeptoren mit Tachykardie in Verbindungen gebracht werden, schreibt man einer Stimulation peripherer A_{2A}-Rezeptoren einen hypotensiven Effekt zu [SCHINDLER ET AL., 2005].

Eine steigende intrazelluläre cAMP-Konzentration nach Aktivierung des A_{2A}-Rezeptors hemmt die Thrombozytenaggregation, so dass eine Anwendung entsprechender Agonisten in der Thrombosevorbeugung diskutiert wird [VARANI ET AL., 2000].

OHTA ET AL. [2001] bewiesen, dass der A_{2A}-Rezeptor eine Schlüsselrolle bei entzündlichen Erkrankungen spielt. Ansteigende intrazelluläre cAMP-Konzentrationen haben starke immunsuppressive Effekte zur Folge [SITKOVSKY ET AL., 2005]. Weiterhin wird eine Beschleunigung der Wundheilung unter selektiven A_{2A}-Rezeptor-Agonisten

beschrieben [MONTESINOS ET AL., 1997; CRONSTEIN, 2004, HASKO ET AL., 2008]. Aufgrund der Heterodimerbildung des A_{2A} -Rezeptors mit dem D_2 -Rezeptor im Striatum kommt am A_{2A} -Rezeptor-antagonistisch wirkenden Substanzen eine große Bedeutung bei der Behandlung von Morbus Parkinson zu, da nicht nur die Symptome verbessert, sondern auch die Dosierung von L-DOPA länger gering gehalten werden kann. Zudem wird die Neurodegeneration dopaminergischer Zellen verlangsamt [XU ET AL., 2005]. Die Gabe eines A_{2A} -Rezeptor-Antagonisten in Kombination mit Levodopa und einem L-DOPA-Decarboxylasehemmer soll die motorischen Fähigkeiten verbessern, die *off*-Phasen verkürzen und die Entwicklung von Dyskinesien verzögern.

1.2.2.2 A_{2A} -Rezeptor-Agonisten

Die Struktur der A_{2A} -Rezeptor-Agonisten leitet sich direkt von der des Adenosins ab (Abb. 9).

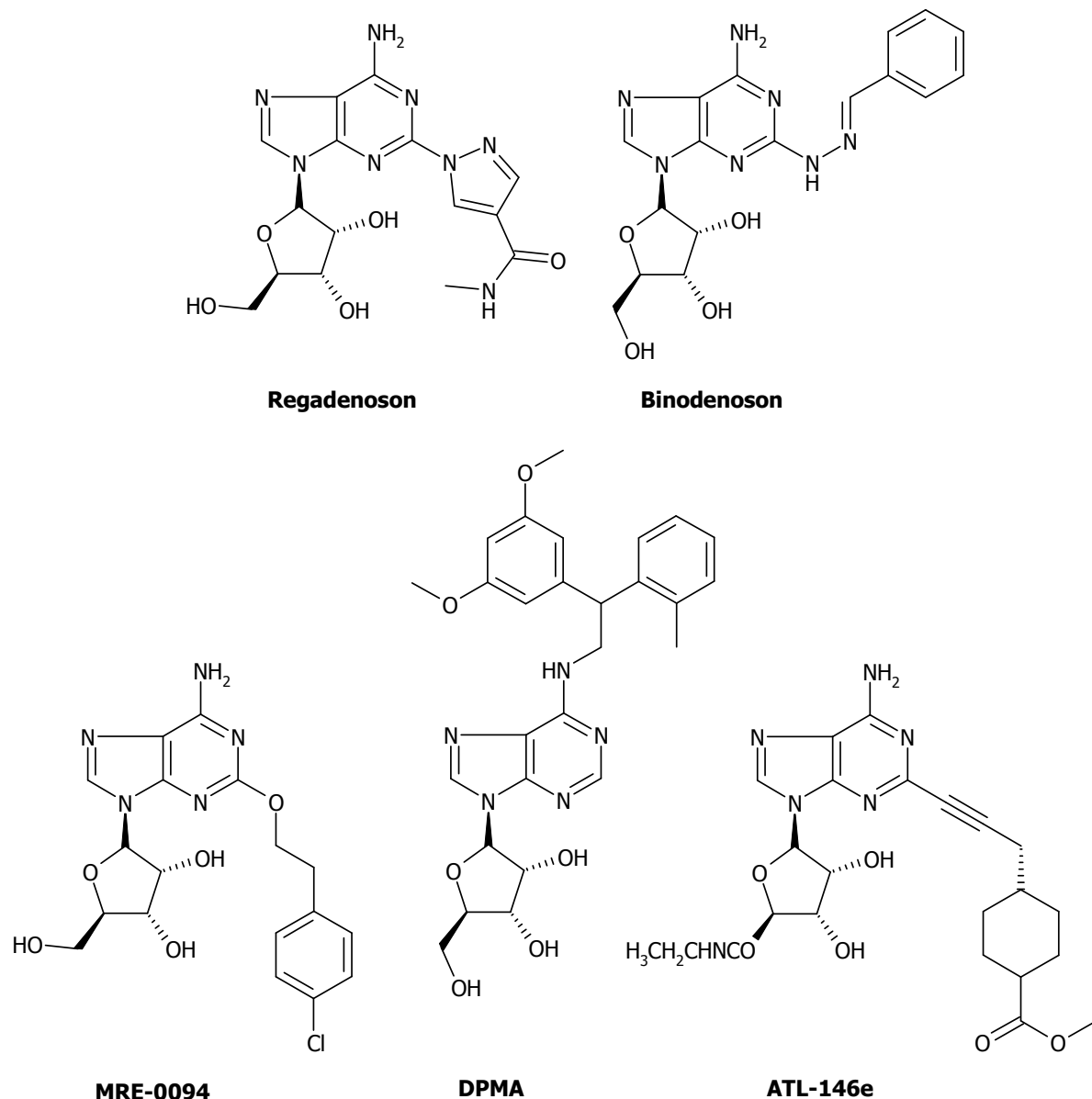


Abb. 9: Strukturen ausgewählter A_{2A} -Rezeptor-Agonisten.

Zur Erhöhung der Selektivität wurde zum einen die primäre Hydroxyfunktion der Ribose substituiert und/oder zum anderen ein voluminöser Rest in Position 2 und/oder in Position 6 unter Erhalt der NH-Funktion eingeführt. Dennoch ist es bisher nicht gelungen, einen A_{2A} -Rezeptor-Agonisten mit zufrieden stellender Selektivität darzustellen [CRISTALLI ET AL., 2007], auch weil durch weitere Modifikationen des Riboserestes die A_{2A} -Selektivität verloren geht.

Regadenoson (Lexiscan[®]) ist von der FDA bereits Anfang 2008 zur Visualisierung der myokardialen Durchblutung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die keinen adequate Stressübungen ausgesetzt werden können, zugelassen worden [CV THERAPEUTICS/ASTELLAS PHARMA US, 2008]. Mit Binodenoson findet sich ein weiterer potentieller Arzneistoffkandidat in der Pipeline [JACOBSON ET AL., 2006].

Der A_{2A} -Rezeptor-Agonist MRE-0094 ist in der Phase I der klinischen Studien zur Behandlung des diabetischen Fußes [KING PHARMACEUTICALS RESEARCH AND DEVELOPMENT, 2008].

Die Verbindung UK-432097, eine Weiterentwicklung des DMPAs mit einer Harnstoffteilstruktur, befindet sich in der Phase II der klinischen Studien zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) [BROWN ET AL, 2008].

1.2.2.3 A_{2A} -Rezeptor-Antagonisten

Coffein stellt die erste Leitstruktur für die Synthese selektiver A_{2A} -Rezeptor-Antagonisten dar. Die fehlende NH-Funktion in Position 7 im Vergleich zu Theophyllin verleiht Coffein trotz mangelnder Selektivität eine erkennbare, wenn auch schwach ausgeprägte Präferenz für den A_{2A} -Rezeptor. Im Rahmen synthetisch struktureller Optimierungen, mit dem Ziel potente und selektive A_{2A} -Rezeptor-Antagonisten darzustellen, wurde die Substanzklasse der 8-Styrylxanthinderivate entwickelt. Abbildung 10 zeigt das Istradefyllin als prominenten Vertreter sowie das für diese Substanzklasse abgeleitete pharmakophore Modell. CRISTALLI ET AL. [2007] beschreiben zudem, dass sich Methylgruppen in den Positionen 1 und 3 sowohl günstig auf die Selektivität, als auch auf die Affinität am A_{2A} -Rezeptor auswirken.

Das Istradefyllin befindet sich bereits in Phase III der klinischen Prüfungen und könnte im Jahr 2009 die Zulassung zur Behandlung von Morbus Parkinson bei gleichzeitiger Gabe von Levodopa und einem L-Dopa-Decarboxylasehemmer erlangen. Im Februar 2008 verweigerte die FDA allerdings die Zulassung und verlangte weitere Studien, die die Effizienz und damit den klinischen Nutzen von Istradefyllin rechtfertigen [POMFRET ET AL., 2008].

Das *Restless Legs Syndrom* (RLS) stellt eine weitere Indikation dar, für die die Zulassung beantragt wird.

Die 8-Styrylxanthinderivate besitzen eine gute Bioverfügbarkeit (ca. 61 %) sowie Halbwertszeit und überwinden aufgrund ihrer hohen Lipophilie zu einem großen Anteil die Blut-Hirn-Schranke, so dass die Wirkung schnell eintritt. Sie sind aber im Allgemeinen schlecht wasserlöslich und es tritt in Abhängigkeit vom Substituentenmuster in unterschiedlich hohem Ausmaß eine Photodimerisierung in Form einer 2+2-Cycloaddition ein [HOCKEMEYER ET AL., 2004; YANG ET AL., 2007]. Desweiteren besteht in verdünnter Lösung die Gefahr der Photoisomerisierung vom E- zum Z-Isomer, wobei ersteres im Falle von Istradefyllin die wirksamere Form darstellt [HOCKEMEYER ET AL, 2004].

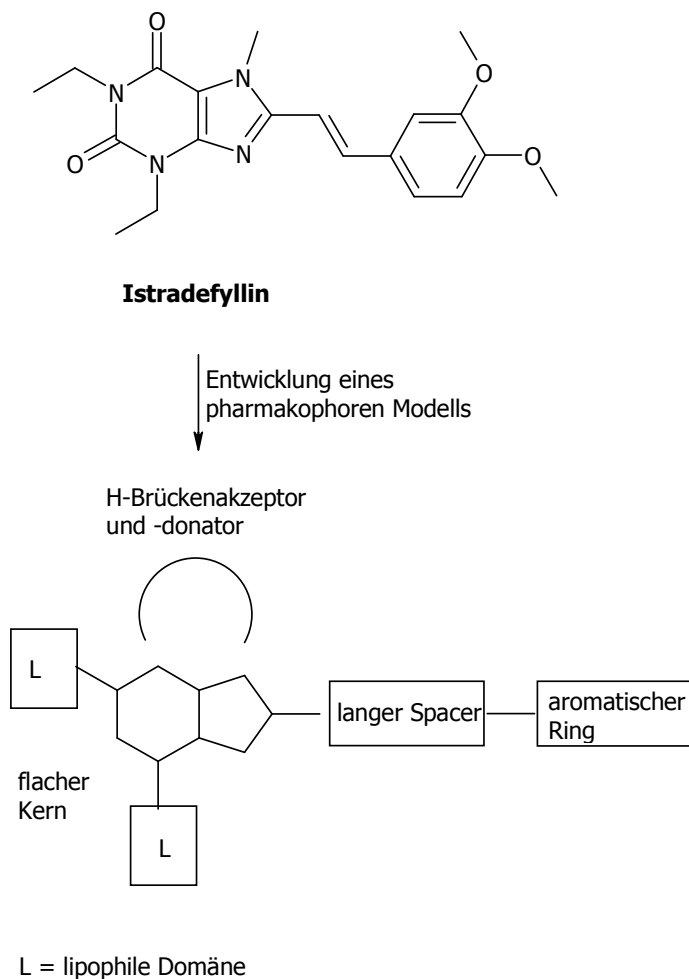


Abb. 10: Istradefyllin als stellvertretende Substanz zur Entwicklung eines pharmakophoren Modells für die 8-Styrylxanthine.

Um dem Problem der schlechten Wasserlöslichkeit entgegen zu wirken, wurden u. a. die Substanzen MSX-2 und MSX-3 dargestellt. Bei MSX-2 befindet sich ein Hydroxypropylrest in Position 1, bei MSX-3 ist die Hydroxygruppe zum Phosphorsäureester umgesetzt und ins Natriumsalz überführt worden (Abb. 11). Im menschlichen Körper wird das Prodrug MSX-3 enzymatisch durch Phosphatasen in die Wirkform MSX-2 überführt [SAUER ET AL., 2000]. Die mit Tritium angereicherte

Form von MSX-2 findet Anwendung als Radioligand in Radioligandbindungsstudien am A_{2A} -Rezeptor [VOLLMANN ET AL., 2008].

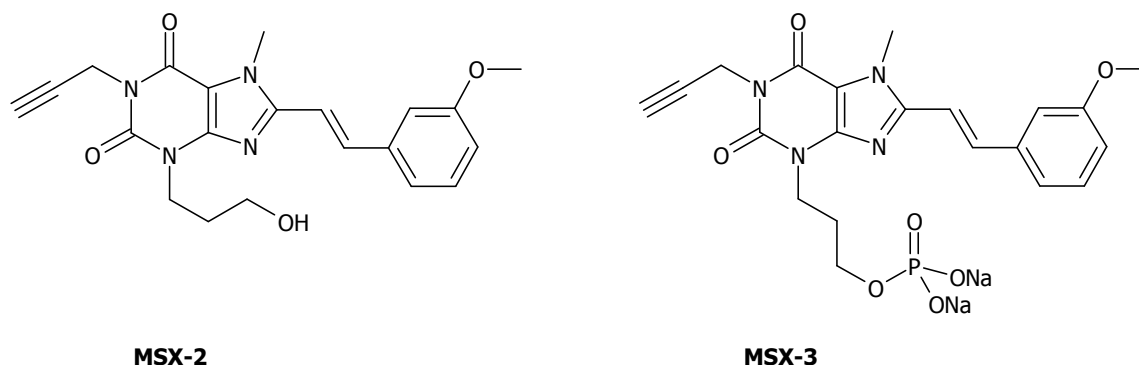


Abb. 11: Strukturen des Prodrugs MSX-3 und seiner aktiven Form MSX-2.

Die in den 8-Styrylxanthinen vorhandene Doppelbindung ist chemisch anfällig bezüglich Photodimerisierung und -isomerisierung, Um dieses Problem zu unterbinden, haben DRABĆYNSKA ET AL. [2006], wie im Unterkapitel 1.2.1.3 bereits erwähnt, trizyklische Strukturen vom Imidazo-, Pyrimido- bzw. Diazepinopurinotyp entwickelt. Diese Substanzen werden als bioisosterische Analoga, fixiert in ihrer biologisch aktiven Konfiguration, angesehen [DRABĆYNSKA ET AL., 2006]. Abbildung 12 zeigt jeweils den potentesten und selektivsten Vertreter dieser trizyklischen Heterozyklen, wobei alle eine Rezeptoraffinität im submikromolaren Bereich aufweisen.

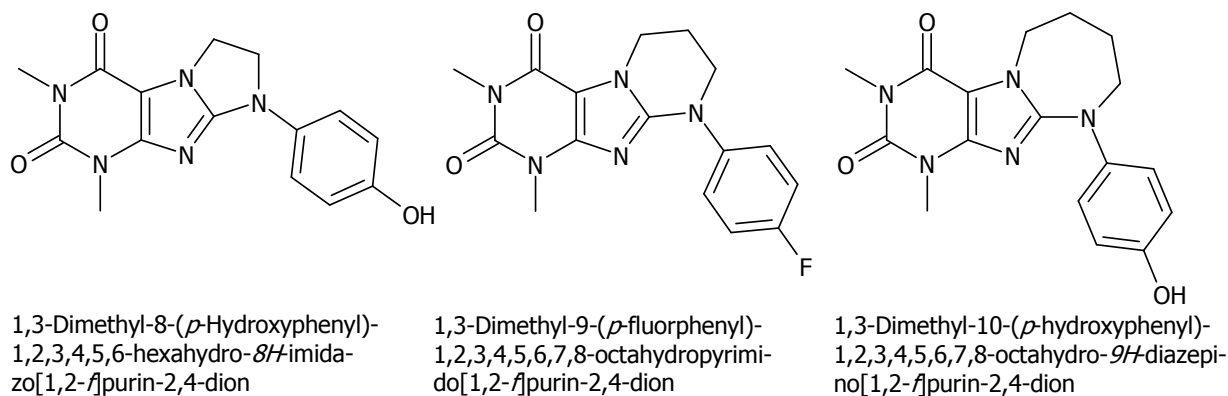


Abb. 12: Potente und selektive trizyklische A_{2A} -Rezeptor-Antagonisten.

BARALDI ET AL. [1994] stellten die ersten Derivate der Pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine als A_{2A} -Rezeptor-Antagonisten dar. Daraus ging die selektiv hemmende Substanz SCH 58261 mit einer subnanomolaren Affinität zum Rezeptor hervor, welche jedoch eine geringe Wasserlöslichkeit aufweist [ONGINI ET AL., 1997]. Als essentielle Strukturmerkmale werden der Furan-2-ylrest in Position 2 sowie die freie Aminogruppe in Position 5 angesehen. Die optimale Spacerlänge zwischen dem Phenylring und dem Pyrazolstickstoff liegt zwischen zwei und drei Kohlenstoffatomen

[BARALDI ET AL., 1998]. NEUSTADT ET AL. [2006] publizierten hingegen selektive, auch im subnanomolaren Bereich wirkende A_{2A} -Rezeptor-Antagonisten, denen allen ein Piperazinrest zwischen dem Spacer und dem Aromaten gemein ist. Mit der Einführung dieses basischen Heterozyklus konnten besser wasserlösliche Hydrochloride dargestellt werden [NEUSTADT ET AL., 2006]. Die Optimierung der Piperazinphenylsubstitution führte von SCH 412348 zu dem selektiven und potenten A_{2A} -Rezeptor-Antagonisten SCH 420814 mit guten pharmakokinetischen Eigenschaften, welcher sich in der Phase II der klinischen Studien zur Behandlung von Morbus Parkinson [NEUSTADT ET AL., 2007; SCHERING-PLOUGH, 2008] befindet. Die orale Bioverfügbarkeit dieser Substanz liegt bei 57 % [NEUSTADT ET AL., 2006]. Abbildung 13 zeigt eine Auswahl selektiver A_{2A} -Rezeptor-Antagonisten mit subnanomolarer Rezeptor-Affinität.

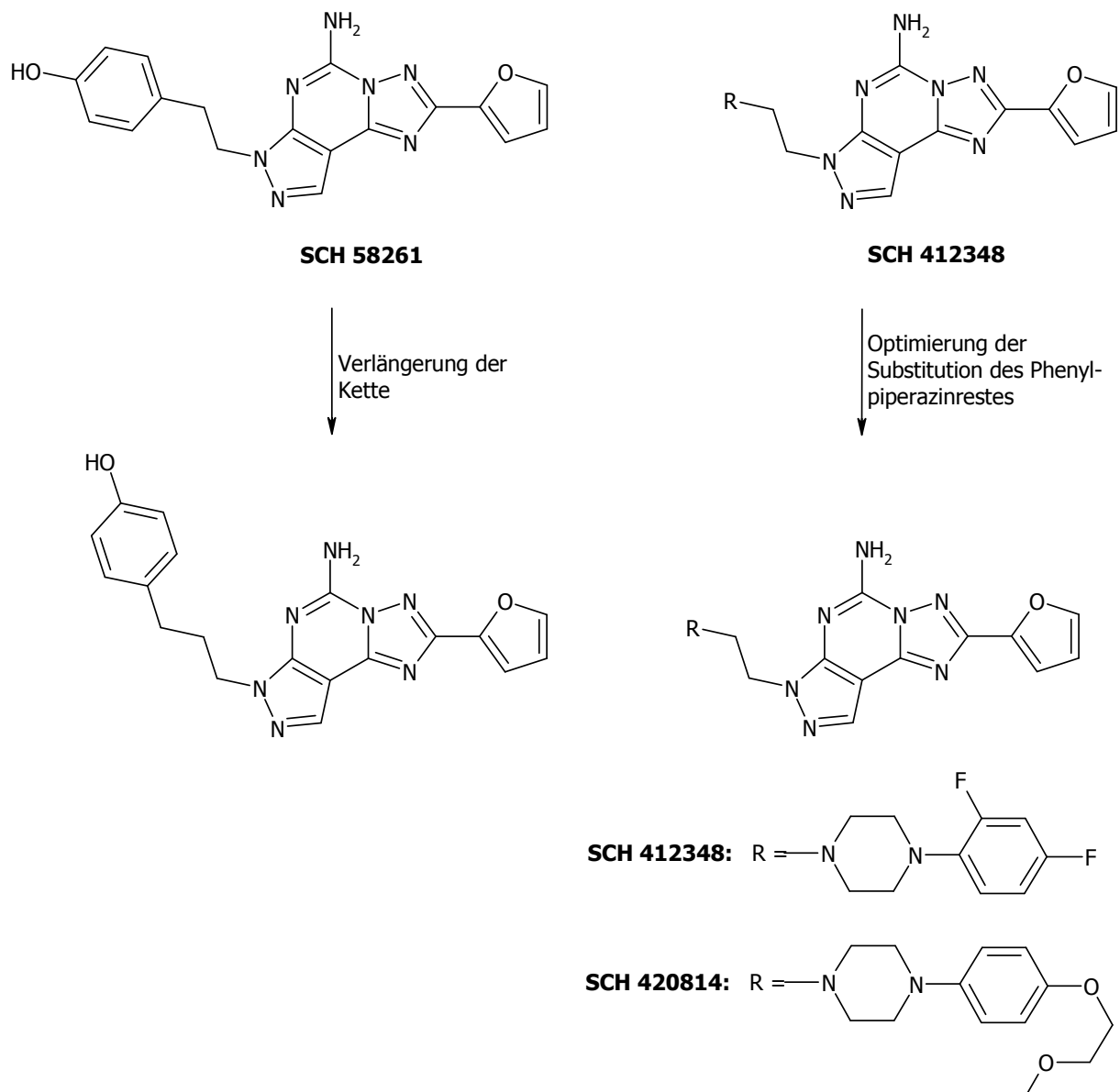


Abb. 13: Ausgewählte hochaffine sowie selektive A_{2A} -Rezeptor-Antagonisten.

1.2.3 A_{2B}-Rezeptor

Der A_{2B}-Rezeptor ist der zuletzt entdeckte und am wenigsten erforschte Subtyp der Rezeptorklasse der Adenosin-Rezeptoren [VOLPINI ET AL., 2003], da es lange keinen potenten sowie ausreichend selektiven A_{2B}-Rezeptor-Agonisten gab. Wie der A_{2A}-Rezeptor ist auch der A_{2B}-Rezeptor an ein G_s-Protein gekoppelt, so dass eine Stimulation des Rezeptors eine Aktivierung der Adenylatcyclase zur Folge hat. Über ein assoziiertes G_q-Protein kann zudem die Phospholipase C induziert werden [JACOBSON ET AL., 2006].

1.2.3.1 Therapeutisches Potential

Im kardiovaskulären System bewirkt eine Aktivierung des A_{2B}-Rezeptors unter hypoxischen Bedingungen eine gesteigerte Angiogenese aufgrund getriggelter Freisetzung von Angiogenese-Faktoren [FEOKTISTOV ET AL., 2004].

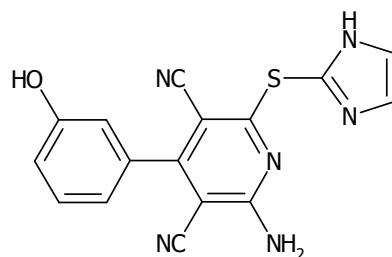
Eine Aktivierung der A_{2B}-Rezeptoren der Niere scheint eine wichtige Rolle bei der Regulation des Zellwachstums sowie der Zellproliferation zu spielen [DUBEY ET AL., 2005].

Die A_{2B}-Rezeptoren befinden sich im Menschen zu einem großen Anteil auf den Mastzellen und ihre Stimulation führt zur Freisetzung inflammatorischer Mediatoren zuzüglich zu den proinflammatorischen Effekten auf die glatten Muskelzellen der Atemwege, auf die Epithelzellen sowie Fibroblasten [BROWN ET AL., 2008; MUSTAFA ET AL., 2007]. Demnach könnten sich A_{2B}-Rezeptor-Antagonisten zur Asthma-Therapie eignen.

Eine Aktivierung des A_{2B}-Rezeptors in Rattenhepatozyten bewirkt eine gesteigerte Glucoseproduktion, so dass der Einsatz von A_{2B}-Rezeptor-Antagonisten bei Diabetes Typ 2 denkbar wäre [HARADA ET AL., 2001].

1.2.3.2 A_{2B}-Rezeptor-Agonisten

Wie bereits erwähnt, gelang es über lange Zeit nicht, einen potenten und ausreichend selektiven A_{2B}-Rezeptor-Agonisten darzustellen. Bei nahezu allen A_{2B}-Rezeptor-Agonisten handelt es sich um Derivate des Adenosins. Erst 2004 veröffentlichten BEUKERS ET AL. sowohl selektive als auch potente A_{2B}-Rezeptor-Agonisten des Pyridin-3,5-dicarbonitrils. Abbildung 14 zeigt den potentesten, schon im subnanomolaren Bereich affinen Agonisten LUF5835 [JACOBSON ET AL., 2006].

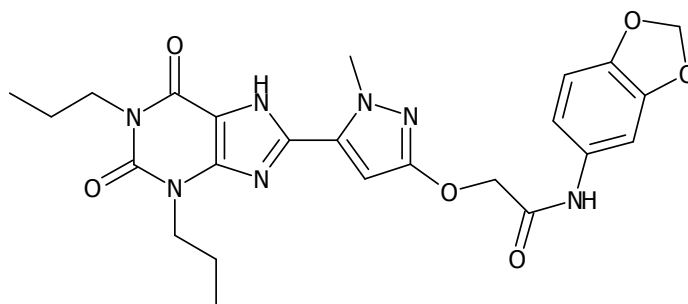


LUF5835

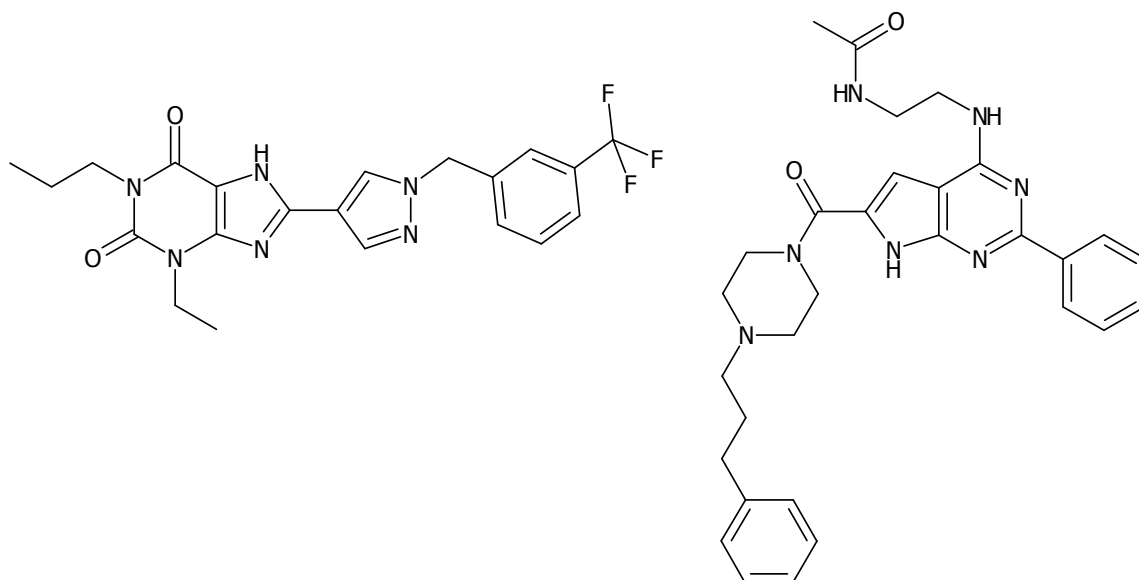
Abb. 14: Strukturformel des A_{2B} -Rezeptor selektiven Agonisten LUF5835.

1.2.3.3 A_{2B} -Rezeptor-Antagonisten

In den letzten Jahren ist das Studium von Struktur-Wirkungs-Beziehungen intensiviert worden, um potente sowie selektive A_{2B} -Rezeptor-Antagonisten darstellen zu können.



MRE 2029-F20



CVT-6883

OSIP-339301

Abb. 15: Strukturen ausgewählter A_{2B} -Rezeptor-Antagonisten.

In der Reihe der Xanthin-ähnlichen Inhibitoren wurde die Position 8 des Xanthins mit

zahlreichen Heterozyklen wie Pyrazol, Isoxazol, Pyridin und Pyridazin substituiert. Auf diese Weise gelangten BARALDI ET AL. [2003] zu selektiven A_{2B}-Rezeptor-Antagonisten mit einer nanomolaren Affinität zum Rezeptor, wobei ein Pyrazolring relevant für die Wirkung zu sein scheint. Ein Vertreter, das MRE-2029-F20, befindet sich in der präklinischen Phase mit dem Ziel, in der Asthmatherapie Anwendung zu finden (Abb. 15) [BARALDI ET AL., 2008]. Die meisten Strukturen sind Derivate des Acetamids. ZENG ET AL. [2006] ersetzten die Amidbindung durch einen bioisosteren heterozyklischen Fünfring (Pyrazol, 1,2,4-Oxadiazol oder Isoxazol) und gelangten so zu selektiven A_{2B}-Rezeptor-Antagonisten mit subnanomolarer Rezeptoraffinität. Die Substanz CVT-6883 befindet sich in der Phase I der klinischen Studien zur Behandlung von Asthma (Abb. 15) [BARALDI ET AL., 2008].

Mit dem OSIP-339391, einem Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Derivat, steht ein weiterer selektiver und im subnanomolaren Bereich affiner A_{2B}-Rezeptor-Antagonist zur Verfügung (Abb. 15) [STEWART ET AL., 2004; BARALDI ET AL., 2008].

1.2.4 A₃-Rezeptor

In der Reihe der Adenosin-Rezeptoren wurde der A₃-Rezeptor zuletzt geklont. Bei ihm treten die größten Spezies-spezifischen Unterschiede auf, so dass nur Testungen von Substanzen an humanen Rezeptoren Aussagen über eventuelle therapeutische Anwendungen zulassen [MARTINELLI ET AL., 2007]. Er ist wie der A₁-Rezeptor an ein G_i-Protein gekoppelt, so dass eine Aktivierung des Rezeptors in einer Hemmung der Adenylatcyclase durch die α_i-Untereinheit des G_i-Proteins resultiert. Die β- und γ-Untereinheiten hingegen aktivieren die Phospholipase C sowie MAP-Kinasen [JACOBSON ET AL., 2006].

1.2.4.1 Therapeutisches Potential

Analog dem A₁-Rezeptor übt der A₃-Rezeptor eine schützende Funktion auf das Herz während sowie nach ischämischer Reperfusion über die Regulation ATP-sensitiver K⁺-Kanäle aus [BLACK ET AL., 2002].

Anhand von *knockout*-Mäusen (A₃-Rezeptor^{-/-}) konnten FEDOROVA ET AL. [2003] zeigen, dass der A₃-Rezeptor trotz niedriger Expression im ZNS eine entscheidende Rolle bei der Nozizeption, der Fortbewegung, der Depression sowie der Neuroprotektion spielt.

A₃-Rezeptoren befinden sich bei Mäusen vermehrt auf Mastzellen, deren Degranulation durch eine Aktivierung des A₃-Rezeptors induziert wird [SALVATORE ET AL., 2000]. Im Menschen wird dieser Effekt wohl eher durch eine Stimulation des A_{2B}-Rezeptors hervorgerufen [RYZHOV ET AL., 2004].

A₃-Rezeptor-Agonisten können konzentrationsabhängig Apoptose induzieren oder

abschwächen [JACOBSON ET AL., 2006]. Für die Therapie ist die Dosierung somit maßgebend für die Richtung der Wirkung, höhere Dosen induzieren, niedrige hemmen die Apoptose [GAO ET AL., 2001]. Zudem spielt der A₃-Rezeptor eine kontrollierende Rolle im Zellzyklus [MERIGHI ET AL., 2002]. Eine Aktivierung des A₃-Rezeptors kann Tumorwachstum hemmen, so dass A₃-Rezeptor-Agonisten hoffnungsvolle Kandidaten für die Krebstherapie darstellen [FISHMANN ET AL., 2002]. Insbesondere bietet sich die Behandlung des Kolonkarzinoms an, da dort eine verstärkte Expression der A₃-Rezeptoren im Gewebe zu finden ist. Auch in einigen Ausprägungen der Arthritis ist in den betroffenen Geweben die Zahl der A₃-Rezeptoren ebenfalls erhöht. A₃-Rezeptor-Antagonisten könnten durch eine Unterdrückung des Tumornekrosefaktors- α das Krankheitsbild verbessern.

Ein weiterer therapeutischer Nutzen von A₃-Rezeptor-Agonisten könnte sich in der Behandlung der Keratokonjunktivitis sicca sowie der Schuppenflechte ergeben [PRESS ET AL., 2007].

1.2.4.2 A₃-Rezeptor-Agonisten

Die Verbindung IB-MECA (CF-101) ist der Prototyp der A₃-Rezeptor-Agonisten und befindet sich in der Phase II der klinischen Studien zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (in Kombination mit Methotrexat), der Keratokonjunktivitis sicca und der Schuppenflechte [PRESS ET AL., 2007].

Durch Einführung eines Chlorsubstituentens in Position 2 wurde das selektivere Cl-IB-MECA erhalten (Abb. 16). Ein Ersatz des Sauerstoffs der Ribose durch Schwefel führte zu der selektiven, am A₃-Rezeptor agonistisch wirkenden Verbindung LJ568 mit einer Rezeptoraffinität im subnanomolaren Bereich (Abb. 16) [JACOBSON ET AL., 2006].

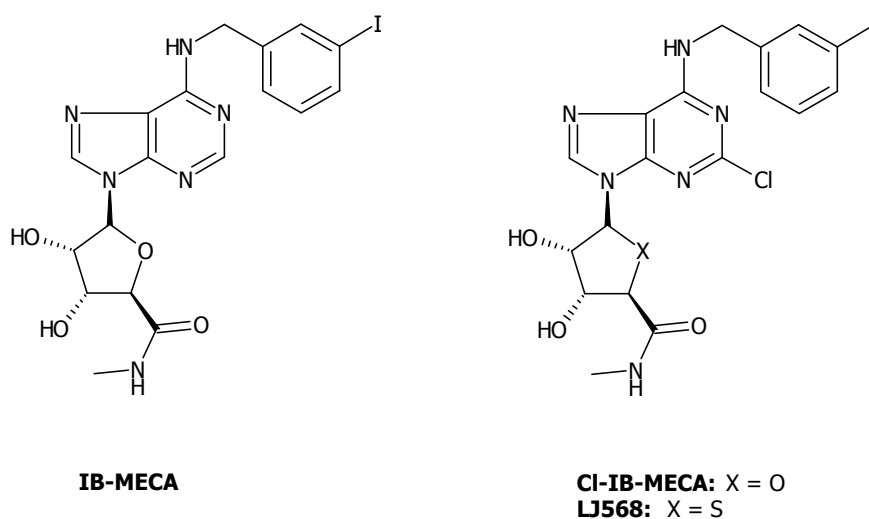


Abb. 16: Strukturen ausgewählter A₃-Rezeptor-Agonisten.

1.2.4.3 A₃-Rezeptor-Antagonisten

Da die ersten Leitstrukturen der Adenosin-Rezeptor-Antagonisten nur eine sehr geringe Affinität zum A₃-Rezeptor aufwiesen [BARALDI ET AL., 2000], wurde eine Vielzahl an Strukturabwandlungen des Xanthins vorgenommen, um die Affinität sowie Selektivität zu erhöhen. Mit den Pyrido[2,1-*f*]purindionen konnte dieses Ziel erreicht werden [PRIEGO ET AL., 2002]. KF-26777 blockiert den A₃-Rezeptor selektiv mit subnanomolarer Affinität [BARALDI ET AL., 2008]. Mit dem OT-7999 steht ein weiterer trizyklischer A₃-Rezeptor-Antagonist zur Verfügung. Der Xanthin-ähnliche Teil ist bei diesem Triazolopurin nicht mehr zu erkennen [OKAMURA ET AL., 2004]. Eine weitere am A₃-Rezeptor-antagonistisch wirkende Substanzklasse bilden 1,4-Dihydropyridine sowie Pyridine, wobei letztere weniger affin sind [BARALDI ET AL., 2008]. Auch der Pyrazolotriazolopyrimidin-Grundkörper findet sich in den A₃-Rezeptor-Antagonisten wieder. Ein besonders gutes Wirkprofil weist dabei die Substanz MRE-3008-F20 auf [VARANI ET AL., 2000]. Einen weiteren Vertreter dieser heterogenen Gruppe der A₃-Rezeptor-Antagonisten bildet das VUF5574, ein Chinazolin-Derivat [VAN MUIJLWIJK-KOEZEN ET AL., 2000]. Abbildung 17 gibt eine Übersicht über die am A₃-Rezeptor-antagonistisch wirkenden Substanzen wieder.

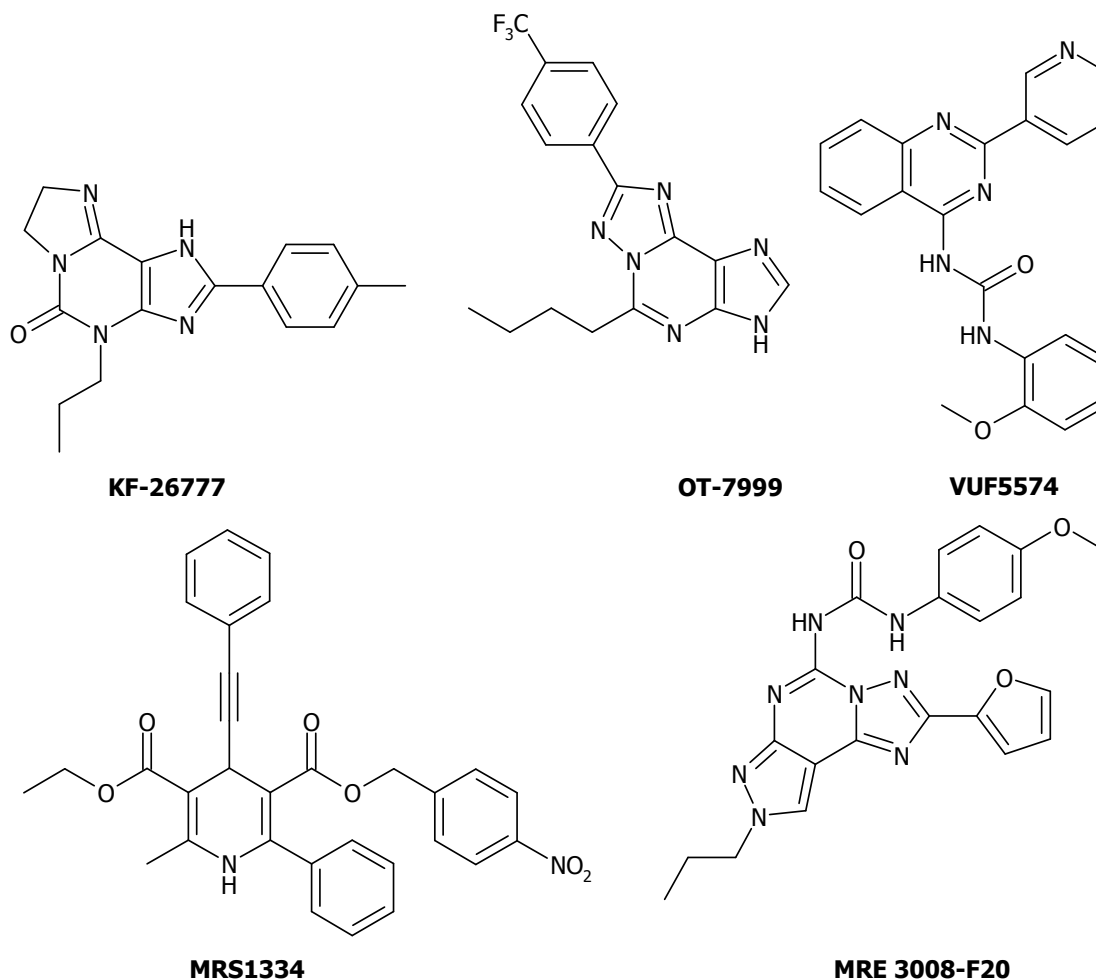


Abb. 17: Strukturen ausgewählter A₃-Rezeptor-Antagonisten.

2 ZIELSETZUNG

2.1 Hintergrund

Durch eine Vergrößerung des Xanthinmoleküls zum Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin und gezielte Abwandlung des Substituentenmusters gelang es BULICZ ET AL. [2006] selektive A₁-Rezeptor-Antagonisten mit einer Rezeptor-Affinität im nanomolaren Bereich darzustellen. Das 6-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethyl-5-naphthylmethylaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion stellt die wirksamste Verbindung dieser Substanzklasse dar. Diese Struktur diene als Grundlage zur Entwicklung eines pharmakophoren Modells (Abb. 18) [BULICZ ET AL., 2006] (siehe Kapitel 1.2.1.3).

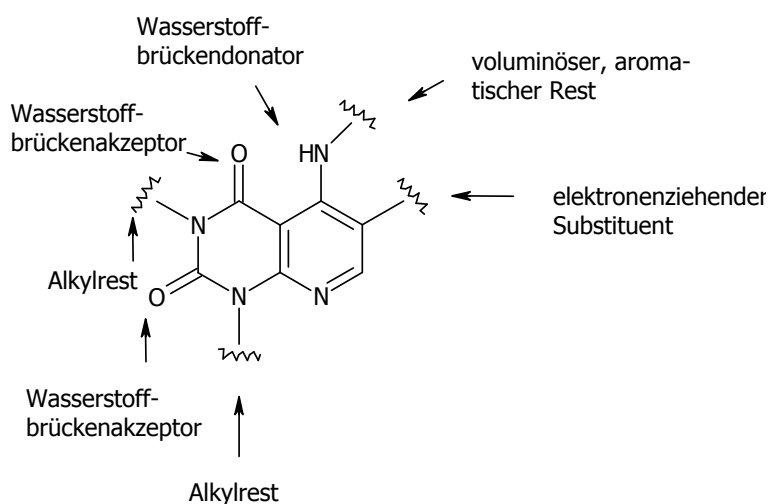


Abb. 18: Pharmakophores Modell für A₁-Rezeptorantagonisten nach BULICZ ET AL. [2006].

DRABCZYŃSKA ET AL. [2007] beschäftigen sich mit Pyrimido[2,1-*f*]purindionen zur Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen am A₁- und A_{2A}-Rezeptor. Abbildung 19 zeigt das daraus hervorgegangene pharmakophore Modell für A₁-Rezeptor-Antagonisten (siehe Kapitel 1.2.1.3).

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Entwicklung von Synthesesequenzen zur Darstellung heterozyklisch annellierter 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine unter Einbezug beider pharmakophorer Modelle, um weitere Untersuchungen von Struktur-Wirkungs-Beziehungen am A₁-Rezeptor zu ermöglichen.

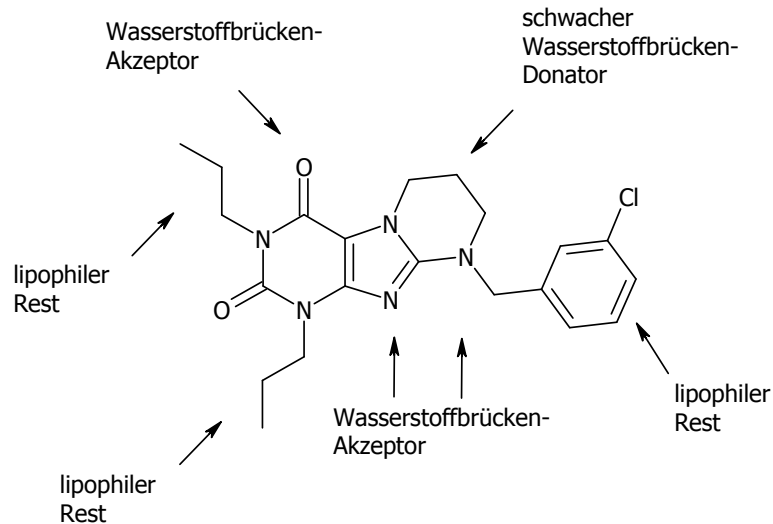


Abb. 19: Pharmakophores Modell für A_1 -Rezeptorantagonisten am Beispiel des 9-(m-Chlorbenzyl)-1,3-dipropyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydropyrimido[2,1-f]purindions nach DRABCZYŃSKA ET AL. [2007].

2.2 Entwicklung einer Synthesesequenz zur Annelierung eines Siebenringes an 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin

Zunächst galt es, eine neuartige Synthesesequenz zu entwickeln, die es ermöglicht, einen Siebenring an 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin zu annelieren, um zum einen Auswirkungen einer Ringvergrößerung im Vergleich zum Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin auf die antagonistische Wirkung am A_1 -Rezeptor untersuchen zu können und zum anderen, um zeigen zu können, ob sich die trizyklische Pyrimido[2,1-*f*]purindion-Struktur durch das neuartige Heterozyklenringsystem ersetzen lässt.

Die Abbildung 20 gibt die angestrebte Ringvergrößerung schematisch wieder. Dabei sollte die Annelierung des Siebenringes zahlreiche Variationen des Substituentenmusters ermöglichen.

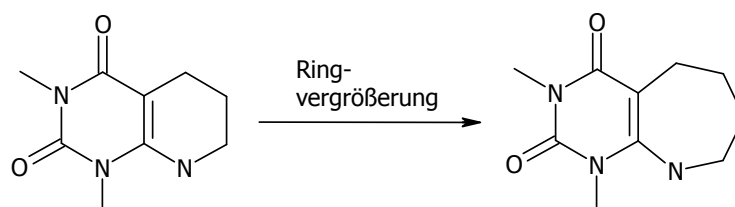


Abb. 20: Schematische Darstellung der Ringvergrößerung.

2.3 Wege zur Synthese neuartiger trizyklischer Verbindungen mit 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-Teilstruktur

Eine weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Synthesewege zu entwickeln, die zu trizyklischen Heterozyklen mit 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-Teilstruktur führen, da diese für die Entwicklung von Adenosin-Rezeptor-Antagonisten immer mehr an Bedeutung gewinnen und das bisher größte Problem deren komplexe sowie aufwendige Darstellung ist [CRISTALLI ET AL., 2007; KIÉC-KONONOWICZ ET AL., 2001]. Es galt, nach neuen Synthesewegen zu suchen, die auf einfachem Wege die Darstellung unterschiedlichster neuer trizyklischer Zielstrukturen erlauben.

Dabei sollte untersucht werden, ob sich der flexible voluminöse Rest der Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine durch einen starren annelierten Heterozyklus ersetzen lässt bzw. ob sich durch ein größeres Ringsystem in Kombination mit einem flexiblen raumerfüllenden Substituenten ein synergistischer Effekt auf die antagonistische Wirkung am A₁-Rezeptors ergibt.

2.3.1 Entwicklung einer konvergenten Synthesestrategie zur Darstellung einer Imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin- sowie Imidazo[5,4-*e*]pyrimido[2,3-*b*]diazepin-Zielstruktur

Es sollte eine Synthesesequenz entwickelt werden, die es erlaubt, an ein Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin einen mit voluminösen Resten substituierten Imidazolring zu annellieren, so dass eine Zielstruktur vom Imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-Typ resultiert (Abb. 21, I).

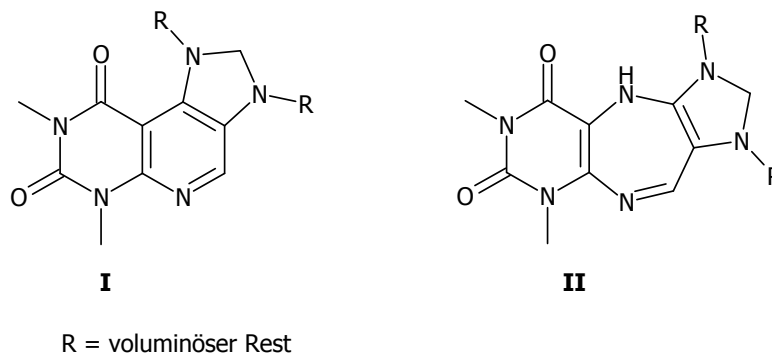


Abb. 21: Strukturen des darzustellenden Imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidins (I) sowie des Imidazo[5,4-*e*]pyrimido[2,3-*b*]diazepins (II).

Desweiteren galt es, den Pyridinring unter Einführung einer freien NH-Funktion als Wasserstoffbrückendonator zu einem Diazepin zu erweitern, da diese in dem von BULICZ ET AL. [2006] entwickelten Modell als essentiell für die antagonistische Wirkung am A_1 -Rezeptor angesehen wird. Als neue Zielstruktur erhält man hierbei ein Imidazo[5,4-*e*]pyrimido[2,3-*b*]diazepin (Abb. 21, II).

Die Heterozyklen sollten dabei in beiden Fällen angulär anneliert vorliegen, um dem pharmakophoren Modell nach DRABCZYŃSKA ET AL. [2007] gerecht zu werden.

2.3.2 Entwicklung einer Synthesesequenz zum Aufbau eines Pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidins

Als weitere neue Zielstruktur mit 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-Teilstruktur sollte ein Pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin dargestellt werden, da in diesem System die NH-Funktion rigidisiert vorliegt und somit Untersuchungen hinsichtlich der zulässigen Flexibilität des Wasserstoffbrückendonators gemacht werden können. Die Abbildung 22 zeigt die geplante Zielstruktur.

rigider Wasserstoff-
brückendonator

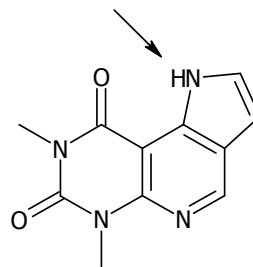
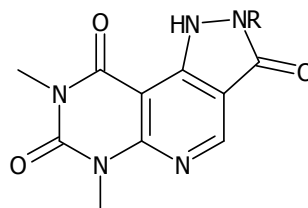


Abb. 22: Zielstruktur vom Pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-Typ.

2.3.3 Entwicklung einer Synthesesequenz zum Aufbau eines Pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidins

Neben Imidazol und Pyrrol sollte desweiteren ein Pyrazolonring an das bewährte Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin anneliert werden (Abb. 23).



R = H, Phenyl

Abb. 23: Zielstruktur vom Pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-Typ.

Dabei wird der flexible voluminösen Phenyl- bzw. Naphthylrest der Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine durch den in Bezug auf den Phenylrest bioisosteren Heterozyklus Pyrazol [BARALDI ET AL., 2008], der durch die Annelierung rigidisiert vorliegt, ersetzt. Man gelangt zu einem Pyrazolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin.

2.3.4 Entwicklung einer Synthesesequenz zum Aufbau eines Furo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidins

Es sollte eine Synthesesequenz entwickelt werden, die es ermöglicht, die NH-Funktion des Pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidins durch einen Sauerstoff über Annelierung eines Furanringes zu einem Furo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin, zu ersetzen (Abb. 24). Durch den Wechsel von der NH-Funktion als Wasserstoffbrückendonator hin zum Sauerstoff als Wasserstoffbrückenakzeptor können durch pharmakologische Untersuchungen beider Trizyklen an den Adenosin-Rezeptoren Rückschlüsse auf die Bedeutung der NH-Funktion für die antagonistische Wirkung am A₁-Rezeptor gemacht werden.

Ersatz der NH-Funktion
durch Sauerstoff

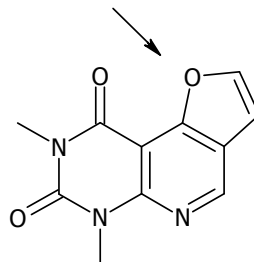
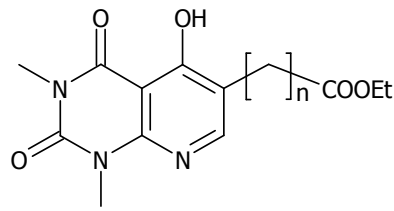


Abb. 24: Struktur des Furo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidins.

2.4 Syntheseweg zu neuen Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinen

Bei den von BULICZ weiterentwickelten Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinen ist die Ethylesterfunktion direkt am Pyridinring gebunden und deren elektronenziehender Einfluss auf die exocyclische NH-Funktion wird als essentiell für die Wirkung dieser Substanzklasse angesehen [BULICZ ET AL., 2006]. Aus diesem Grund sollte im Rahmen dieser Arbeit ein Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin dargestellt werden, dessen Ethylesterfunktion, durch einen Alkylrest getrennt, nicht in das konjugierte Doppelbindungssystem integriert ist (Abb. 25).

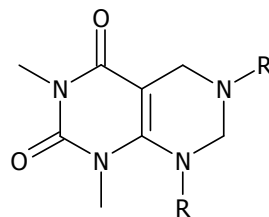


$$n = 1, 2$$

Abb. 25: Zielstruktur mit nicht direkt am Pyridin gebundener Ethylesterfunktion.

2.5 Entwicklung einer einfachen Synthesemöglichkeit zur Darstellung eines homologen Xanthins

Das Xanthinmolekül als Leitstruktur für die Adenosin-Rezeptoren, abgeleitet von Coffein und Theophyllin, wurde sehr eingehend hinsichtlich Struktur-Wirkungs-Beziehungen untersucht [MORO ET AL., 2006]. Da bisher keine Versuche unternommen worden sind, die Xanthinstruktur um eine Methylengruppe zu erweitern, war ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit, einen Syntheseweg zur Darstellung eines homologen Xanthins zu entwickeln (Abb. 26).



R = variabler Rest

Abb. 26: Struktur des homologen Xanthins.

3 SYNTHESEN

3.1 Syntheseplanung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von am Adenosin-Rezeptor-antagonistisch wirkenden Substanzen, denen allen eine 1,3-Dimethylpyrimidin-2,4-dion-Teilstruktur gemein ist.

3.1.1 Annelierung eines Siebenringes

Zunächst sollte eine Synthesesequenz entwickelt werden, die es ermöglicht, einen Siebenring an 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin zu annelieren. Daher lag es nahe, die von Sternbach gefundene Synthesemethode zur Darstellung von Benzodiazepinen auf 6-Amino-1,3-dimethyluracil zu übertragen. Das Hauptziel stellte jedoch die Synthese eines Pyrimido[4,5-*b*]azepins dar, welches sich in das von BULICZ ET AL. [2006] entwickelte pharmakophore Modell einordnen lässt.

3.1.2 Methoden zur Darstellung trizyklischer Heterozyklen mit 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-Teilstruktur

Um untersuchen zu können, ob sich der flexible voluminöse Rest wie der Naphthylmethylrest der Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine [BULICZ ET AL., 2006] durch einen annelierten und damit fixierten Heterozyklus ersetzen bzw. ob sich durch ein größeres Ringsystem in Kombination mit einem flexiblen raumerfüllenden Substituenten die antagonistische Wirkung am A₁-Rezeptor verstärken lässt, sollten neue Synthesewege zur Darstellung der folgenden trizyklischen Zielstrukturen entwickelt werden:

1. Imidazo[5',4'-4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin
sowie Imidazo[5,4-*e*]pyrimido[2,3-*b*]diazepin
2. Pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin
3. Pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin
4. Furo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin

Dabei galt es, in Bezug auf das von BULICZ [2006] entwickelte pharmakophore Modell (siehe Kapitel 1.2.1.3), gezielte Strukturvariationen durchzuführen, um essentielle Strukturmerkmale weiter herausarbeiten zu können.

3.1.3 Entwicklung eines Syntheseweges für neue Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine

Bei dem von BULICZ ET AL. [2006] synthetisierten 6-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-naphthylmethylamino-1,3-dimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion befindet sich die als essentiell deklarierte elektronenziehende Funktion direkt am Pyridinring und verringert somit die Elektronendichte im Ring sowie an der NH-Funktion in Position 5. Aus diesem Grund beschäftigt sich diese Arbeit mit der Synthese einer Zielstruktur, bei der diese Funktionalität zwar erhalten bleibt, aber durch einen Spacer vom Pyridinring getrennt ist. Auf diese Weise kann untersucht werden, ob für die antagonistische Wirkung am A₁-Rezeptor ein elektronenarmer Pyridinring vorliegen muss und/oder die Esterfunktion selbst als funktionelle Gruppe wichtig ist.

3.2 Durchführung der Synthesen

3.2.1 Versuche zur Annelierung eines Siebenringes

Zunächst lag es nahe, die von STERNBACH [1961] entwickelte Synthese zur Darstellung der Benzodiazepine, die aufgrund ihrer agonistischen Wirkung am GABA_A-Rezeptor Anwendung als Anxiolytika sowie Tranquilizer finden, auf das 6-Amino-1,3-dimethyl-uracil **1** zu übertragen. Dazu wurde unter Ausnutzung der Enamin-Teilstruktur zunächst eine Acylierung des Pyrimidinderivates mit aromatischen Säurechloriden in Position 5 durchgeführt. Das nun entstandene Acylderivat **2** sollte zum Ketoxim **3** umgesetzt werden, bevor mit 2-Chlor-essigsäurechlorid die Zyklisierung zum Sechsring **4** und nach anschließender Umsetzung mit einem primären Amin die bekannte, nach Sternbach benannte Umlagerung [STERNBACH ET AL., 1961a und b] zum Siebenring **5** eintreten sollte (siehe Abb. 27).

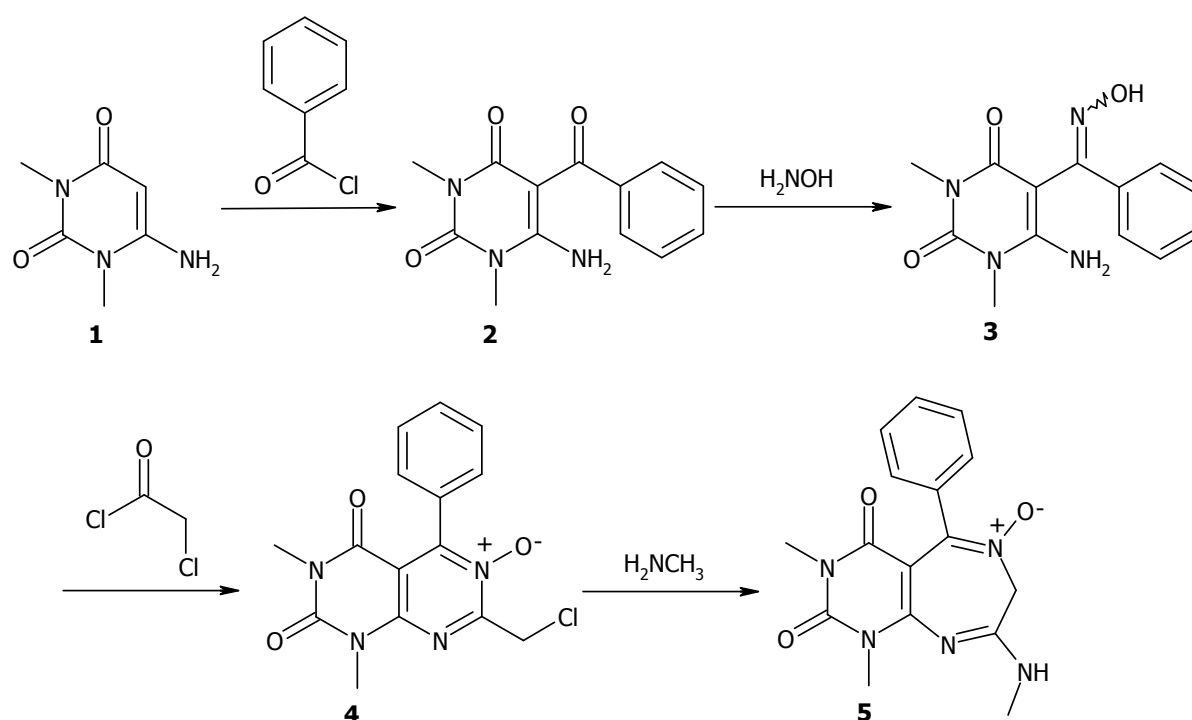


Abb. 27: Geplante Synthesesequenz angelehnt an STERNBACH ET AL. [1961].

Die Acylierung von 6-Amino-1,3-dimethyluracil **1** mit Benzoylchlorid wurde zunächst in Dioxan in Gegenwart von Triethylamin durchgeführt, wobei **6** erhalten wurde (Abb. 28). Es kam hierbei nicht nur zur gewünschten Substitution am Uracil-Ring, sondern auch zur Amidbildung sowie zur Kondensation zweier Uracil-Ringe unter Ausbildung einer Schiff'schen Base. Mögliche Fehlerquellen hierbei sind die Verwendung zweier Äquivalente Säurechlorid und/oder ein nicht geeignetes Solvens. Die Verbindung **2** konnte dennoch erfolgreich nach BERNIERE ET AL. [1976] in Pyridin dargestellt werden. Hier werden äquimolare Mengen der Edukte verwendet. Pyridin fungiert hierbei als Lösungsmittel und Base.

Die Überführung von **2** in das Ketoxim gestaltete sich als sehr schwierig, da es sich bei der umzusetzenden funktionellen Gruppe nicht um ein Keton, sondern um ein vinyloges Säureamid handelt. Die Versuche in siedendem Ethanol mit Pyridin und Hydroxylamin unter Rückfluss [GERIG, 2004], in Wasser mit Natriummethoxid bei Raumtemperatur [WU ET AL., 2002] sowie in DMF mit Natriummethoxid und in gepufferter Lösung führten leider nicht zum gewünschten Produkt. Entweder war keine Umsetzung erkennbar, oder es kam in der Siedehitze bzw. bei erhöhter Temperatur zur Zersetzung.

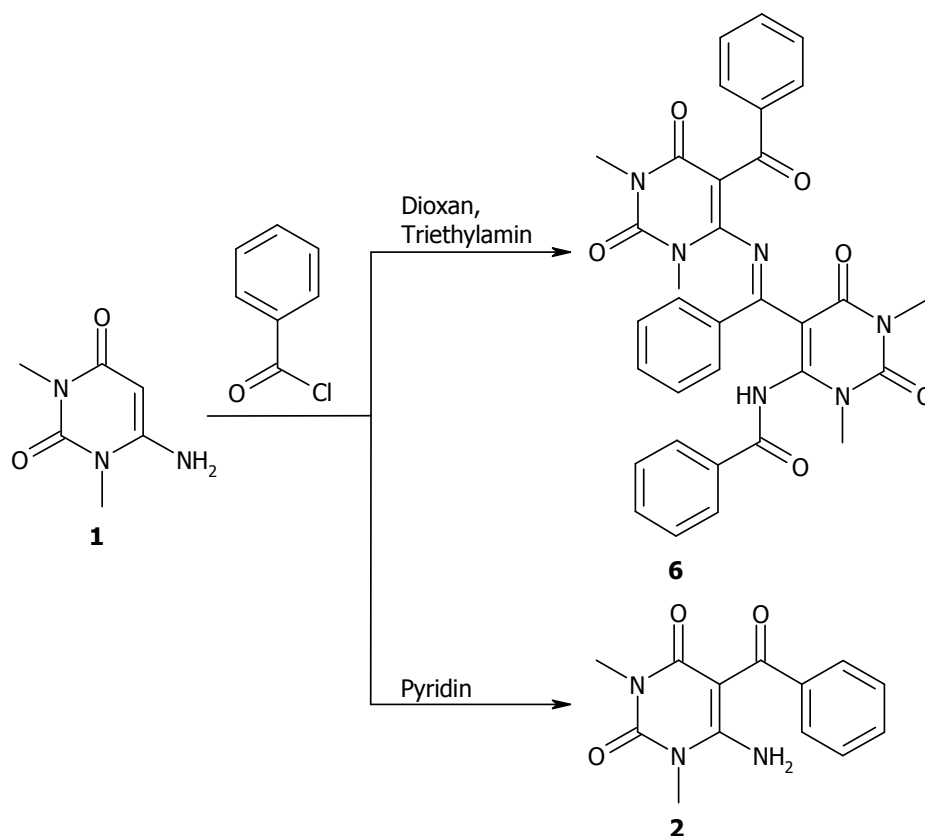


Abb. 28: Acylierung von 1 mit Benzoylchlorid in unterschiedlichen Lösungsmitteln.

BREDERECK ET AL. [1968] setzen 6-Amino-5-formyl-1,3-dimethyluracil mit Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von Natriumethanolat (hoch konzentriert) in Butanol zum entsprechenden Aldoxim um. Diese Bedingungen wurden auf **2** übertragen und führten unter einem eindeutigen Reaktionsverlauf zu **12**. Die sich anschließende Analytik (NMR, Masse, IR) zeigte, dass es sich jedoch nicht um das erwünschte Ketoxim handelte, sondern um ein 2-Cyano-3-(*N*-methyl)aminozimtsäure-(*N*-methyl)amid. Demnach hat ohne Beteiligung von Hydroxylaminhydrochlorid eine Reaktion stattgefunden, für die der in Abbildung 29 gezeigte Reaktionsmechanismus, eine Umlagerung, postuliert wird.

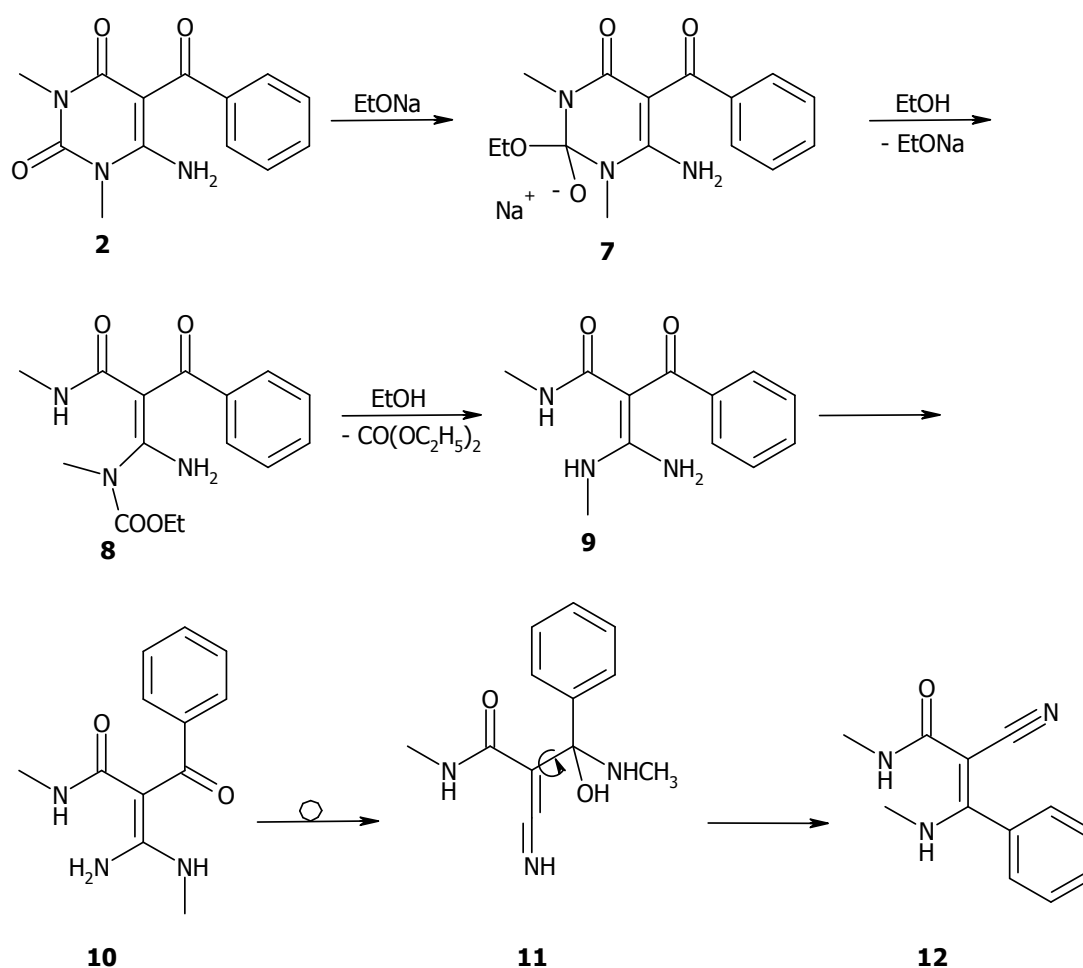


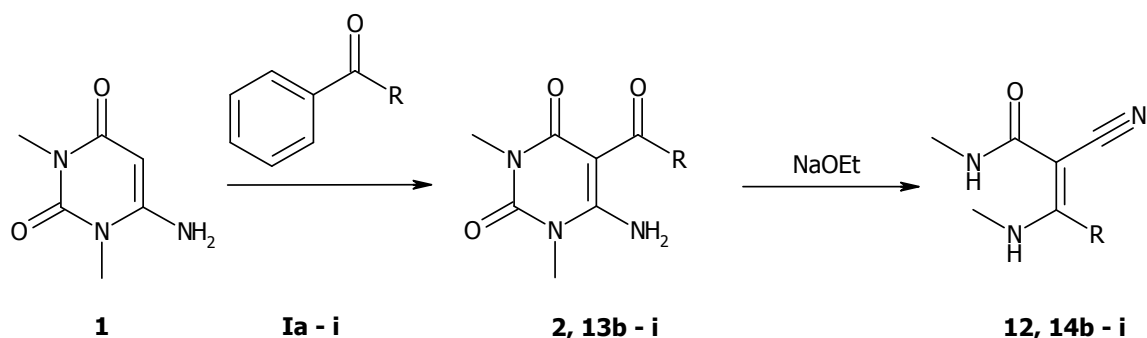
Abb. 29: Postulierter Reaktionsmechanismus zur Bildung von 12.

Die Wiederholung der Synthese unter Verzicht auf Hydroxylaminhydrochlorid zur Bestätigung des Reaktionsmechanismus führt wie erwartet zu **12**.

Eine ausführliche Beschreibung der zur Strukturaufklärung von **12** herangezogenen analytischen und spektroskopischen Daten findet sich im Kapitel 5.

3.2.1.1 Synthese von 2-Cyano-3-(*N*-methyl)aminozimtsäure-(*N*-methyl)-amiden

Zum Beweis der Allgemeingültigkeit der unter **3.2.1** beschriebenen Reaktion wurden verschiedene 5-Acyl-6-amino-1,3-dimethylderivate hergestellt und umgelagert (Abb. 30). Bis auf die Verbindung **13i** konnten alle dargestellten Acylierungsprodukte erfolgreich umgelagert werden. Demnach scheint eine Verbindung mit einem elektronenziehenden Substituenten in *p*-Position des Benzoylrestes der neu gefundenen Umlagerung nicht zugänglich zu sein.



Nr.	Nr.	Nr.	R
Ia	2	12	Benzoyl-
Ib	13b	14b	<i>p</i> -Methylbenzoyl-
Ic	13c	14c	<i>p</i> -Ethylbenzoyl
Id	13d	14d	<i>p</i> -Methoxybenzoyl-
Ie	13e	14e	3',4'-Dimethoxybenzoyl-
If	13f	14f	<i>p</i> -Chlorbenzoyl-
Ig	13g	14g	<i>p</i> -Fluorbenzoyl--
Ih	13h	14h	Phenylmethylcarbonyl-
Ii	13i	-	<i>p</i> -Nitrobenzoyl-

Abb. 30: Syntheschema zur Darstellung verschiedener 2-Cyano-3-(*N*-methyl)aminozimtsäure-(*N*-methyl)amid-Derivate.

Die dargestellte Substanzklasse der 2-Cyano-3-(*N*-methyl)aminozimtsäure-(*N*-methyl)amide ähnelt sehr dem Entacapon (Abb. 31), bei dem es sich um einen COMT-Hemmer (Catecholamin-*o*-methyltransferase-Hemmer) handelt, der in der Parkinsontherapie Einsatz findet, um den Abbau von Dopamin zu verlangsamen [BÄCKSTRÖM ET AL., 1989]. Aus diesem Grund liefert die gefundene Reaktion eine sehr gute Möglichkeit zur einfachen sowie effizienten Darstellung neuartiger COMT-Hemmer. Von den vorliegenden Verbindungen scheint **14e** als Prodrug am vielversprechendsten zu sein, obwohl die Bioaktivierung sicherlich über CYP3A4 laufen würde. Über Derivatisierungsreaktionen von **14e** wie z. B. die Umsetzung mit Lewis-Säuren und die Einführung einer Nitrogruppe in die Position 3', aber auch über die Darstellung weiterer 2-Cyano-3-(*N*-methyl)aminozimtsäure-(*N*-methyl)amid-Derivate, bestünde die Möglichkeit, zu hoch potenten COMT-Hemmern zu gelangen.

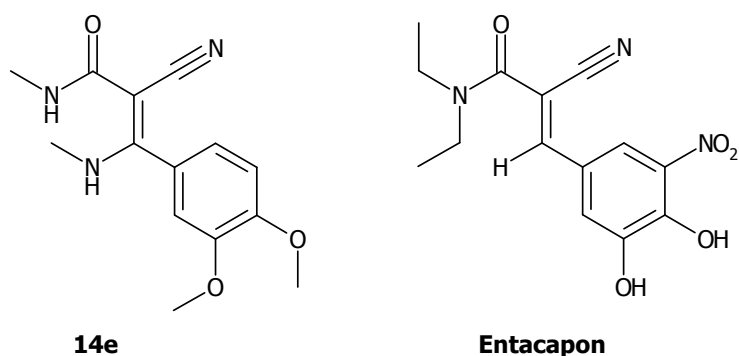


Abb. 31: Strukturen von 14e sowie des Catecholamin-o-methyltransferase-Hemmers Entacapon.

3.2.2 Weitere Versuche zur Annelierung eines Siebenringes

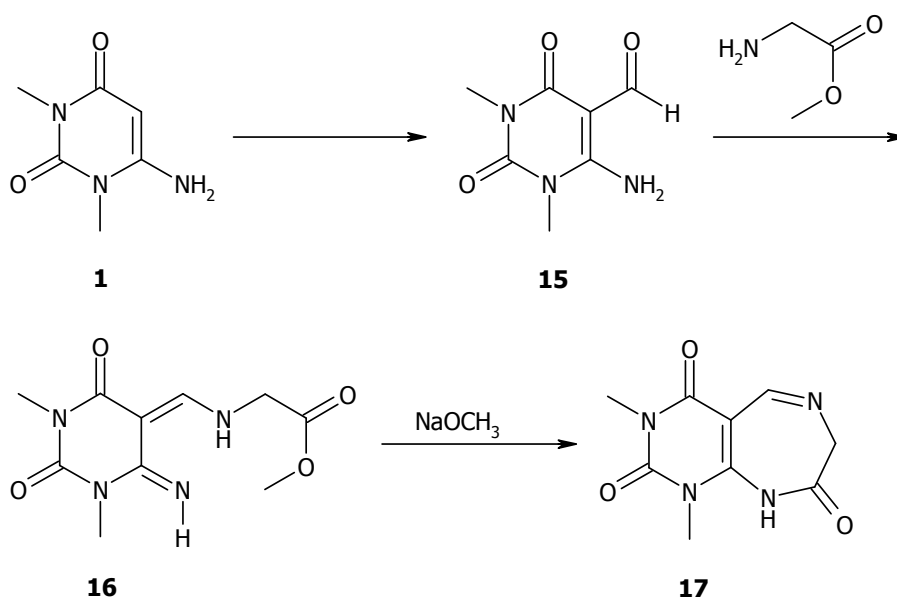


Abb. 32: Geplantes Reaktionsschema zur Annelierung eines Siebenringes.

Um das Ziel, einen Siebenring an die 1,3-Dimethyluracilteilstruktur zu annelieren, erreichen zu können, sollte ausgehend von 6-Amino-1,3-dimethyluracil **1** zunächst das 5-Formylderivat **15** dargestellt werden, dessen Kondensation mit Glycinmethylester das Azomethin **16** bildet. Der Ringschluss unter basischen Bedingungen führt zum Diazepin **17** (Abb. 32).

Zunächst wurde versucht, die Verbindung **15** über eine Vilsmeier-Formulierung zu erhalten. Interessanterweise kommt es unter den gewählten Bedingungen zum doppelten Angriff (Abb. 33) [LIEBSCHER UND HARTMANN, 1979].

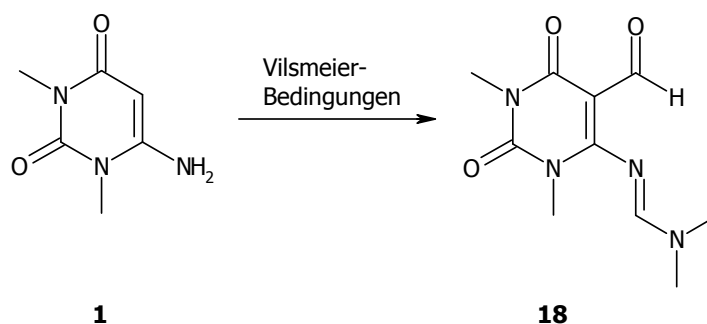


Abb. 33: Umsetzung von 1 unter Vilsmeier-Bedingungen.

In der Literatur [PFLEIDERER UND STRAUSS, 1957a] erfolgt die Darstellung von **18** über ein frisch hergestelltes gemischtes Anhydrid aus Ameisen- und Essigsäure, einem sehr effizienten Formylierungsreagenz [STRAZZOLINI ET AL., 1990]. Der so gewonnene Aldehyd **15** konnte erfolgreich am Wasserabscheider in Toluol mit Glycinmethylester zum Azomethin **16** umgesetzt werden (Abb. 32). Die anschließende Zyklisierung zu **17** gelang trotz mehrerer Versuche nicht, da der Stickstoff in Position 6 keine ausreichend hohe Nukleophilie besitzt. Es konnten unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen, wie z. B. Kochen unter Rückfluss in Methanol mit Natriummethoxid, bei Raumtemperatur mit Natriumhydrid in Dichlormethan oder die Umsetzung in der Schmelze, nur das Edukt oder Zersetzungsprodukte isoliert werden. Versuche, die Doppelbindung des vinylogenen Amidins zu hydrieren, verliefen erfolglos [BAKER ET AL., 1946].

Da sich die Nukleophilie des Stickstoffs in Position 6 als zu schwach herausstellte, ging die nächste Syntheseplanung von 1,3-Dimethylbarbitursäure **19** aus (Abb. 34). Ein Versuch der Darstellung von **20** über eine Reimer-Thiemann-Reaktion führte nicht zum Erfolg [JURSIC ET AL., 2001]. Die Umsetzung zur 5-Formyl-1,3-dimethylbarbitursäure **20** gelang aber erfolgreich nach der Synthesevorschrift von CLARK-LEWIS ET AL. [1959] mit Orthoameisensäuretriethylester und anschließender Extraktion in einer Soxhlet-Apparatur mit n-Hexan. Der Angriff des Orthoameisensäuretriethylesters erfolgte in Position 5 von **19**, da dort aufgrund vorangegangener Enolisierung die Elektronendichte ausreichend hoch ist. Die resultierende Verbindung **20** wurde mit Glycinethylester in Gegenwart von Hünig-Base in Ethanol zu **21** umgesetzt, deren weitere Zyklisierung mit Hilfe von Ammoniumformiat gelang jedoch nicht. Stattdessen trat eine Spaltung des vinylogenen Amids durch im Gleichgewicht vorliegenden Ammoniak zu **22** ein.

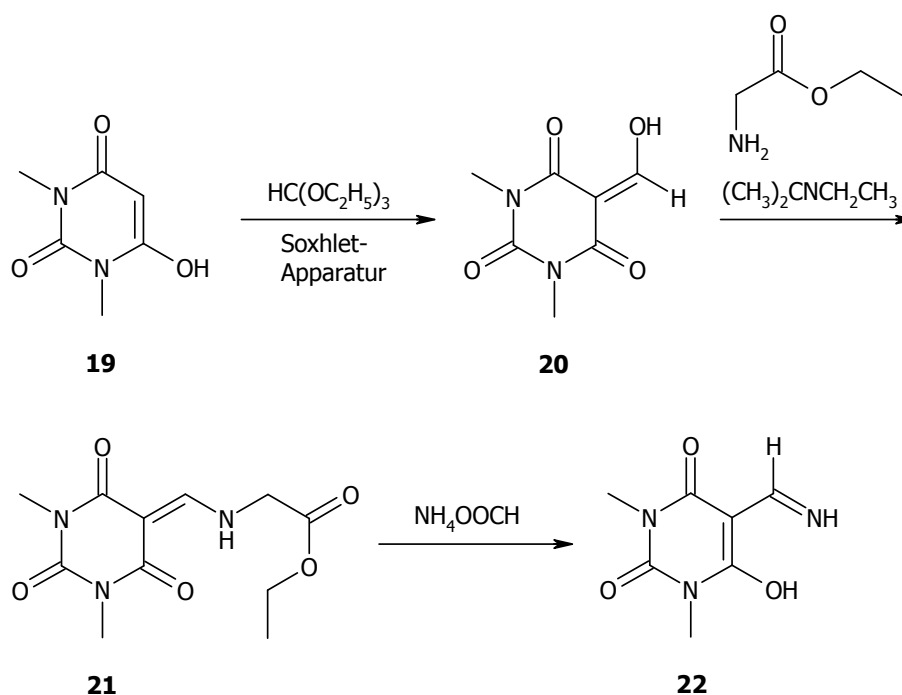


Abb. 34: Syntheseplanung ausgehend von 19.

Aus diesem Grund lag es nahe, den Stickstoff in Position 6 des Pyrimidin-2,4-dions schon direkt mit einem variierbaren Substituentenmuster, welches sich zudem für eine Zyklisierung eignet, zu versehen. Dazu wurde **19** mit Phosphorylchlorid in einer $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion zum 6-Chlor-1,3-dimethyluracil **23** umgesetzt [PFLEIDERER ET AL., 1958], an die sich eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit Glycineethylester zu **24** anschließt [PFLEIDERER ET AL., 1957b].

Der Ester **24** sowie die freie Säure **27** unterlagen jeweils einer Vilsmeier-Formylierung, wobei sich die gewählten Bedingungen unterschieden (Abb. 35 und Abb. 36). Die Synthesevorschrift nach SENDA ET AL. [1974] führte ausgehend von **24** zu Verbindung **26**. Diese sollte in einer Knoevenagelreaktion mit Malonsäurediethylester unter Decarboxylierung und Dehydratisierung zu einem Michaelakzeptor reagieren. Stattdessen deprotonierte Piperidin, die traditionell bei Knoevenagelreaktionen eingesetzte Base, die CH-azide Methylengruppe der Glycinteilstruktur. Das entstandene Carbanion reagierte nun intramolekular in einer Knoevenagelreaktion mit der Aldehydfunktion in Position 5 unter Bildung des 6-Ethoxycarbonyl-1,3-dimethylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dions **26** (Abb. 35).

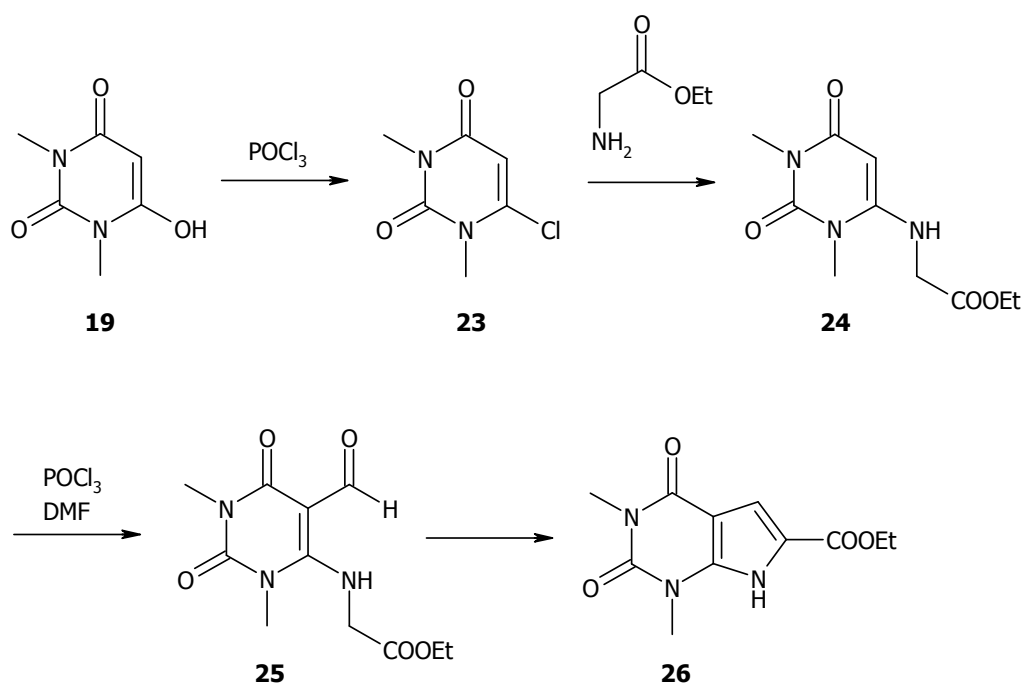


Abb. 35: Reaktionsschema zur Darstellung von 26.

Da dieser Syntheseweg nicht zu der erwünschten Annelierung eines Siebenringes führte, wurde das in Abbildung 36 gezeigte Syntheschema entworfen.

Die Formylierung der freien Säure **27** anstelle des Esters **24** nach Vilsmeier mit anschließender Hydrolyse des Iminiumsals durch Methylamin führte zur Verbindung **28**, welche nach Isolierung und Charakterisierung unter Verwendung von Phosphorylchlorid zum Pyrimido[6,5-*e*]diazepin **30** zyklisiert werden sollte [BOHLE ET AL., 1989]. Die Zyklisierung konnte nicht erfolgreich realisiert werden, da wahrscheinlich das Phosphorylchlorid u. a. auch an das freie für die Zyklisierung notwendige Elektronenpaar des Stickstoffs koordiniert. Der sp²-hybridisierte Stickstoff des vinylogenen Amidins besitzt im Vergleich zu dem sp³-hybridisierten Stickstoff, der den Siebenring aufbauen soll, die höhere Nucleophilie. Die Bildung des Siebenringes ist auch wenig energiebringend.

Zahlreiche Versuche, über eine katalytische Hydrierung bzw. mit Hilfe von Lithiumaluminiumhydrid die C-C-Doppelbindung des vinylogenen Amidins zu **29** zu hydrieren [BAKER ET AL., 1946, MICHAEL ET AL., 1998], um die Nucleophilie des Stickstoffs durch Zerstörung des mesomeren Systems zu erhöhen, schlugen fehl.

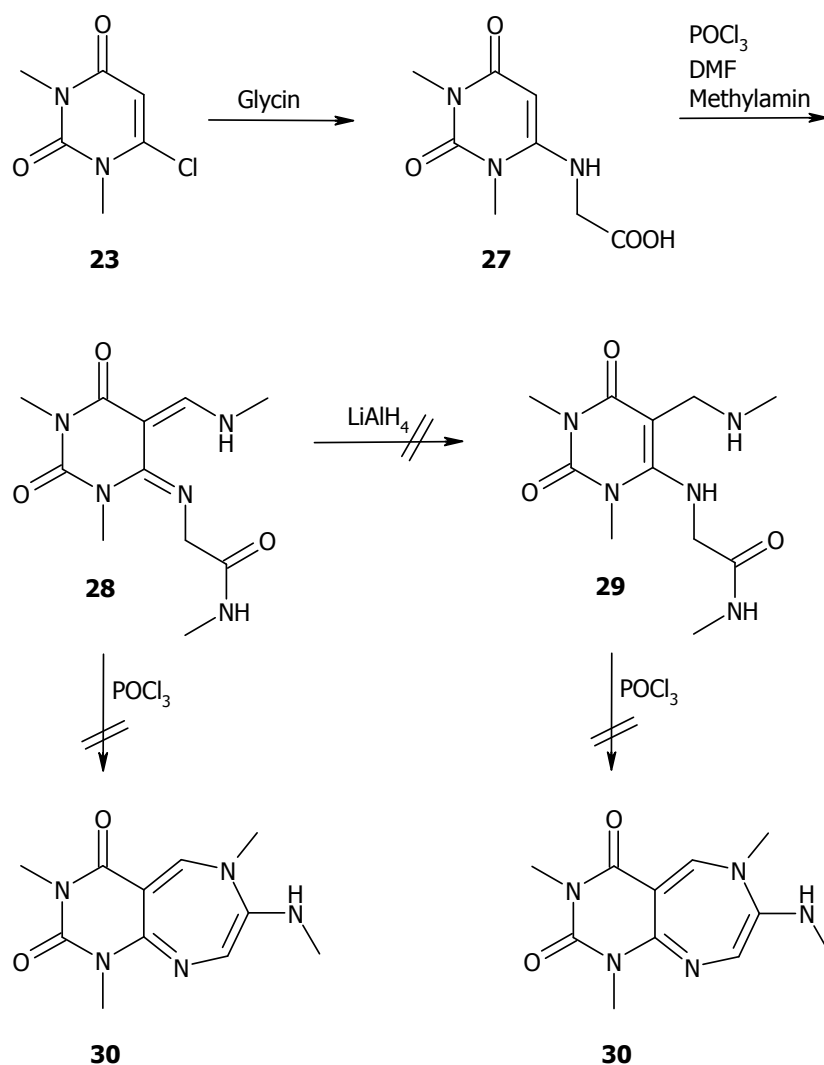


Abb. 36: Versuch der Annelierung eines Siebenringes ausgehend von 6-(N-Carboxymethylamino)-1,3-dimethyluracil.

Das Vorhandensein eines elektronenziehenden Substituentens in Position 5 des 6-Amino-1,3-dimethyluracils **1** führte zu einer starken Abnahme der Nukleophilie des Aminostickstoffs in Position 6. Daher lag es nahe, in die Position 5 eine Gruppe mit positivem mesomeren Effekt einzuführen. Abbildung 37 zeigt das entworfene Syntheschema, welches zur Annelierung eines Siebenringes unter Erhalt von **34** führen sollte.

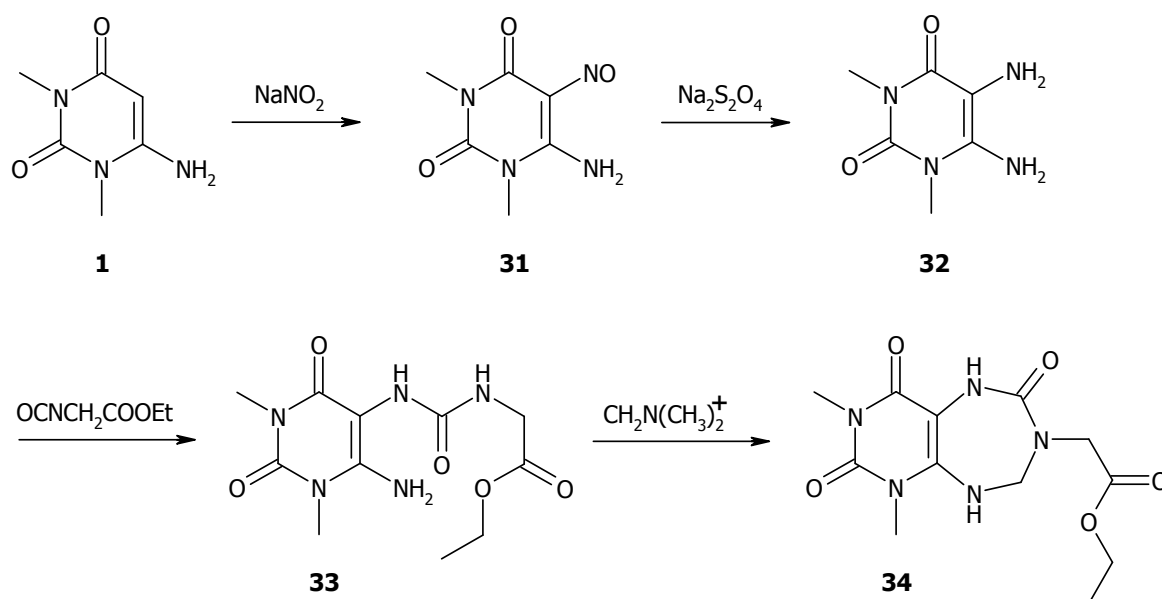


Abb. 37: Geplante Annelierung eines Siebenringes über 5,6-Diamino-1,3-dimethyluracil.

Die Umsetzung von **1** zum 6-Nitrosoderivat **31** erfolgte in einer elektrophilen Substitution unter Verwendung von Natriumnitrit in essigsäurem Milieu [KALLA ET AL., 2006]. Die Reduktion der Nitrosogruppe zur Aminogruppe **32** gelang in ammoniakalischer Lösung unter mit Hilfe des Reduktionsmittels Natriumdithionit [KALLA ET AL., 2006]. Die anschließende Umsetzung mit Isocyanatoessigsäureethylester zu **33** unter Feuchtigkeitsausschluss, um eine Hydrolyse des Reagenzes zu vermeiden, ließ sich sehr elegant bei Raumtemperatur in trockenem Dichlormethan durchführen. Die sich anschließende Annelierung des Siebenringes zu **34** wurde u. a. in DMF mit Eschenmosers-Salz bei 125 °C Ölbadtemperatur versucht. Vorausgegangen war die Überlegung, dass der sekundäre Stickstoff der exozyklischen Harnstoffstruktur in α -Stellung zur Methylengruppe nukleophiler sein sollte als der sekundäre Stickstoff direkt am Pyrimidinring, so dass trotz der Möglichkeit der Bildung eines energetisch günstigen Fünfringes, die Chance auf Annelierung eines Siebenringes bestehen sollte.

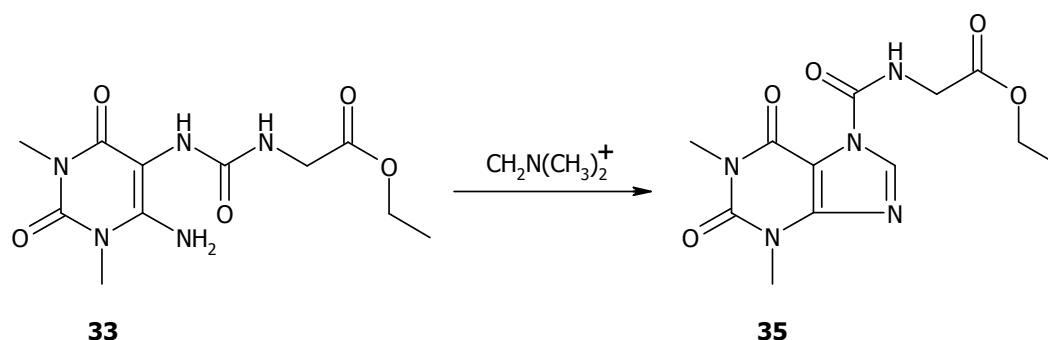


Abb. 38: Zyklisierung zu einem 7-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-1,3-dimethylxanthin.

Wie die analytischen Untersuchungen zeigten, führten die gewählten Reaktionsbedingungen jedoch zur Bildung des Fünfringes **35** (Abb. 38).

Um die Zyklisierung zu einem Fünfring zu verhindern, sollte die Aminogruppe in Position 5 des 5,6-Diamino-1,3-dimethyluracils **32** für das weitere Vorgehen mit einer Benzylgruppe geschützt werden. Dazu wurde **32** zunächst mit Benzaldehyd zum Azomethin **36** umgesetzt (Abb. 39) [EL-SABBAGH ET AL., 2007]. Die anschließende Reduktion mittels des Boran-THF-Komplexes gelang quantitativ schon bei Raumtemperatur in 15 Minuten. Damit wurde eine sehr effiziente Methode zur Reduktion von Azomethinen gefunden, die keine komplizierte Aufarbeitung erfordert. Die weitere Umsetzung mit Isocyanatoessigsäureethylester schlug jedoch fehl, da es nicht zu einem nukleophilen Angriff des nun sekundären Stickstoffs am sp-hybridisierten Kohlenstoff kommt, obwohl dessen Nukleophilie ausreichend hoch sein müsste.

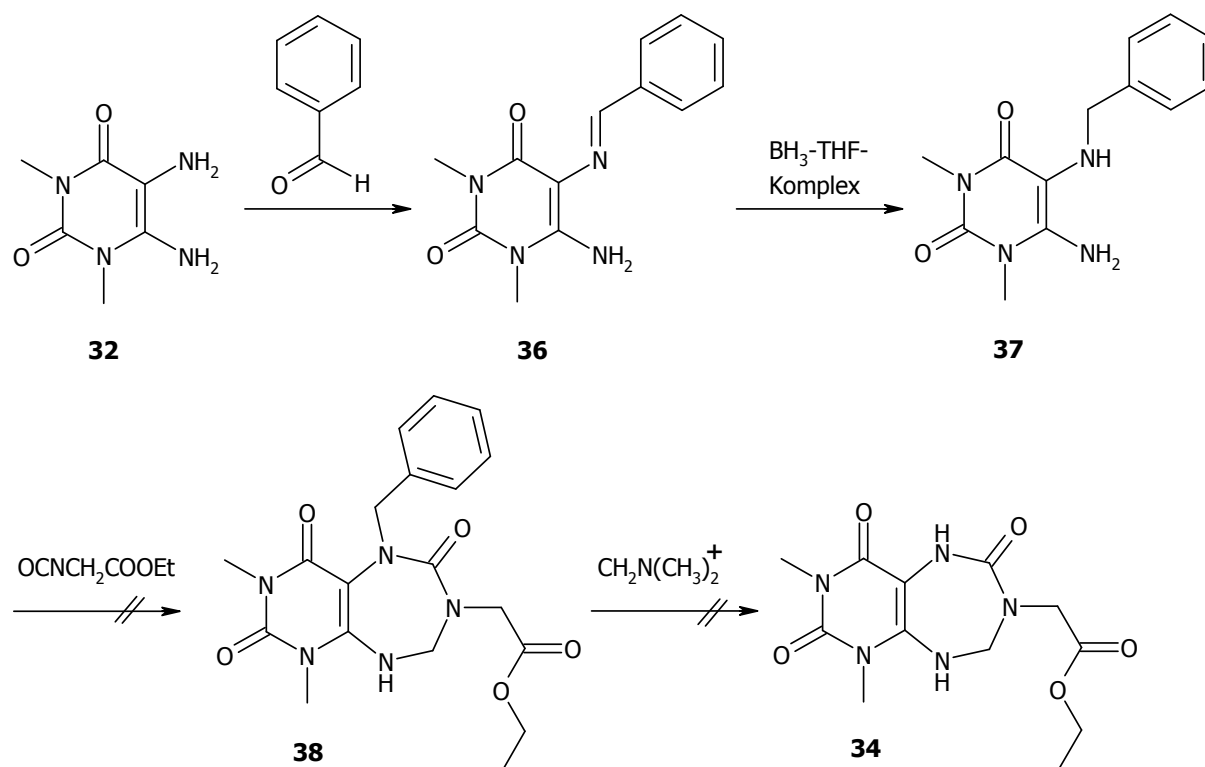


Abb. 39: Geplante Annelierung des Siebenringes nach Einführung der Benzylschutzgruppe.

3.2.3 Entwicklung einer Synthesesequenz zur Annelierung des Siebenringes unter Einbezug des pharmakophoren Modells von BULICZ ET AL.

Die von BULICZ ET AL. [2006] und DRABCYŃSKA ET AL [2007] entwickelten pharmakophoren Modelle (siehe Kapitel 1 und 2) stellen beide drei lipophile Bereiche, eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Wasserstoffbrückendonatorfunktion in Nachbarschaft zum Carbonylkohlenstoff in Position 4 der Uracilteilstruktur sowie einen flexiblen, voluminösen Rest als essentiell für die antagonistische Wirkung am A_1 -Rezeptor heraus.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte nun zur weiteren Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen am A_1 -Rezeptor der Pyridinring zu einem Azepinring vergrößert werden. Das Substituentenmuster des Siebenringes muss dabei folgende Strukturelemente enthalten:

1. einen Wasserstoffbrückendonator in Position 5
2. einen voluminösen aromatischen Substituenten in Position 9
3. eine elektronenziehende Funktion in Konjugation mit dem Wasserstoffbrückendonator in Position 6
4. die 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion-Teilstruktur

Diese vier Aspekte führten zu der in Abbildung 40 gezeigten Zielstruktur, für die es im Rahmen dieser Arbeit eine Synthesesequenz zu entwickeln galt.

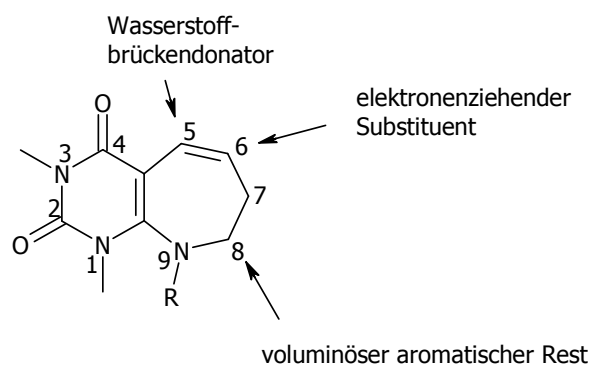
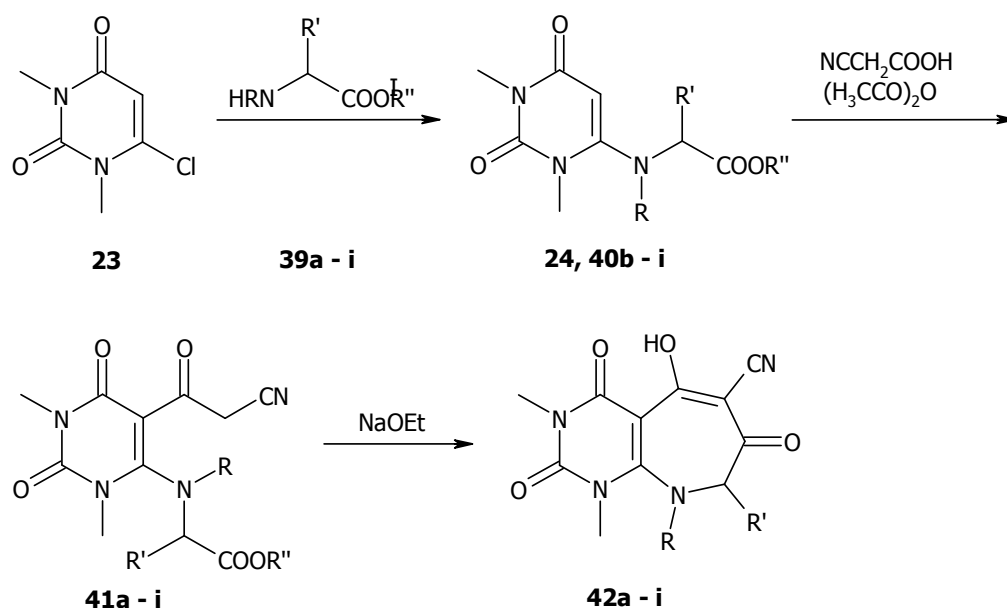


Abb. 40: Struktur der darzustellenden Pyrimido[4,5-*b*]azepine.

Der voluminöse Rest soll sich nun im Gegensatz zu den Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinen nicht in Position 5, sondern in Position 9 in Analogie zu den Pyrimido[2,1-*f*]purindionen befinden. Auf diese Zielstruktur hinarbeitend, wurde das in Abbildung 41 gezeigte Syntheschema entworfen.



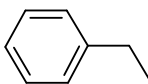
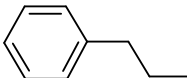
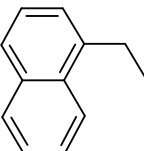


Aminosäureester	R	R'	R''	Reaktionsprodukte
39a	H	H	OCH ₂ CH ₃	24, 41a - 42a
39b	H	CH ₃	OCH ₃	40 - 42b
39c	H	CH(CH ₃) ₂	OCH ₂ CH ₃	40 - 42c
39d	H		OCH ₃	40 - 42d
39e	H		OCH ₂ CH ₃	40 - 42e
39f	H		OCH ₂ CH ₃	40 - 42f
39g			OCH ₂ CH ₃	40 - 41g
39h			OCH ₃	40 - 41h
39i	CH ₃	H	OCH ₃	40 - 41i

Abb. 41: Entwickeltes dreistufiges Syntheschema zur Annelierung eines 7er-Ringes in Anlehnung an das von BULICZ ET AL. [2006] von den Pyrido[2,3-d]pyrimidinen abgeleitete pharmakophore Modell.

Der erste Schritt beginnt mit einer nukleophilen Substitution (S_N2) des Chloratoms an der Position 6 des 6-Chlor-1,3-dimethyluracils **34** durch das aminoternale Ende eines Aminosäureesters (siehe Darstellung von Verbindung **23**), dessen

Carboxylfunktion entweder als Methyl- oder Ethylester vorliegt. Dieser Aspekt ist jedoch ohne Relevanz, da es sich um eine Abgangsgruppe handelt.

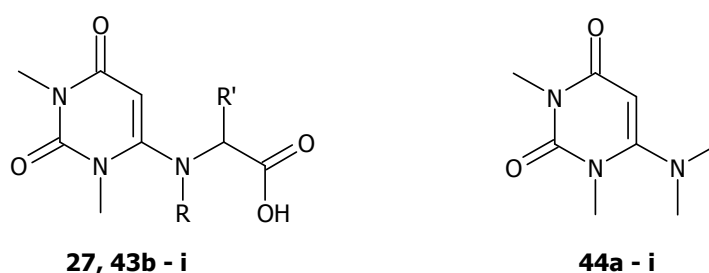
Die Einführung von Aminosäuren bietet den Vorteil zahlreicher Variationsmöglichkeiten, da neben den natürlichen auch jegliche unnatürliche Aminosäuren eingesetzt werden können. Auf diese Weise wird die Einführung eines voluminösen, aromatischen Restes, aber auch kleinerer, aliphatischer Reste zur Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen möglich.

Desweiteren handelt es sich bei den natürlichen Aminosäuren, ausgenommen Glycin, um L-konfigurierte, linksdrehende Substanzen. Auf diese Weise wird ein Chiralitätszentrum in die Endverbindungen eingeführt. Dabei ist es von Interesse, ob die Synthesesequenz enantiokonservativ verläuft, wenn kein Racemat eingesetzt wird.

Der Substitution des Chlors durch Aminosäureester schließt sich als zweiter Schritt eine Cyanacetylierung in Position 5 an. Die verwendeten Reagentien Cyanessigsäure und Acetanhydrid bilden dabei zunächst ein gemischtes Anhydrid, welches in ein sehr reaktives Cyanketen zerfällt [KAPPE ET AL., 1983]. Dieses wiederum wird durch die Enaminteilstruktur angegriffen. Der Cyanacetylrest besitzt ein CH-azides Zentrum, welches mit Hilfe von Natriumethanolat in Ethanol bzw. mit Natriumethanolat in Methanol deprotoniert werden kann. Das entstehende Carbanion reagiert im dritten Schritt im Sinne einer Dieckmann-Zyklisierung mit der Esterfunktion des Aminosäureteils. Hierbei tritt der entsprechende Alkohol aus und der Siebenring wird anneliert (Abb. 42).

Die Substitutionsreaktion, verlief bei den chiralen Aminosäureestern und dort insbesondere bei **40g** sowie bei **40h** nicht einheitlich, so dass der Synthese eine säulenchromatographische Aufreinigung folgen musste.

Bei den Nebenprodukten handelte es sich nachweislich (Masse, NMR) zum einen um die jeweilige freie Säure des gewünschten Produkts und zum anderen zu einem höheren Anteil um 6-(*N,N*-Dimethylamino)uracil (Abb. 42). Durch die Verwendung von trockenem sowie frisch destilliertem DMF konnten die Nebenreaktionen weitestgehend zurückgedrängt werden.



R; R' = siehe Tabelle der Abbildung 42

Abb. 42: Nebenprodukte der nukleophilen Substitutionsreaktion.

Ein weiterer Lösungsansatz zur Vermeidung der angeführten Nebenreaktionen stellt die Verwendung ionischer Flüssigkeiten wie Butylmethylimidazoliumbromid (bmim-Br) dar. Dieser Lösungsmitteltyp ist sehr polar, sorgt demnach für eine ausreichende Löslichkeit des Aminosäureesters während der Synthese und ist selber nicht in der Lage, dass Chlor zu substituieren. Desweiteren lassen sich ionische Flüssigkeiten zurückgewinnen und werden aufgrund ihrer Umweltfreundlichkeit auch als „green chemicals“ bezeichnet. Ein weiterer Vorteil ist, dass sie schwer entflammbar sind und sich unproblematisch aufgrund ihres hohen Siedepunktes auf hohe Temperaturen erwärmen lassen [WEINGÄRTNER, 2008].

Bei Reaktion des Alaninmethylesters mit 6-Chlor-1,3-dimethyluracil **23** ließen sich mit Butylmethylimidazoliumbromid hervorragende Ergebnisse im Vergleich zu dem konventionellen Ansatz in DMF erzielen. Ein reines Produkt in 83%-iger Ausbeute konnte erhalten werden.

In der Syntheserieihe mit dem Valinethylester hingegen führte die Verwendung ionischer Flüssigkeiten im Vergleich zu dem Ansatz in DMF zu keiner Verbesserung der Ausbeute. Die Ausbeute von **40c** war am besten, wenn zunächst die freie Aminosäure Valin mit **23** zu **43c** reagierte und anschließend in schwefelsaurem Ethanol verestert wurde (Abb. 43).

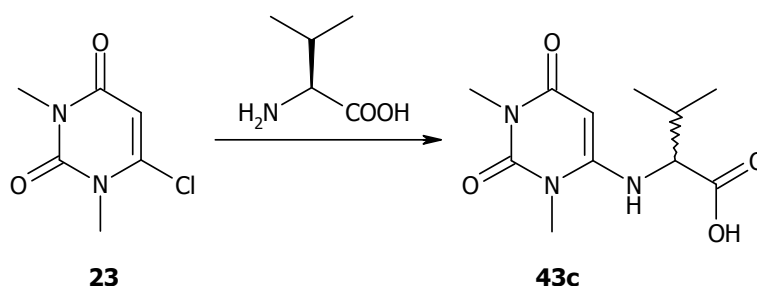


Abb. 43: Darstellung der Substitution des Chlorids von 27 durch L-Valin.

Allerdings hat man einen zusätzlichen Syntheseschritt durchzuführen. Desweiteren könnte dieser Schritt problematisch im Hinblick auf die Racemisierung sein, da zur Veresterung in Gegenwart von Schwefelsäure in Ethanol mehrere Stunden zum Sieden erhitzt wird. Für die Testung in Radioligandbindungsstudien wurde daher die in drei Syntheseschritten gewonnene Verbindung **42c** eingesetzt, um sicher gehen zu können, dass das enantiomerenreine *S*-Enantiomer vorliegt (siehe Kapitel 4).

Die sich anschließende Cyanacetylierung liefert, abgesehen von **41h**, kristalline Produkte in z. T. sehr guten Ausbeuten. Zur Aufreinigung schließt sich auch hier in einigen Fällen eine säulenchromatographische Reinigung an.

Die Dieckmann-Zyklisierung lief in relativ kurzer Reaktionszeit bei Raumtemperatur ab. Somit gelang es auf schonende Weise, die mit dem erwünschten Substitutions-

muster versehende Pyrimido[4,5-*b*]azepin-Zielstruktur aufzubauen.

Ausgehend von **41g**, **41h** sowie **41i** konnten unter den zuvor angewandten Reaktionsbedingungen der Dieckmann-Zyklisierung die Verbindungen **42g**, **42h** und **42i** nicht erhalten werden. Eine Umsetzung von **41g**, **41h** sowie **41i** ließ sich erst in siedendem Methanol bzw. Ethanol erreichen. Interessanterweise kam es unter diesen Bedingungen bei den zyklischen Aminosäureestern zwar zu einer Dieckmann-Zyklisierung, aber zusätzlich zu einer Öffnung des Pyrimidinringes durch einen nukleophilen Angriff des Alkoholates am Kohlenstoff in Position 2. Dabei spaltete sich ein instabiler Kohlensäuremonoester ab (Abb. 44).

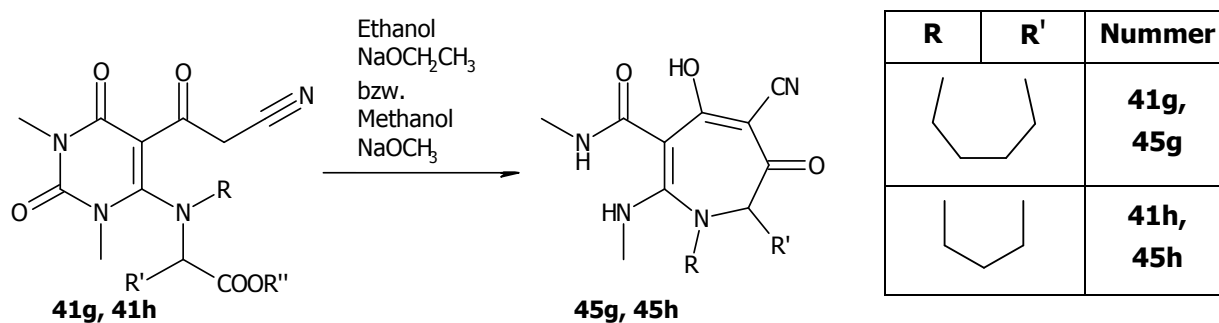


Abb. 44: Dieckmann-Zyklisierung der Verbindungen 41g und 41h.

Die Dieckmann-Zyklisierung von **41i** führte auch nicht zu dem erwarteten Produkt **42i**. Das ESI-Massenspektrum des unerwarteten Produktes wies eine Masse von 276 g/mol aus und die Elementaranalyse ergab die Summenformel C₁₂H₁₂N₄O₄. Diese analytischen Daten zugrunde legend, kann das erwartete Pyrimido[4,5-*b*]azepin entstanden sein. Betrachtet man jedoch die dazugehörigen NMR-Daten, so befindet sich der am stärksten paramagnetisch verschobene Kohlenstoff bei 165.44 ppm, wobei es sich, wie mit Hilfe eines ¹H,¹³C-HMBC-Experimentes gezeigt werden konnte, um das Signal für den Kohlenstoff in Position 4 handelt. Den gefundenen analytischen Daten nach scheint die in Abbildung 45 gezeigte Struktur **51** am wahrscheinlichsten. In einem postulierten Reaktionsmechanismus (Abb. 45) kommt es in siedendem Methanol analog zu der Umsetzung von **41g** und **41h** zunächst zur Öffnung des Uracilringes durch einen nukleophilen Angriff des Methoxidanions am Kohlenstoff in Position 2. Nun ist eine E/Z-Isomerisierung möglich. Im nächsten Schritt kommt es unter Abspaltung von Methanol zur Bildung eines Imidazolringes. Durch das stark basische Milieu liegt die zur Cyanogruppe α-ständige Methylengruppe deprotoniert vor und in einer elektrozyklischen Reaktion wird die Verbindung **51** gebildet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es gelungen ist, ein dreistufiges Syntheschema zu entwickeln, das es ermöglicht, unter Verwendung von

Aminosäureestern mit primärer Aminogruppe, einen Siebenring an den Pyrimidinring zu annelieren, wobei die erwünschte Pyrimido[4,5-*b*]azepin-Zielstruktur erhalten werden konnte.

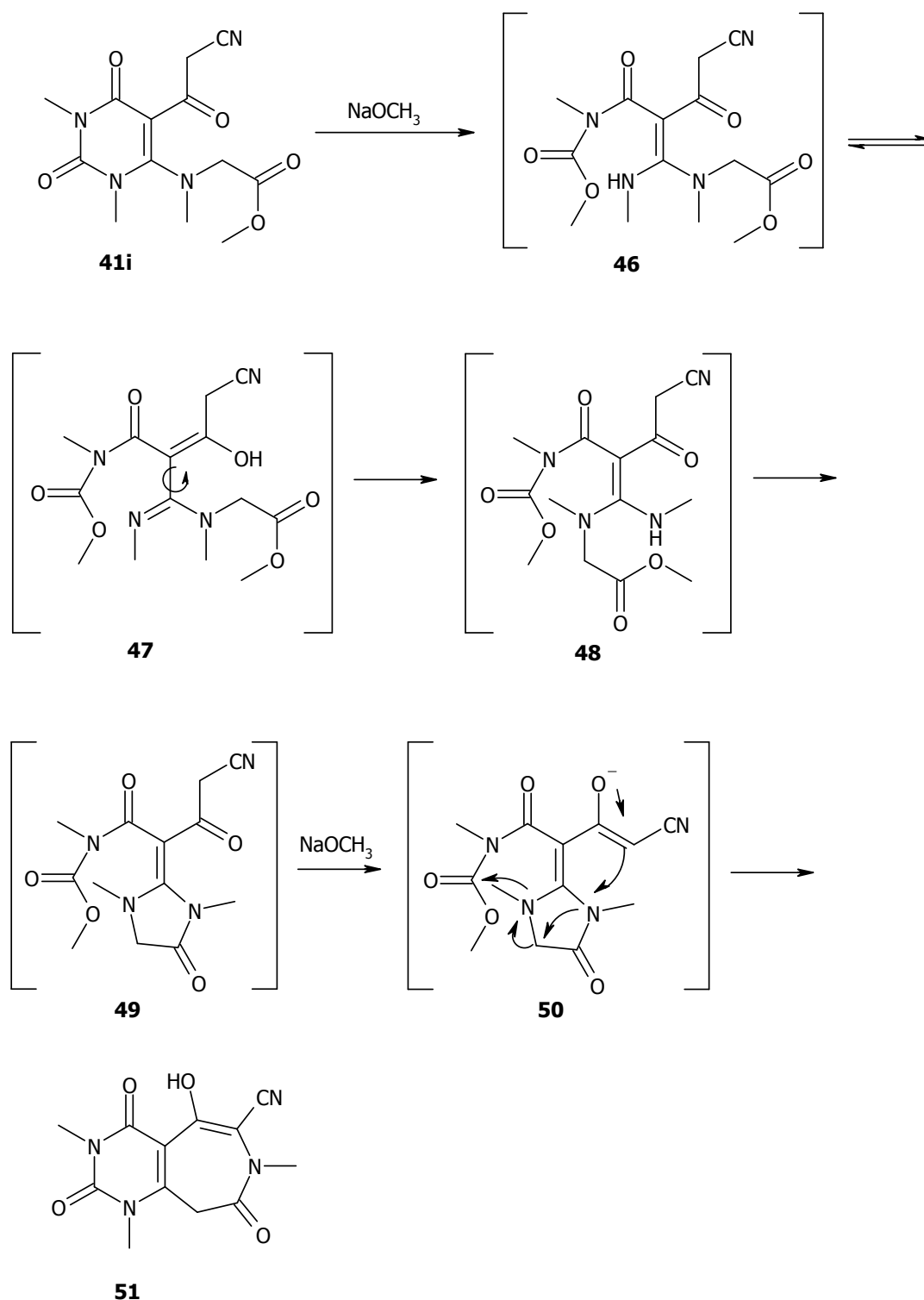


Abb. 45: Postulierter Reaktionsmechanismus zur Bildung von 51.

Die Aminosäureester Alaninmethylester, Valinethylester, Prolinmethylester sowie Phenylalaninmethylester wurden in ihrer *S*-konfigurierten Form, Homoprolinethylester

sowie Naphthylmethylglycinethylester als Racemat und Homophenylalaninmethylester in seiner *R*-konfigurierten Form eingesetzt.

Am Beispiel der Verbindung **42d** konnte gezeigt werden, dass unter den gewählten Synthesebedingungen eine kaum merkliche Racemisierung einsetzt und die Synthese somit nahezu enantiomerenrein verläuft (siehe Kapitel 4).

Da die Pyrimido[4,5-*b*]azepine **42a** bis **42f** in unterschiedlichen tautomeren Formen, wie am Beispiel von **42a** in Abbildung 46 gezeigt, vorliegen können, wurde zum einen mittels NMR-Experimenten das in DMSO vorliegende Tautomer ermittelt (siehe Kapitel 5) und zum anderen das in der Gasphase energetisch günstigste Tautomer rechnerisch ermittelt.

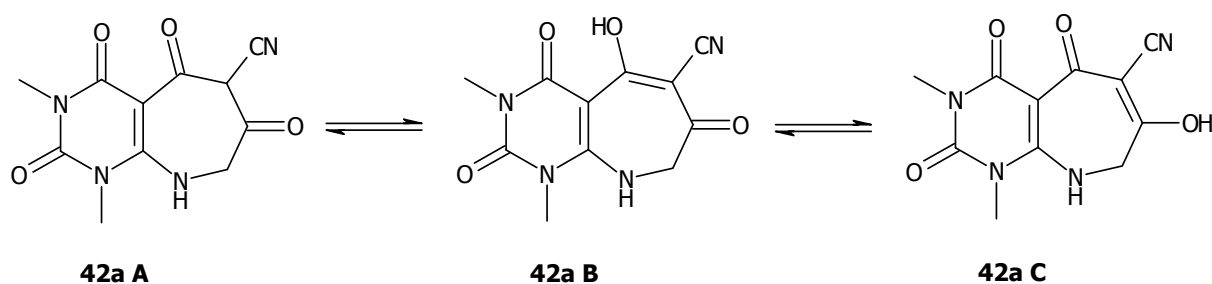


Abb. 46: Ausgewählte Tautomere von 42a.

Im vorliegenden Fall wurden die relativen Stabilitäten der Tautomere A, B und C (Abb. 46) mit den Programmen HYPERCHEM PROFESSIONELL V 7.52 und GAUSSIAN 03 an den Rechnern des Instituts für Organische Chemie der CAU zu Kiel mit Hilfe eines quantenmechanischen Programms, basierend auf der Dichtefunktionaltheorie, auf B3LYP/6-31G-Niveau berechnet. Es resultierte das in Abbildung 47 gezeigte Energiediagramm, wobei die ermittelten relativen Energien in kcal/mol angegeben sind.

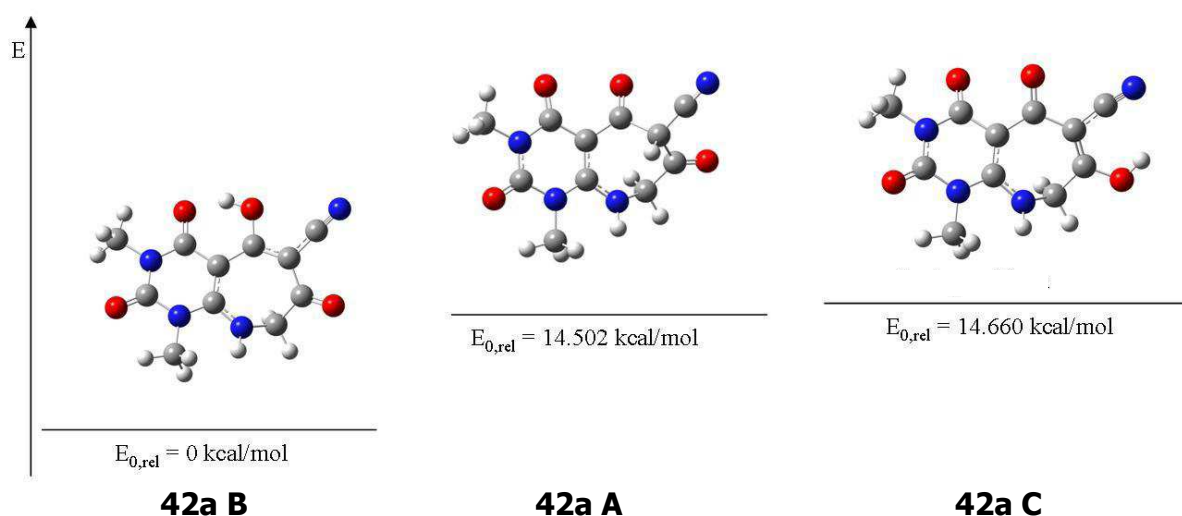


Abb. 47: Anhand von GAUSSIAN 03 ermitteltes Energiediagramm.

Man erkennt, dass die tautomere Form **42a B** die energetisch günstigste ist. Die gestrichelten Linien deuten das gefundene konjugierte π -Elektronensystem an. Schließlich soll noch über eine Ringschlussmetathese berichtet werden, über die zyklische Alkene mit Ringgrößen ab fünf bis über 30 Atomen dargestellt werden können. Der Vorteil dieser Methode liegt in den milden Bedingungen und in der hohen Toleranz der Reagentien gegenüber vielen funktionellen Gruppen wie z. B. Carbonylgruppen. Die Ringschlussmetathese benötigt einen Katalysator. Hierbei kann u. a. zwischen folgenden Typen ausgewählt werden: den *Grubbs*- und *Hoveyda*-Katalysatoren auf Rutheniumbasis für sehr milde Umsetzungen und den älteren *Schrock*-Katalysatoren auf Molybdänbasis [ELSNER, Dissertation 2007]. Bei den Grubbs-Katalysatoren unterteilt man zwischen denen der ersten Generation, die sich durch eine hohe Toleranz gegenüber unterschiedlichsten funktionellen Gruppen auszeichnen, und denen der zweiten Generation, welche allgemein bei sterisch schwierig zugänglichen und disubstituierten Doppelbindungen Anwendung finden [ELSNER, Dissertation 2007].

Um eine Ringschlussmetathese durchführen zu können, müssen zunächst einmal die strukturellen Voraussetzungen im Edukt geschaffen werden. Dazu sollte 6-Allylamino-1,3-dimethyluracil mit Acrylsäurechlorid in Position 5 acyliert werden, um die beiden notwendigen endständigen Doppelbindungen zu erhalten. Im Anschluss sollte die Ringschlussmetathese in trockenem Dichlormethan und einem 10%-igen Zusatz Grubbs-Katalysator der ersten Generation unter Abspaltung von Ethen und Bildung des Siebenringes vollzogen werden (Abb. 48).

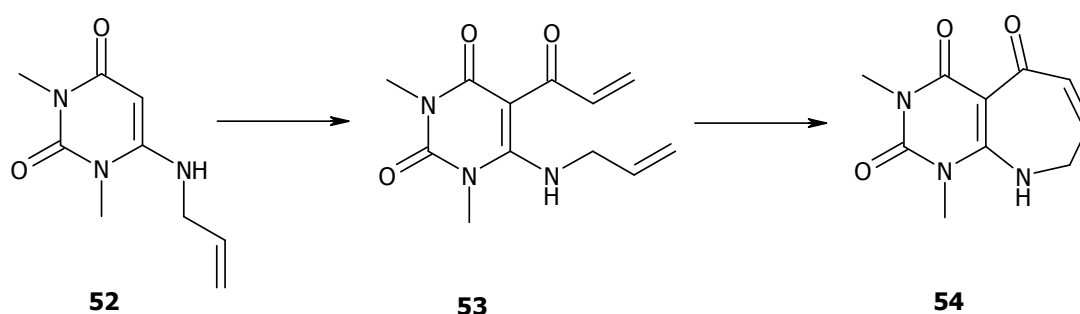


Abb. 48: Geplante Metathese zur Annelierung eines Siebenringes.

Der Versuch, die Synthesebedingungen der Acylierungen nach BERNIERE ET AL. [1976] auf die Umsetzung von 6-Allylamino-1,3-dimethyluracil mit Acrylsäurechlorid zu übertragen, führte zu keiner Umsetzung von **52**, sondern lediglich zur Polymerisierung des Acrylsäurechlorids, wobei bei unterschiedlichen Temperaturen gearbeitet wurde. Ein Wechsel zu Dichlormethan und der anorganischen Base Natriumcarbonat führte ebenfalls nicht zu **53**, sondern ergab die in Abbildung 49 gezeigte Verbindung **54**. In diesem Fall wurde somit der Stickstoff acyliert.

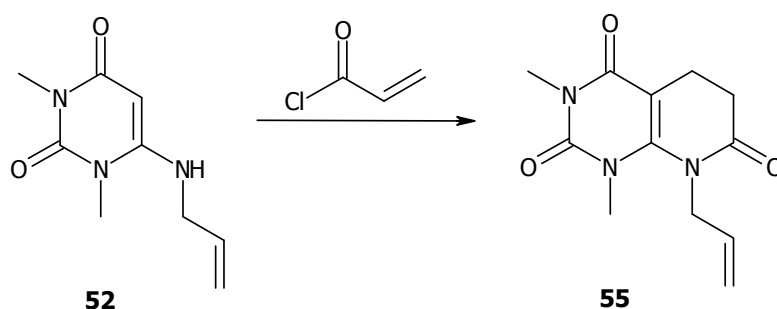


Abb. 49: Umsetzung von **52** mit Acrylsäurechlorid zu **55**.

3.3 Darstellung trizyklischer Heterozyklen mit 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-Teilstruktur

Um das Ziel, den Aufbau unterschiedlichster neuartiger trizyklischer Heterozyklen zu erreichen, wurden verschiedene Synthesesequenzen verfolgt.

3.3.1 Pyrimido[5,4-*f*]pyrrolo[1,2-*d*]diazepin

Abbildung 50 zeigt eine elegante Zweistufensynthese zur Darstellung des Pyrimido[5,4-*f*]pyrrolo[1,2-*e*]diazepins.

Im ersten Schritt bildet Pyrrolidin-2-on in einer vorgeschalteten Reaktion mit Phosphorylchlorid zunächst einen Vilsmeier-ähnlichen Komplex. Nach Eintragen von **1** in die Reaktionsmischung kommt es in einer elektrophilen Substitutionsreaktion durch das Chloriminiumion zur Bildung des 6-Imino-1,3-dimethyl-5-pyrroliden-2-yl-uracils **56**. Eine Umsetzung von **56** mit Oxalylchlorid in Aceton blieb erfolglos [BERNIERE ET AL., 1979]. Mit Oxalylchlorid in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Dioxan ließ sich jedoch die Darstellung von **57** erreichen. Die Synthese von **57** verlief nur in einer geringen Ausbeute und konnte nicht reproduziert werden. Nachteilig ist zudem, dass bei dieser Synthesesequenz kein Trizyklus mit einer freien NH-Funktion in Position 5 resultierte, weil anstelle der erwünschten C-C-Verknüpfung als Folge einer Reaktion aus der Enaminform heraus der Stickstoff des Pyrrolidinringes angegriffen hat. Die Synthesesequenz wurde daher verworfen und eine neue ausgehend von 1,3-Dimethylbarbitursäure **19** entwickelt (Kapitel 3.3.2).

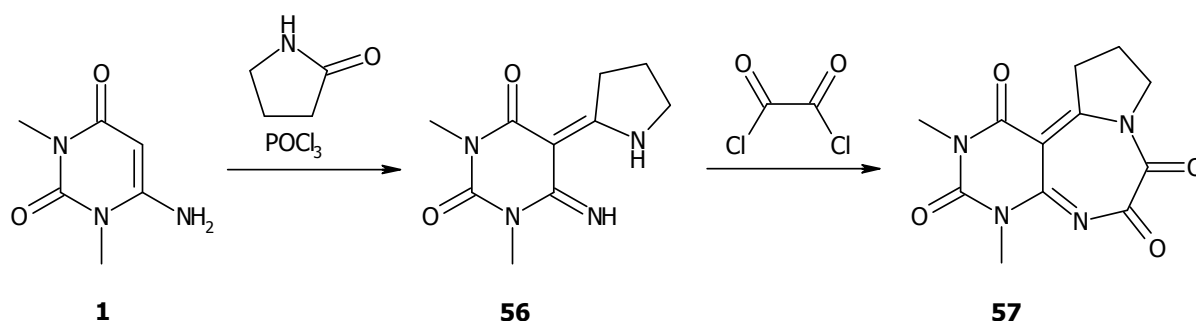


Abb. 50: Synthesesequenz zur Darstellung eines Pyrimido[5,4-*f*]pyrrolo[1,2-*d*]diazepins.

3.3.2 Vierstufige Synthesesequenz ausgehend von 1,3-Dimethylbarbitursäure

Wie in Kapitel 3.3.1 angedeutet, wurde aufgrund der nicht reproduzierbar darstellbaren Verbindung **57** ein neues Syntheschema ausgehend von der 1,3-Dimethylbarbitursäure **19** entworfen (Abb. 51).

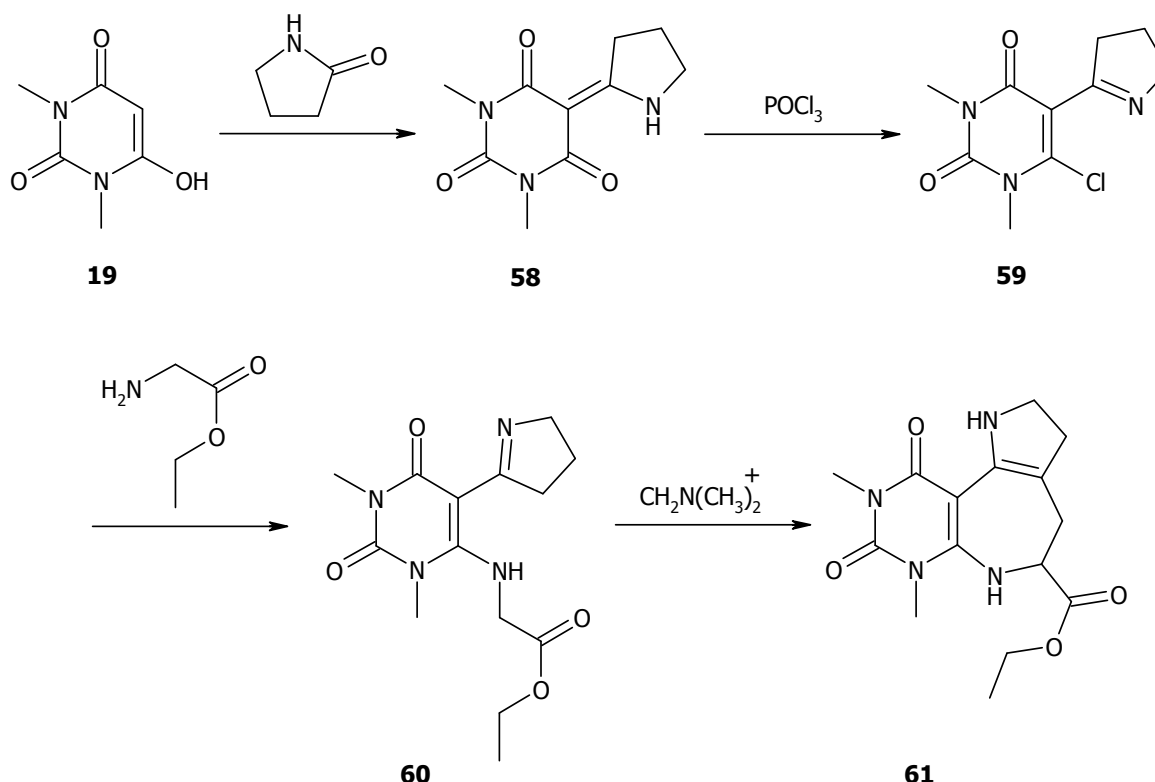


Abb. 51: Geplantes Syntheschema zur Darstellung eines Trizykus mit integriertem Siebenring.

Pyrrolidin-2-on kann aus der Enolform der 1,3-Dimethylbarbitursäure **19** heraus von dem Kohlenstoff in Position 5 in einer Schmelzreaktion unter Bildung einer C-C-Bindung elektrophil angegriffen werden. BREDERECK ET AL. [1961] beschreiben diese Reaktionsbedingungen für die Umsetzung aliphatischer Amide mit **19**. Die Verbindung **58** wurde sehr eingehend mittels NMR-Spektroskopie untersucht, um die tatsächliche tautomere Form in CDCl_3 bestimmen zu können. Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man für die Protonen am Kohlenstoff in Position 3' des Pyrrolidinteils ein Dublett von Dubletts von Quartetts und für die des Kohlenstoffs Position 5' ein Multipllett. Stark vereinfacht, d. h. bei schlechter Auflösung der Kopplungen, kann man für beide Signale ein Tripletts mit Feinstruktur aufgrund von Fernkopplungen festlegen. Diese Tripletts vereinfachen sich bei einem gezielten NH-Einstrahlungsexperiment. Dadurch konnte die tautomere Form **58** verifiziert werden.

Die anschließende S_Ni -Reaktion von **58** mit Phosphorylchlorid ließ sich trotz Variation der Reaktionsbedingungen nicht realisieren. Aus diesem Grund wurde das in Abbildung 51 gezeigte Syntheschema ebenfalls nicht weiter verfolgt.

3.3.3 Konvergente Synthesemethode zum Aufbau angulär bzw. linearer angeordneter Trizyklen

In einem Kooperationsprojekt mit der Arbeitsgruppe von Professor Dr. Gilbert Kirsch aus Metz in Frankreich sollten Trizyklen vom Imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-Typ sowie vom Imidazo[5,4-*e*]pyrimido[4,5-*b*]diazepin-Typ dargestellt werden. Dazu wurde eine konvergente Synthesestrategie entwickelt (Abb. 52).

Die Darstellung des 5-Chlor-4-formylhydantoin **64** erfolgte in drei Stufen nach der von dem Arbeitskreis Kirsch [BA ET AL., 2007] veröffentlichten Vorschrift. Im ersten Schritt musste Hydantoin durch Einführung von Benzylgruppen geschützt werden, bevor sich die Formylierung nach Vilsmeier anschloss. Dieses Synthon **64** wurde nun zum einen mit 6-Amino-1,3-dimethyluracil **1** und zum anderen mit dem über zwei Stufen erhaltenen 5,6-Diamino-1,3-dimethyluracil **32** umgesetzt.

Die Umsetzung von **1** in EtOH mit **64** führte zum linearen Imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin **65**. Für eine potente inhibitorische Wirkung am A_1 -Rezeptor wird jedoch eine anguläre Anordnung des Trizyklus gefordert, so dass die Synthesebedingungen so verändert werden mussten, dass die Substitution des Chloratoms durch die Aminogruppe in Position 5 erfolgt und dementsprechend das Azomethin über die Aminogruppe in Position 6 gebildet wird.

Ein Wechsel zu dem dipolar-aprotischen Lösungsmittel DMF sowie Temperaturänderungen brachten den gewünschten Erfolg. Mit Hilfe zweidimensionaler NMR-Analytik wie z. B. dem $^1H,^{13}C$ -HMBC-Experiment konnte die anguläre Anordnung des Trizyklus **66** aufgeklärt und nachgewiesen werden (siehe Kapitel 5). Für die lineare Verbindung **65** findet sich eine 3J -Kopplung von dem Wasserstoff in Position 5 mit dem Kohlenstoff in Position 4 des Pyrimidinringes, welche als entscheidendes Kriterium zur Unterscheidung der beiden Konstitutionsisomere herangezogen wurde.

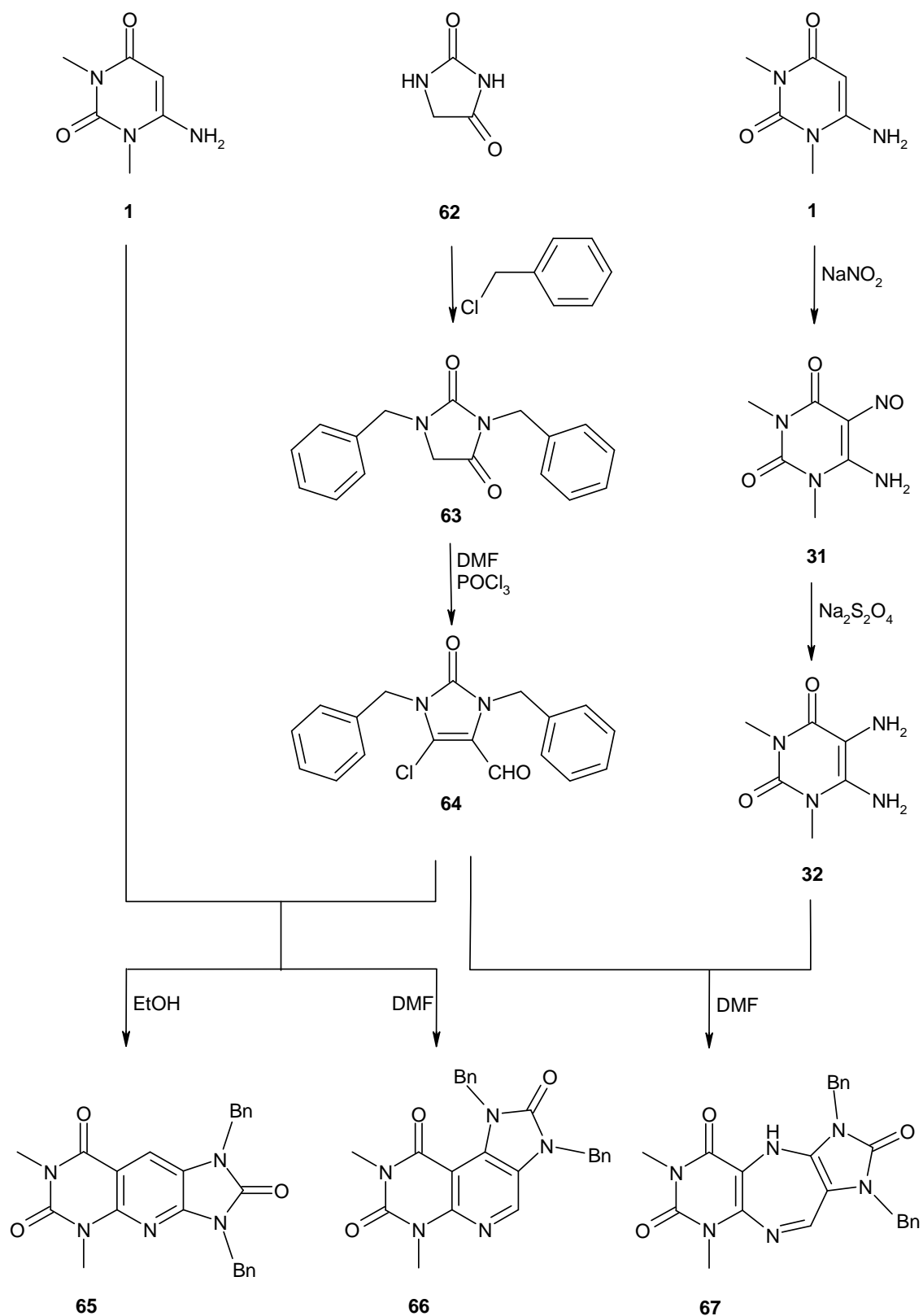


Abb. 52: Konvergente Synthesestrategie zur Darstellung trizyklischer Zielstrukturen mit antagonistischer Wirkung am A_1 -Rezeptor (Bn = Benzylrest).

Die Umsetzung von 5,6-Diamino-1,3-dimethyluracil **32** mit 5-Chlor-4-formylhydantoin **64** in DMF führte zu einem Imidazo[5,4-*e*]pyrimido[4,5-*b*]diazepin mit angulärer

Anordnung, wie sie für die antagonistische Wirkung am Adenosin-Rezeptor benötigt wird. In Ethanol konnte jedoch keine Umsetzung erreicht werden, da höhere Temperaturen benötigt werden, um die Energiebarriere zur Bildung des Azomethins und damit des Siebenringes überwinden zu können.

Die Darstellung von **32** findet sich in Kapitel 3.2.5. Bei der Umsetzung von **32** mit **64** in DMF entsteht neben der gewünschten Verbindung **67** auch ein fluoreszierendes Nebenprodukt **68**. Für dieses gibt es laut ^1H - sowie ^{13}C -NMR-Spektroskopie-Daten zwei verschiedene Strukturmöglichkeiten (Abb. 53). YOUSSEFYEH ET AL. [1975] beschreiben beide Strukturen mit ^1H -NMR-Spektroskopie-Daten und Schmelzpunkten, wobei die Verbindung **68 A** in $\text{DMSO}-d_6$ und die Verbindung **68 B** in deuterierter Trifluoressigsäure aufgenommen wurde. **68** löst sich zu einem geringen Anteil in $\text{DMSO}-d_6$, zeigt ansonsten jedoch eine schlechte Löslichkeit in den unterschiedlichsten Lösungsmitteln. Der Schmelzpunkt liegt laut Literatur für **68 A** bei 390 bis 400 °C, für **68 B** bei 350 bis 362 °C. Da mit dem zugänglichen Schmelzpunktbestimmungsgerät nur Schmelzpunkte bis 300 °C zuverlässig zu bestimmen sind und **68** bei 350 °C noch nicht schmilzt, konnte über diesen Parameter keine weitere Aussage getroffen werden. Aus chemischer Sicht handelt es sich jedoch bei **68 B** um die wahrscheinlichere Struktur. Durch die gezielte Methylierung eines der Stickstoffe des Pyrazinringes und anschließende zweidimensionale NMR-Experimente wäre eine endgültige Unterscheidung beider Strukturmöglichkeiten, im Rahmen dieser Arbeit wurde darauf aber verzichtet, weil es sich um ein für das weitere Vorgehen unbedeutendes Nebenprodukt handelte.

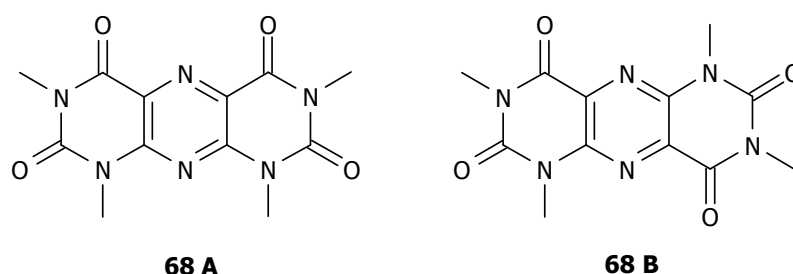


Abb. 53: Mögliche Strukturen für das Nebenprodukt aus der Umsetzung von **32** mit **64**.

3.3.4 Synthese von Pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidinen und Pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidinen

Als Edukt zur Annelierung eines Pyrrol- bzw. Pyrazolringes an das Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin eignet sich das 6-Ethoxycarbonyl-5-chlor-1,3-dimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion **71**, welches sich in einer dreistufigen Synthese herstellen ließ (Abb. 54) [ANDERSON ET AL., 1985; HEBER ET AL., 1993].

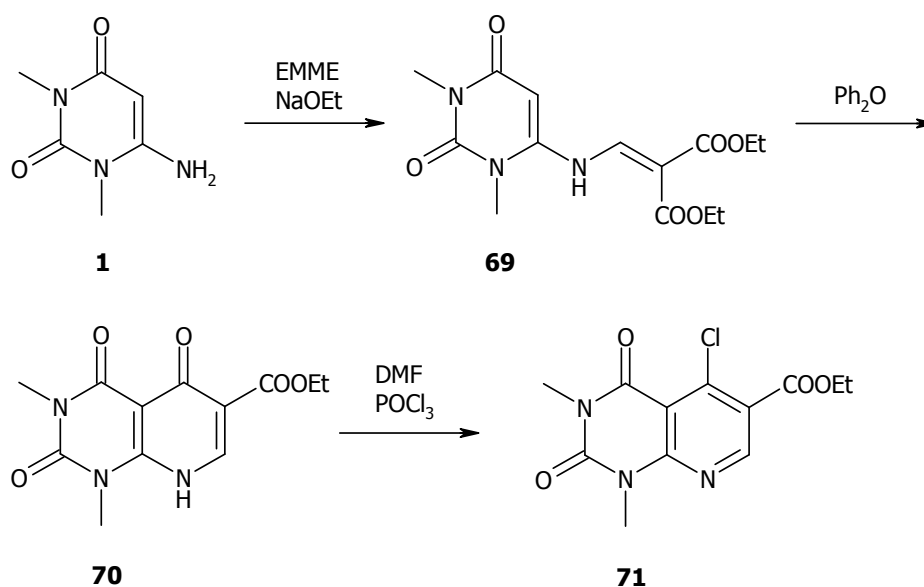


Abb. 54: Darstellung von 6-Ethoxycarbonyl-5-chlor-1,3-dimethylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion.

3.3.4.1 Umsetzung von 71 mit Glycin- und Alaninethylester

Abbildung 55 zeigt die geplante Synthesesequenz zur Annelierung eines Pyrrolringes.

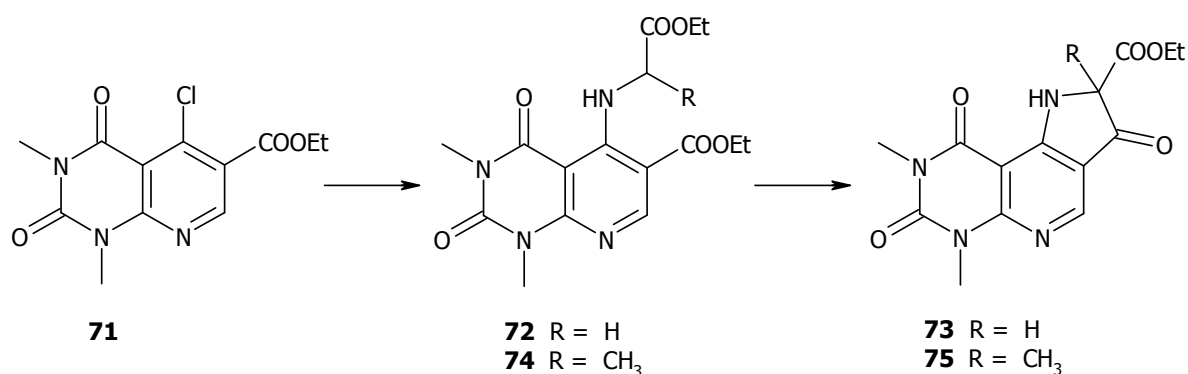


Abb. 55: Geplante Synthesesequenz zur Annelierung eines Pyrrolringes.

Zunächst wurde Glycinethylester als einfachste und nicht chirale Aminosäure mit **71** umgesetzt. Die Umsetzung verlief in sehr guter Ausbeute. Die CH-azide Methylengruppe des Aminosäureesters sowie die Estergruppierung am Pyridinring sind einer Dieckmann-Zyklisierung zugänglich und in einer Natriumethanolatlösung kann der Pyrrolring bei Raumtemperatur anneliert werden. Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie-Analytik bestätigten das Vorliegen der tautomeren Form **73 A** (Abb. 56).

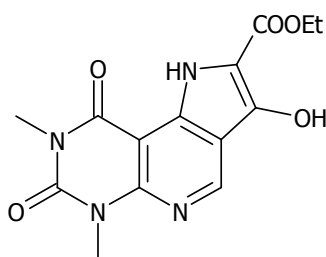
**73 A**

Abb. 56: Erfolgreich synthetisiertes Pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-d]pyrimidin 73 A.

Das pharmakophore Modell von BULICZ ET AL. [2006] weist einen voluminösen aromatischen Rest, besonders den Naphthylmethylrest, als essentiell für die antagonistische Wirkung am A₁-Rezeptor aus. Daher sollte eine Aminolyse der Ethylesterfunktion von **73 A** durch Naphthylmethylamin durchgeführt werden, die allerdings weder unter konventionellen Bedingungen, noch in der Mikrowelle realisiert werden konnte.

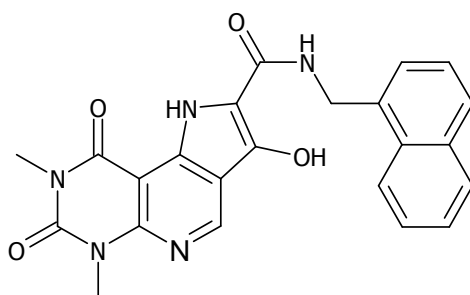
**76**

Abb. 57: Struktur von 76.

Daher wurde versucht, die OH-Funktion zu tosylieren, d. h. in eine bessere Abgangsgruppe zu überführen, um anschließend den Naphthylmethylrest an dieser Stelle einführen zu können (Abb. 58). Die Nukleophilie der OH-Gruppe ist herabgesetzt, da sie zu einer vinylogenen Kohlenstofffunktion gehört. Daher kann die Tosylierung auch am sekundären Stickstoff des Pyrrolrings erfolgen, obwohl dessen Nukleophilie aufgrund Einbindung des freien Elektronenpaares in das aromatische System (Definition nach Hückel) nicht hoch ist. Die Umsetzung von **76** mit Tosylchlorid bei Raumtemperatur in trockenem Dichlormethan, d. h. unter kinetisch kontrollierten Reaktionsbedingungen ergab **77**, so dass dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt wurde. Die Strukturaufklärung von **77** erfolgte mittels zweidimensionaler NMR-Experimente. Im ¹H, ¹³C-HMBC-NMR-Spektrum von **77** verschwinden die im ¹H, ¹³C-HMBC-NMR-Spektrum von **73 A** zu sehenden ³J-Kopplungen der Kohlenstoffe in den Positionen 4a und 7 zu der NH-Funktion des Pyrrolrings.

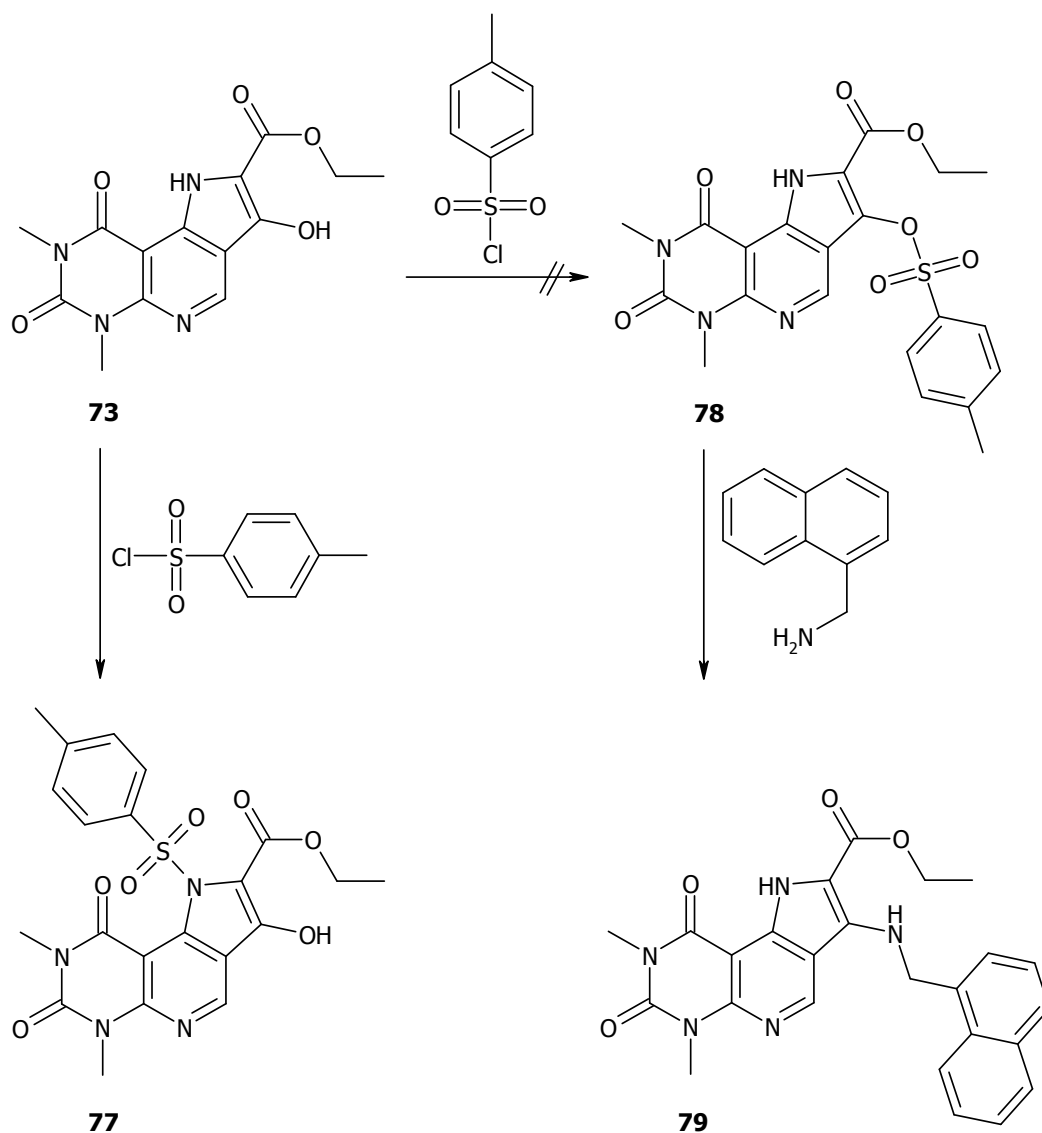


Abb. 58: Geplanter sowie eingetretender Syntheseweg zur Einführung des Naphthylmethylaminrestes unter Verwendung von Tosylchlorid

Desweiteren sollte zur Vermeidung der Enolisierung und somit Aromatisierung statt des Glycinethylesters der Alaninethylester eingesetzt werden. Die Dieckmann-Zyklisierung von **74** führte jedoch nicht zu einem annelierten Pyrrolring, sondern zu der Dicarbonsäure **80**.

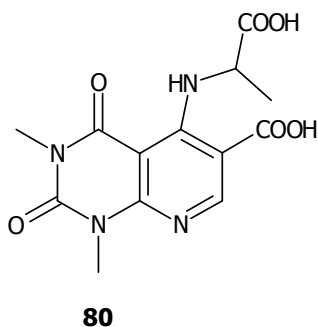


Abb. 59: Produkt der Dieckmann-Zyklisierung von 80.

Auch das Arbeiten unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss ergab **80**. Dieses negative Ergebnis ist sicher darauf zurückzuführen, dass sterische Hinderung und ein positiver induktiver Effekt der Methylgruppe die Bildung des Carbanions verhindern.

3.3.4.2 Umsetzung von **71** mit Glycin

Da sich die Aminolyse des Esters als schwierig erwies, wurde ein weiterer Syntheseweg formuliert, um zur gewünschten Amidfunktion mit Naphthylmethylrest zu gelangen (Abb. 60).

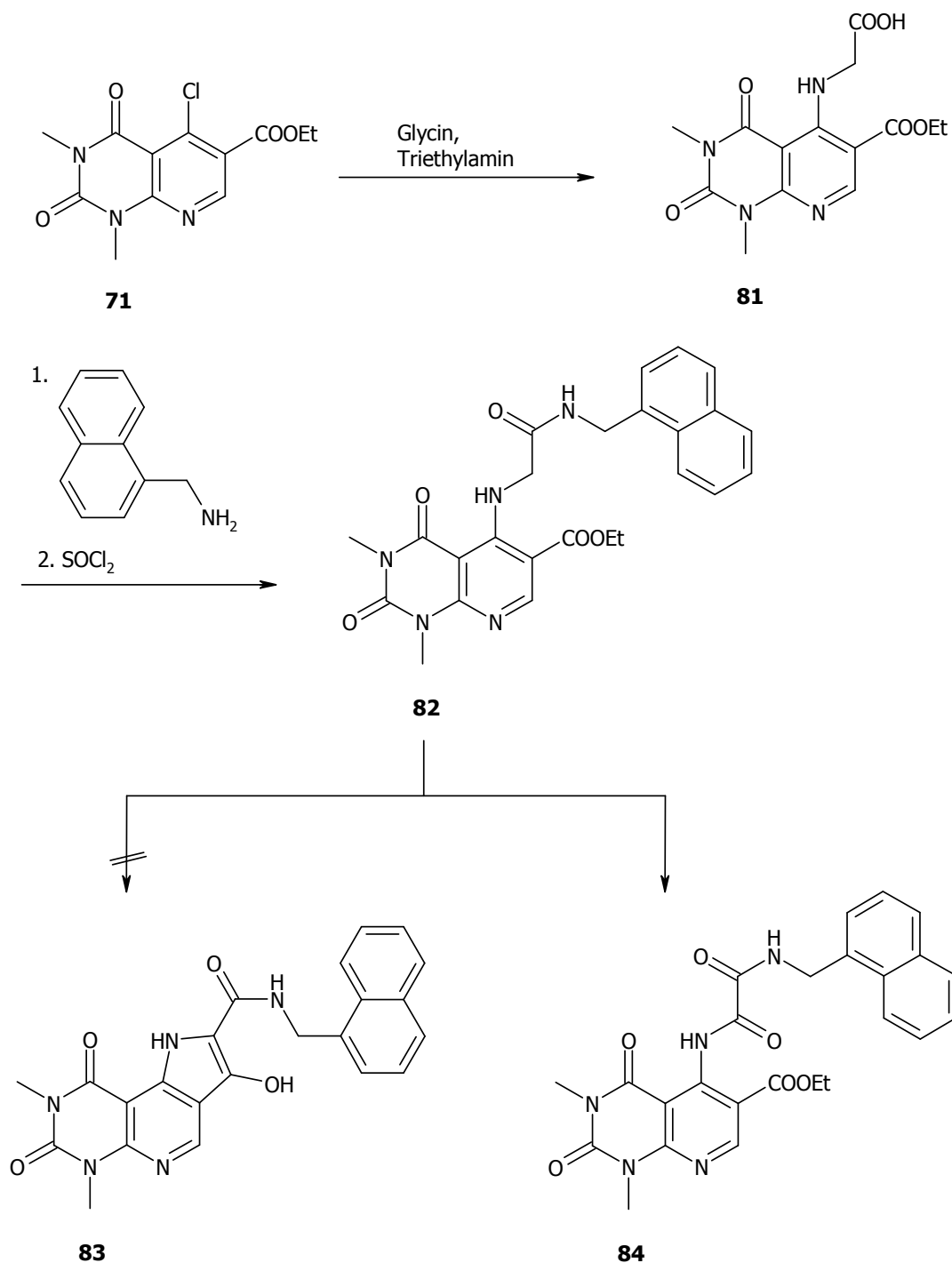


Abb. 60: Syntheschema zur Einführung des Naphthylmethylrestes.

Ausgehend von **71** sollte zunächst eine Substitution des Chloratoms durch Glycin erfolgen. Diese Synthese gelang in guten Ausbeuten. Dann legte man **81** zusammen mit Naphthylmethylamin in trockenem Dichlormethan vor und tropfte Thionylchlorid, in Dichlormethan gelöst, sehr langsam hinzu. Dabei bildet sich intermediär das Säurechlorid von **81**, welches dann mit dem Amin unter HCl-Eliminierung reagiert. Das resultierende Amid sollte nach Dieckmann zyklisiert werden, um **83** erhalten zu können. Die Reaktionsbedingungen führten allerdings zu **84**. Demnach hat eine Oxidation stattgefunden. Abbildung 61 zeigt den postulierten Reaktionsmechanismus, aus welchem auch hervorgeht, dass diese Art der Oxidation auf Amide beschränkt ist und somit bei der Umsetzung von **72** zu **73** nicht beobachtet wurde.

Zur Vermeidung der Oxidation und damit zum indirekten Strukturbeweis von **84** wurde die Reaktion unter Stickstoffatmosphäre wiederholt. Dabei erfolgte eine kaum merkliche Umsetzung der Reaktanden, so dass kein Produkt isoliert werden konnte.

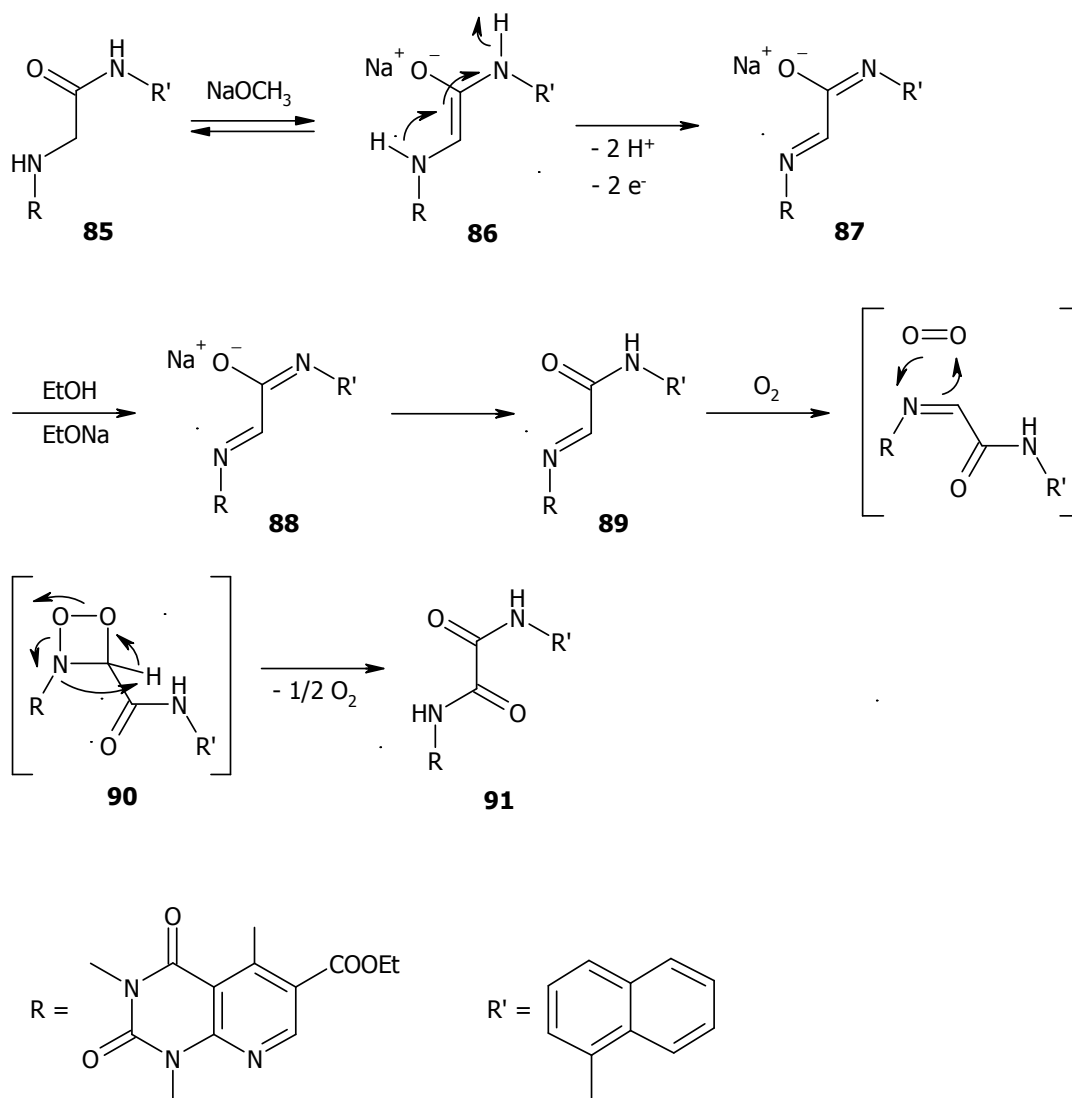


Abb. 61: Postulierter Reaktionsmechanismus zur Entstehung von **84**.

3.3.4.3 Aufbau der Pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-Zielstruktur mit Hydrazin sowie Phenylhydrazin

Um zur Zielstruktur des Pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidins gelangen zu können, wurde das in Abbildung 63 gezeigte Reaktionsschema entworfen.

Diese Synthesesequenz ermöglicht die Umsetzung unterschiedlich substituierter Hydrazinderivate. Es bietet sich die Möglichkeit der Darstellung zahlreicher Pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine, die in ihrem Substituentenmuster sehr variabel sind, d. h. dass die unterschiedlichsten voluminösen aromatischen Reste einführbar sind, welches sehr vorteilhaft zur Erforschung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen ist.

Die Synthese beginnt mit einer Substitution des Chloratoms durch den nukleophileren primären Stickstoff des Hydrazins, bevor sich eine Zyklisierung zu einem Pyrazolring, welche beim Einsatz von Hydrazin simultan erfolgt, nach einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus anschließt. Bei Verwendung von Phenylhydrazin muss der Substitution eine thermische Zyklisierung in Diphenylether folgen.

Bei dieser Zielstruktur fehlt die elektronenziehende Funktion, die von BULICZ [2006] als essentiell für die Wirkung angesehen, von DRABCZYŃSKA ET AL. [2007] u. a. Arbeitsgruppen jedoch nicht erwähnt wird. VU ET AL. [2006] und CECCARELLI ET AL. [1998] z. B. publizierten hochpotente A₁-Antagonisten mit trizyklischer Struktur ohne elektronenziehenden Substituenten (Abb. 62), weshalb die Pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine trotz fehlender elektronenziehender Funktion eine sehr attraktive Zielstruktur für die Untersuchungen von Struktur-Wirkungs-Beziehungen am A₁-Rezeptor darstellen.

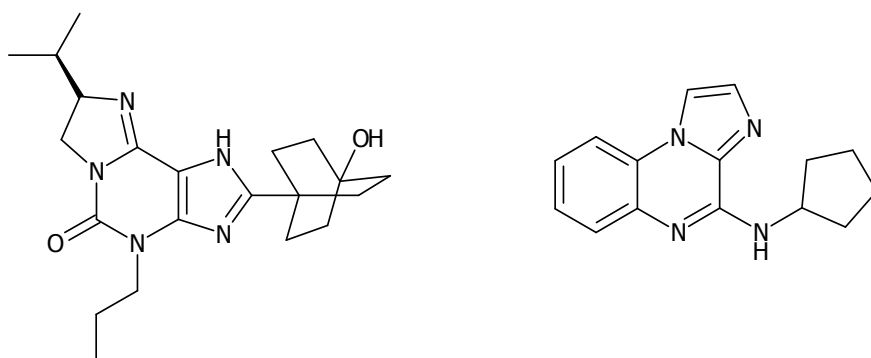


Abb. 62: Trizyklische Verbindungen ohne elektronenziehende Funktion in Nachbarschaft zur NH-Funktion.

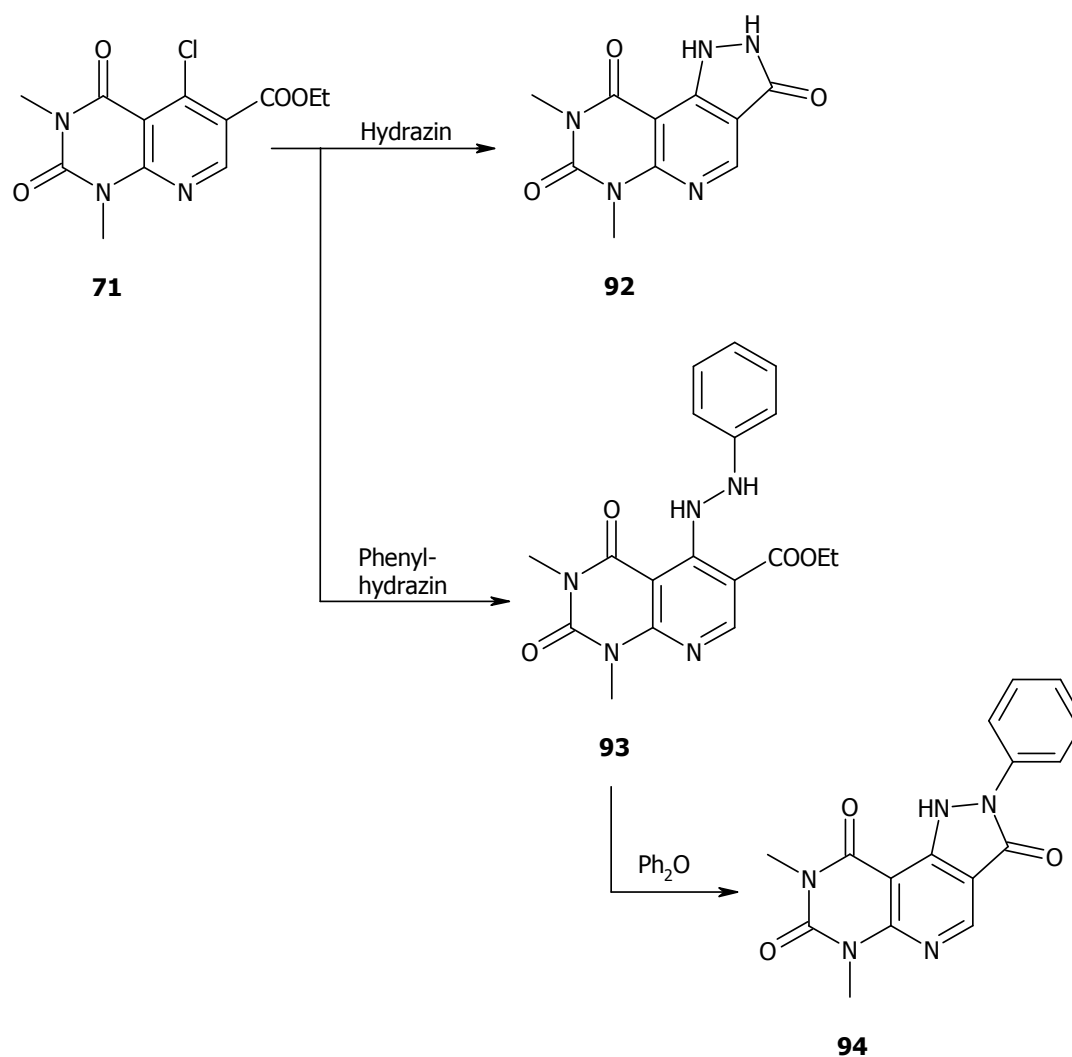


Abb. 63: Synthesesequenz zur Darstellung von Pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-d]pyrimidinen.

3.3.5 Synthese eines Furo[2',3':4,5]pyrido[2,3-d]pyrimidins

Um die Bedeutung der NH-Funktion für die antagonistische Wirkung am A₁-Rezeptor festlegen zu können, sollte ein Trizyklus synthetisiert werden, bei dem der Pyrrolring durch einen Furanring ersetzt ist. Die dazu entwickelte Synthesesequenz wird durch Abbildung 64 wiedergegeben.

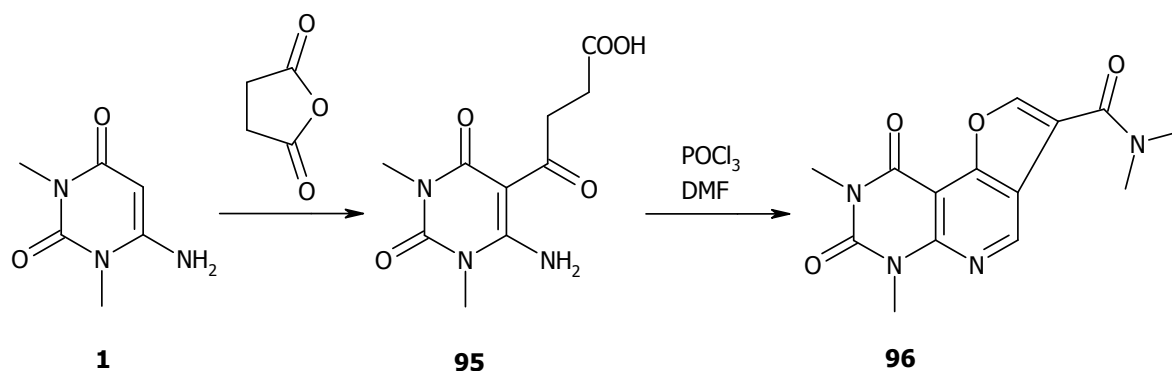


Abb. 64: Synthesesequenz zur Darstellung eines Furo[2',3':4,5]pyrido[2,3-d]pyrimidins.

Zunächst fand in Pyridin eine Acylierung der Enaminteilstruktur des Uracilderivates mit Bernsteinsäureanhydrid unter C-C-Verknüpfung statt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dieser Verbindung zeigt drei unterschiedliche azide Protonen. Demnach könnte eine der in Abbildung 65 gezeigten tautomeren Form vorliegen.

Bei **95 A** wären die Protonen der Aminogruppe in Position 6 unterschiedlich, da eines der Carbonylfunktion räumlich sehr nahe kommt und eine Wasserstoffbrücke bildet, welches das Proton bei 11.08 ppm erklären würde, das zweite hingegen sich von der Carbonylfunktion abwendet und somit bei 8.16 ppm zu finden ist.

Auch hier wurde das Programm GAUSSIAN 03 genutzt, um die energetisch günstigste Form zu berechnen, wodurch sich das in Abbildung 66 gezeigte Energiediagramm ergibt.

Die tautomere Form **95 A** stellt hierbei die energetisch günstigste Form dar. Wobei sich, wie bereits zuvor erwähnt, sich GAUSSIAN 03 auf die Gasphase bezieht, das NMR-Spektrum jedoch in $\text{DMSO-}d_6$ aufgenommen wurde. Dennoch scheint die Struktur **95 A** auch in Lösung am wahrscheinlichsten, da in $\text{DMSO-}d_6$ eine noch stärker paramagnetische Verschiebung für ein OH-Proton, eingebunden in eine Wasserstoffbrücke, erwartet werden würde, wie sie z. B. bei den Pyrimido[4,5-*b*]azepinen bei ca. 15 bis 16 ppm wieder zu finden ist. (siehe Kapitel 8). Zweidimensionale NMR-spektroskopische Untersuchungen bestätigten die Annahme.

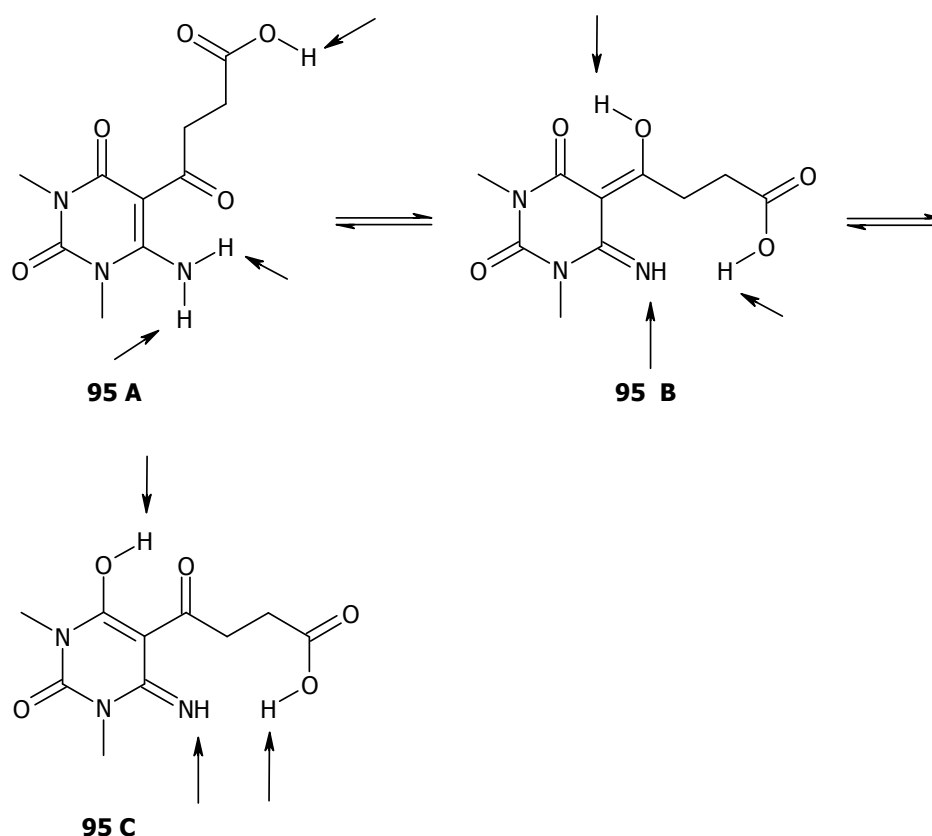


Abb. 65: Mögliche tautomere Formen zur Erklärung des Auftretens drei azider Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

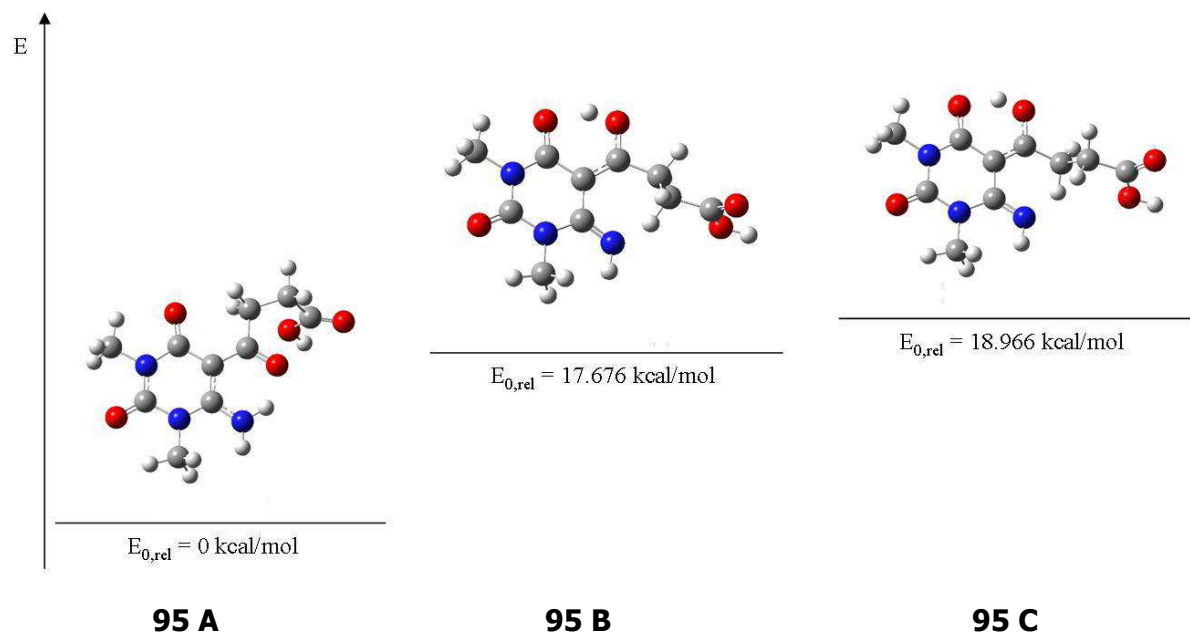


Abb. 66: Energiediagramm der gerechneten möglichen Tautomere A, B und C von 95.

Die sich der Acylierung anschließende Formylierung nach Vilsmeier führte zu der Verbindung **96**, eine sehr schwerlösliche Substanz, die aus DMF umkristallisiert wird. Die NMR-spektroskopischen Daten wurden in deuterierter Trifluoressigsäure erhalten. Derivatisierungen von **96** blieben aufgrund von Löslichkeitsproblemen erfolglos. Als Nebenprodukt fiel bei dieser Formylierung nach Vilsmeier zu 5 % die Verbindung **98** an. Diese lässt Rückschlüsse auf den Reaktionsmechanismus zur Bildung von **96** zu (Abb. 67).

Demnach läuft die Synthese über ein 2-(5-Hydroxy-1,3-dimethyl-2,4-dioxypyrido[2,3-*d*]pyrimid-6-yl)essigsäurechlorid, welches aufgrund seiner starken CH-Azidität erneut von einem Vilsmeierkomplex angegriffen wird und somit zum Hauptprodukt **96** führt. Das Ablaufen einer Hydrolyse des Säurechlorids **97** durch bei der Bildung des Pyridinringes frei werdendes Dimethylamin führt zu **98**. Auch die Bildung von **96** erfolgt in Analogie zu der Entstehung von **98** durch Hydrolyse des entsprechenden, intermediär vorliegenden Säurechlorids durch freiwerdendes Dimethylamin, welches als Dimethylammoniumchlorid vorliegt, aber aus dem Gleichgewicht heraus reagiert. Der saure pH-Wert der Reaktion ist essentiell für die Enolisierung der Acylfunktion.

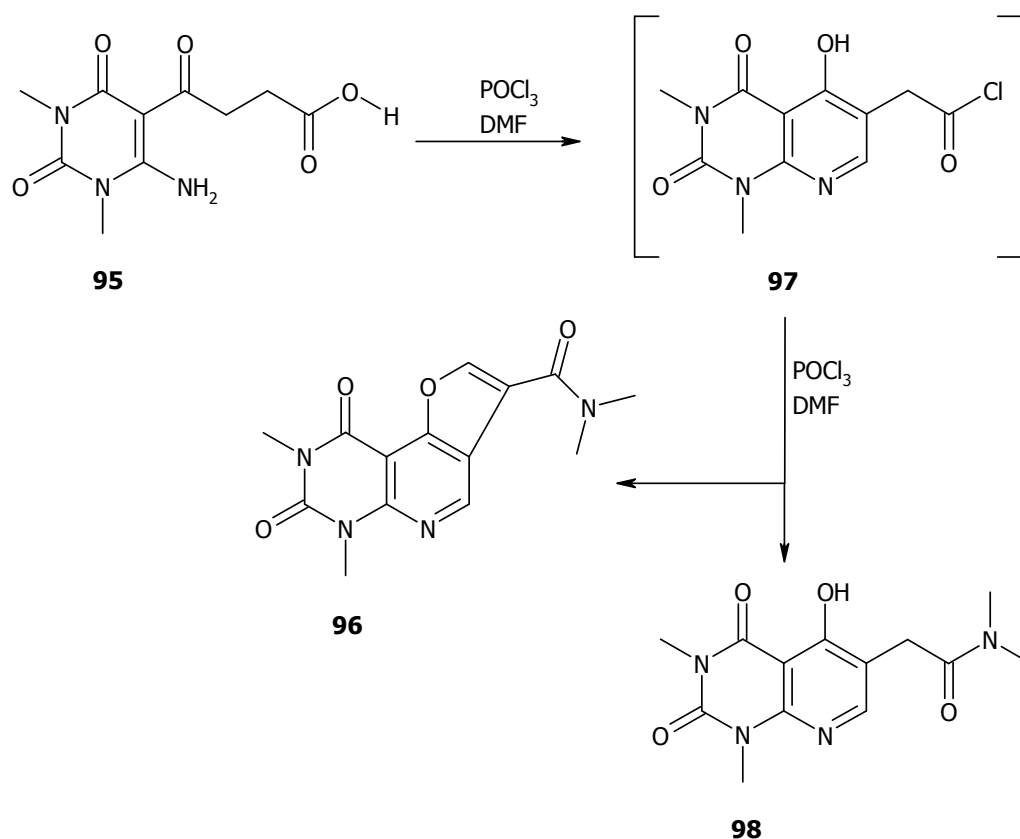


Abb. 67: Die Vilsmeier-Formulierung des Pyrimidins **95**.

Es gelang allerdings nicht die Synthesebedingungen so zu steuern, dass hauptsächlich **98** erhalten werden konnte.

3.3.6 Synthese eines Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl-essigsäure-ethylesters mit unerwartetem Ergebnis

Bei dem in 3.3.5 beschriebenen Produkt **98** befindet sich im Vergleich zu dem von BULICZ ET AL. [2006] dargestellten 6-Carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethyl-5-naphthylmethylaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion die elektronenziehende Funktion nicht direkt am Aromaten. Um untersuchen zu können, ob wirklich die elektronenziehende Eigenschaft und nicht der Substituent für sich genommen für die antagonistische Wirkung verantwortlich ist, sollte ein Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin synthetisiert werden, welches in Position 6 einen Ethylester, aber durch Methylengruppen getrennt, besitzt. Da die Verbindung **98** zu einem zu geringen Anteil anfiel und z. T. gar nicht zu isolieren war, wurde zunächst aus **95** der Ethylester hergestellt, um diesen dann nach Vilsmeier zu formylieren (Abb. 68). Es resultiert dabei die Verbindung **102** mit Betainstruktur. **102** konnte aber nur einmalig dargestellt werden. Aufgrund der geringen Substanzmenge gelang es nicht, die Struktur eindeutig zu belegen. Es liegen ein $^1\text{H-NMR}$ - sowie ein $^{13}\text{C-NMR}$ - und ein

IR-Spektrum vor, die auf **102** zutreffen.

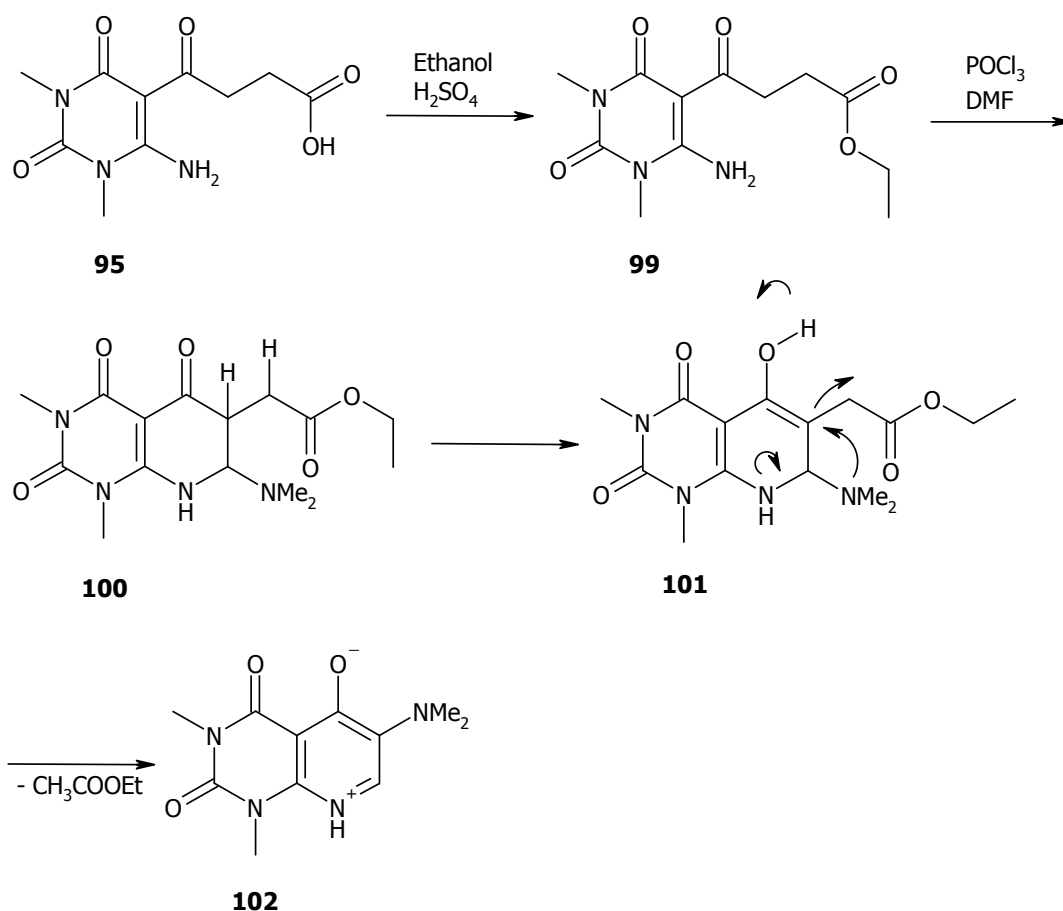


Abb. 68: Syntheschema und Reaktionsmechanismus zur Bildung von 102.

Da die Umsetzung des Bernsteinsäurederivates nicht zum gewünschten Produkt führte, wurde statt des Succinanhydrids Glutarsäureanhydrid bei der Acylierung von **1** eingesetzt (Abb. 69). Es bildete sich **103**. Eine Vilsmeier-Formylierung von **103** führte zu dem erwünschten Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin **104**, bei dem sich die elektronenziehende Esterfunktion, durch zwei Methylengruppen getrennt, nicht direkt am Aromaten befindet. Eine Veresterung in Ethanol ergab **105**. Um das pharmakophore Modell von BULICZ [2006] zu erfüllen, müsste die Carbonsäure verestert und die OH-Gruppe durch ein Chlor ersetzt werden, bevor das Chlor wiederum durch Naphthylmethylamin substituiert würde. Die gefundene Synthesesequenz bietet demnach viel Potential zur Untersuchung weiterer Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

Bei der Umsetzung von **103** im Sinne einer Mannich-Reaktion mit Eschenmosers Salz lässt sich nur Edukt zurückgewinnen. Da Mannich-Reaktionen pH-Wert abhängig sind, wurde die Säure verestert. Die anschließende Umsetzung des Ethylesters **105** mit Eschenmosers Salz führte zu Verbindung **106**, einem literaturbekannten Dimer [BREDERECK ET AL., 1962].

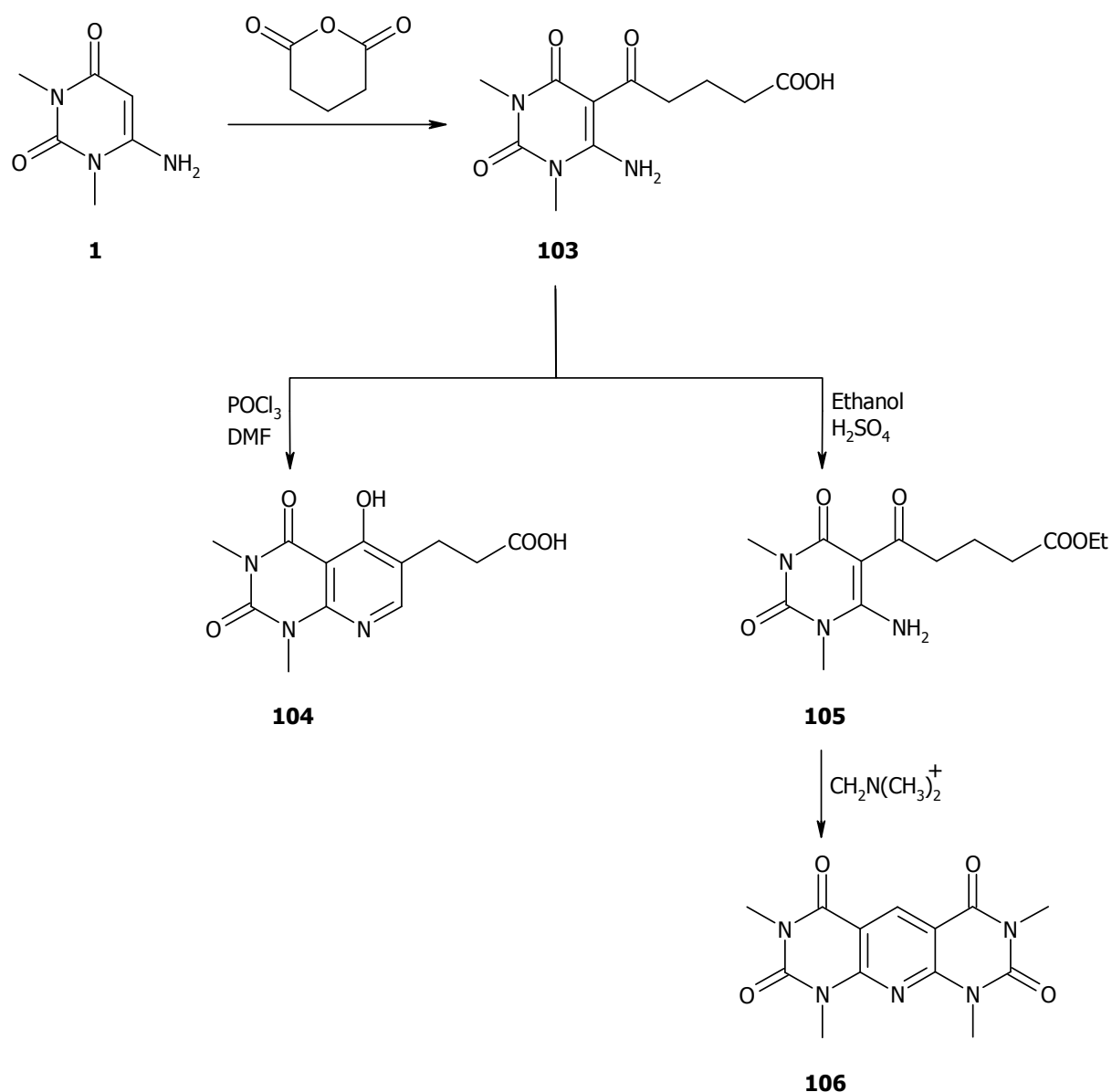


Abb. 69: Syntheschema zur weiteren Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Pyrido[2,3-d]pyrimidine am A_1 -Rezeptor.

3.3.7 Synthese einer homologen Xanthin-Zielstruktur

Das Theophyllin als Leitstruktur für den A_1 -Rezeptor war der Auslöser für die Synthese zahlreicher Xanthin-ähnlicher Inhibitoren.

Abbildung 70 zeigt die entwickelte Sequenz für ein neues homologes Xanthin.

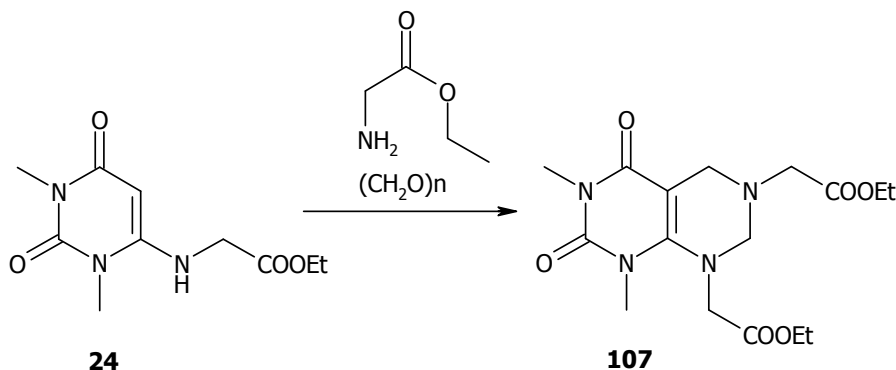


Abb. 70: Synthesesequenz zur Darstellung eines homologen Xanthins.

107 wurde in einer Mannich-Reaktion mit Glycinethylesterhydrochlorid und Paraformaldehyd in DMF dargestellt. Dabei nahm man zwei Äquivalente des Aminosäureesterhydrochlorids und drei Äquivalente des Aldehyds. Wurde anstelle von DMF Ethanol verwendet, entstand **108** (Abb. 71). Bei äquimolaren Mengen **24** und Paraformaldehyd erhielt man ein Gemisch aus **107** und **108**.

Diese neu gefundene Synthese bietet die Möglichkeit zahlreicher Variationen. Zum einen bestehen Variationsmöglichkeiten des Edukts **24**, so kann das Substitutionsmuster in Position 6 verändert werden, und zum anderen kann die Mannichreaktion selber mit den verschiedensten Aminosäureestern durchgeführt werden. Auf diese Weise könnte man die für die antagonistische Wirkung am A_1 -Rezeptor erforderlichen voluminösen aromatischen, aber auch aliphatischen Reste einführen. Diese neu gefundene Synthese eines Pyridopyrimidins besitzt jedoch keine freie NH-Funktion. Demnach wäre es interessant, ob eventuell der A_{2A} - anstelle des A_1 -Rezeptors durch derartige Verbindungen verstärkt blockiert werden würde.

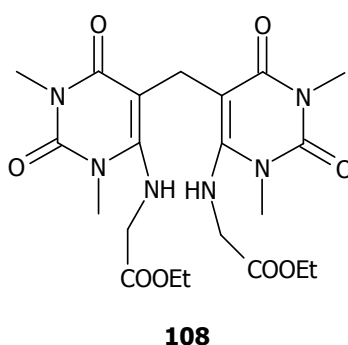


Abb. 71: Struktur von 108.

4 BESTIMMUNG DER ENANTIOMERENREINHEIT MITTELS HPLC

4.1 Einführung

Da sich chirale Wirkstoffe oft deutlich in ihrer Wirkung unterscheiden und eine sich an die Synthese anschließende Enantiomerentrennung mittels präparativer HPLC aufwendig und sehr kostenspielig ist, wird die Durchführung asymmetrischer Synthesen angestrebt, bei denen unter Vermeidung von Racemisierungen gezielt nur ein Enantiomer erhalten wird [MEYER, 1989]. Im Rahmen dieser Arbeit wurden für die Synthese der Pyrimido[4,5-*b*]azepine **42b**, **42c**, **42d** und **42e** enantiomerenreine Aminosäureester verwendet. Um überprüfen zu können, ob die Synthesesequenz enantiokonservativ verlief, bot sich eine Untersuchung mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie unter Verwendung chiralen Säulenmaterials an.

Mit derartigen Materialien wie Chromatographiesäulen vom Bürsten- oder Pirkle-Typ, Ligandaustauschphasen mit Aminosäure-Kupfer-Komplexen, Proteinphasen mit α_1 -Säureglykoprotein oder Rinderserumalbumin, zahlreichen Zellulose- sowie α -, β - und γ -Cyclodextrinenderivaten, verschiedenen Kronenethern und Amylosederivaten lassen sich die unterschiedlichsten Trennungsprobleme bewältigen [RÜCKER, 2001; MEYER, 1989]. Durch verschiedene Arten von Wechselwirkungen, wie polaren und ionischen Interaktionen, π, π - und hydrophoben Wechselwirkungen, aber auch durch sterische Wechselwirkungen sowie durch Eingehen von Wasserstoffbrückenbindungen bilden sich aus den Analyten und den immobilisierten chiralen Selektoren diastereomere Komplexe, deren unterschiedliche Stabilität für die Retention und somit für die Substanztrennung verantwortlich ist. Denn im Gegensatz zu Enantiomeren unterscheiden sich Diastereomere in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften [MEYER, 1989].

Stellvertretend für **42b**, **42c** und **42d** sollte anhand von **42d** die Enantiomerenreinheit bestimmt werden.

4.1.1 Bestimmung der optischen Aktivität von **42d**

Vor der Entwicklung einer geeigneten HPLC-Methode stand die Bestimmung der optischen Aktivität. Konnte dabei kein Enantiomerenüberschuss festgestellt werden, lag **42d** als Racemat vor. In diesem Falle wäre ein nicht enantiokonservativer Syntheseverlauf bewiesen und eine HPLC-Analytik hinfällig.

Für die Bestimmung der optischen Aktivität von **42d** wurde das Polarimeter Perkin

Elmer 241 verwendet, dessen Küvettenlänge einen Dezimeter betrug. Vor der eigentlichen Messung erfolgte eine Kontrolle der Funktionstüchtigkeit des Polarimeters nach dem Arzneibuch mit einer 26 %-igen Saccharoselösung, wobei eine Doppelbestimmung vorgenommen wurde. Hierbei resultierte in beiden Fällen für die Saccharose ein Drehwert von $+66.57^\circ$ [EUROPEAN PHARMACOPOEIA, NACHTRAG 2000 und 2001]. Laut Arzneibuch soll der spezifische Drehwert einer 26 %-igen Saccharoselösung zwischen $+66.3^\circ$ und $+67.0^\circ$ liegen.

Da die zu vermessende Probe in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) gelöst wurde, erfolgte im Anschluss an die Vermessung der Saccharoselösung ein Nullabgleich mit dem Lösungsmittel unter Verwendung von Licht der Wellenlänge des Natriums (589.3 nm), bevor die Küvette mit der 1 %-igen Probelösung befüllt wurde. Im Abstand von einer Minute wurden fünf Drehwerte abgelesen, deren Mittelwert in die Berechnung des spezifischen Drehwertes eingeht. Auch hier wurde eine Doppelbestimmung vorgenommen. Mit Hilfe der unten angeführten Formel ließ sich für den spezifischen Drehwert von **42d** ein Wert von 113.9° ermitteln. **42d** war somit optisch aktiv und ein Enantiomerenüberschuss lag vor. Um diesen genau zu ermitteln, galt es als nächsten Schritt eine geeignete HPLC-Methode zu entwickeln.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \times 100}{c \cdot d} = \frac{1.139 \times 100}{10 \text{ g/l} \cdot 1 \text{ dm}}$$

$$[\alpha]_D^{20} = 113.9^\circ$$

4.1.2 Bestimmung der Enantiomerenreinheit des eingesetzten *S*-Phenylalaninmethylesters (**39d**)

Da die chirale Information im Endprodukt aus der Verwendung von optisch aktivem *R*- bzw. *S*-Phenylalaninmethylester kommt, galt es zunächst die Enantiomerenreinheit dieser Edukte zu bestimmen. Die chromatographische Untersuchung wurde an einem Waters Breeze[®] HPLC-System mit Waters[®] 1525 Pumpen, einem Waters[®] 2487 Absorptionsdetektor, einem Waters[®] 717 Plus Autosampler sowie einer Breeze[®] Aufnahme- und Auswertesoftware (Version 3.30) und einem Gynkotek[®] STH 585 Säulenofen durchgeführt. Bei der verwendeten Säule handelte es sich um eine Crownpak[®] Cr(+) (250 × 4.0 mm) der Firma Daicel, d. h. um chirale Kronenether, die auf Kieselgel adsorbiert sind. Die Enantiomerentrennung erfolgt hierbei durch die Kavitäten der Kronenether. *Aqua bidest.*, welches mit Perchlorsäure auf pH 1.5 eingestellt wurde, bildet die mobile Phase. Bei einer Flussrate von einem Milliliter pro Minute, einer Säulenofentemperatur von 15 °C und einem Probeninjektionsvolumen von 10 µl ergibt sich bei einer Probenkonzentration von 100 µM das in Abbildung 72

gezeigte Chromatogramm für den *R*- und *S*-Phenylalaninmethylester, wobei zwei getrennt vermessene Chromatogramme übereinander gelegt wurden [SCHADE ET AL., 2008]. Das Chromatogramm des *R*-Enantiomers ist in rot dargestellt, das des *S*-Enantiomers in grau. Bei dem jeweils intensitätsstärkeren Peak handelt es sich um den *R*- bzw. *S*-Phenylalaninmethylester, bei den intensitätsschwächeren um die jeweilige freie Säure. Letzteres ließ sich durch zusätzliches Chromatographieren der entsprechenden freien Säuren nach derselben Methode nachweisen. Da jedoch für jedes Enantiomer keine Verunreinigung durch das jeweils andere festzustellen ist, handelt es sich im Rahmen der Nachweisgrenze, um enantiomerenreine Ausgangsverbindungen. Die Nachweisgrenze wurde im Vorfeld bestimmt, wobei die geringste, vermessene Konzentration 0.1 μM betrug.

Die Hydrolyse des Esters kann zum einen durch das Fließmittel und zum anderen durch das Kieselgel bedingt sein. Setzt man die Peakflächen zueinander ins Verhältnis, errechnet sich für den jeweiligen Phenylalaninmethylester einen Anteil von 97 %, demnach trat unter diesen Bedingungen zu 3 % eine Esterhydrolyse ein; immer ein reines Produkt des Herstellers vorausgesetzt.

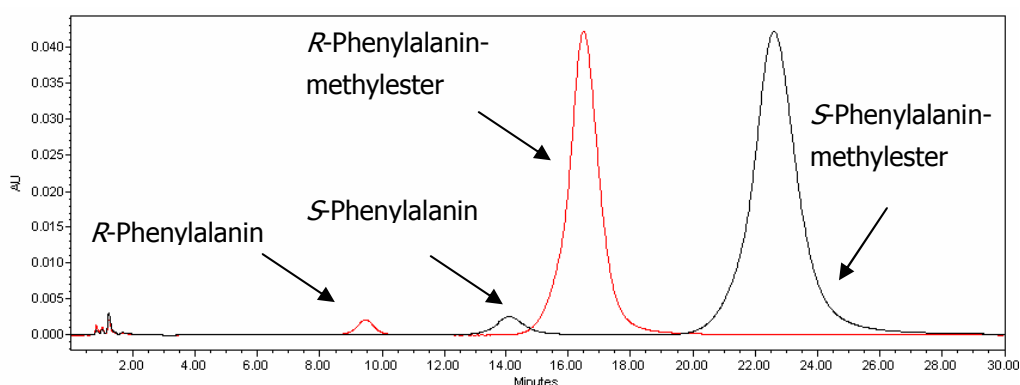


Abb. 72: Chromatogramm der eingesetzten *R*- und *S*-Phenylalaninmethylester.

4.1.3 Entwicklung einer HPLC-Methode zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von **42d**

Bevor die Entwicklung einer HPLC-Methode zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von **42d** begonnen werden konnte, wurde das *R*-Enantiomer der Verbindung **42d** als Vergleichsstandard dargestellt. Dafür wurden die für das *S*-Enantiomer entwickelten Synthesemethoden ohne Abwandlung übernommen (siehe Kapitel 8).

Die gesamte Methodenentwicklung bezieht sich auf die Merck-Hitachi-Anlage[®] mit einem L-5000 LC Controller, einem 655AA-11 LC Chromatographen, einem AS-2000 Autosampler, einem L-4200 UV-VIS-Detektor sowie einem D-2500 Chromato-

Integrator. Die Detektion der Proben erfolgte bei einer Wellenlänge von 254 nm, da für **42d** in diesem Bereich eine starke Absorption gefunden wurde.

Die Methodenentwicklung wurde begonnen mit der Verwendung einer (*R,R*)-Whelk 01[®] (250 x 4.0 mm), einer chiralen Säule vom Pirkletyp. Die chiralen Selektoren hierbei sind (*3R,4R*)-4-(3,5-Dinitrobenzamido)-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-Gruppen. Aus diesem Grund ergeben sich vielfältige Wechselwirkungsmöglichkeiten mit dem Analyten, da sowohl π -Elektronendonator, als auch -akzeptorfunktionen zur Verfügung stehen und zusätzlich die Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen über die Amidfunktion besteht. Die Chromatographie wird in diesem Fall im Normalphasenmodus betrieben. Gestartet wurde mit einer mobilen Phase der Zusammensetzung *n*-Hexan (80 %), Ethanol (15 %) und Eisessig (5 %) und einer Flussrate von 1 ml pro Minute [MADHAVAN ET AL., 2007]. Das Probeninjektionsvolumen betrug 10 μ l, die Probenkonzentrationen 100 μ M. Die Retentionszeiten waren mit unter drei Minuten jedoch viel zu kurz, so dass keine Trennung zu verzeichnen war. Eine Runterregulierung der Flussrate führte nicht zu verbesserten Ergebnissen. Auch zahlreiche Variationen der Komponentenverhältnisse der mobilen Phase bzw. die Verwendung von lipophileren Lösungsmitteln sowie ein Wechsel der Säurekomponente von Eisessig zu Trifluoressigsäure brachten keinen Trennungserfolg [MADHAVAN ET AL., 2007]. Die Tabelle 2 zeigt eine Auswahl der verwendeten mobilen Phasen.

Fließmittel	<i>n</i> -Hexan (%)	<i>n</i> -Heptan (%)	<i>i</i> -Propanol (%)	Ethanol (%)	Methanol (%)	Eisessig (%)	TFA (%)
A	80			15		5	
B	85			14.5		0.5	
C	95			5		5	
D	80		15			5	
E	85		14			1	
F	90		9			1	
G	95		4			1	
H		80		20			0.1
I		85		15			0.1
J		94		6			0.1

Tab. 2: Übersicht über die ausprobierten Fließmittelkombinationen.

Da mit der (*R,R*)-Whelk 01[®]-Säule keine Enantiomerentrennung erreicht werden konnte, wurde zu der im Umkehrphasenmodus zu betreibenden Chiralcel OD-R[®]-Säule (250 x 4.6 mm) gewechselt. Bei dem chiralen Selektor handelt es sich um ein auf Kieselgel (10 μ m) aufgebrachtetes Zellulosetris(3,5-dimethyl-

phenyl)carbamat, mit der Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen über den Carbamatstickstoff sowie von π,π -Wechselwirkungen [CHIRAL TECHNOLOGIES EUROPE, 2003]. Da die chirale Komponente *R*-konfiguriert ist, werden *R*-konfigurierte Verbindungen stärker zurückgehalten, weisen also längere Retentionszeiten auf. Als mobile Phase für die Chiralcel OD-R[®] eignet sich eine Kombination von einem KH₂PO₄-Puffer in einer Konzentration von 50 - 100 mM mit einem organischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder Acetonitril [CHIRAL TECHNOLOGIES EUROPE, 2003]. Gestartet wurde mit einem Fließmittel der Zusammensetzung Ethanol (40 %) und einem KH₂PO₄-Puffer (60 %; 100 mM), einem Probeninjektionsvolumen von 10 μ l bei einer Probenkonzentration von 100 μ M sowie einer Flussrate von 1.0 ml pro Minute. Um den Injektionspeak verschwindend gering zu halten, wurde zur Verdünnung der Proben Fließmittel verwendet.

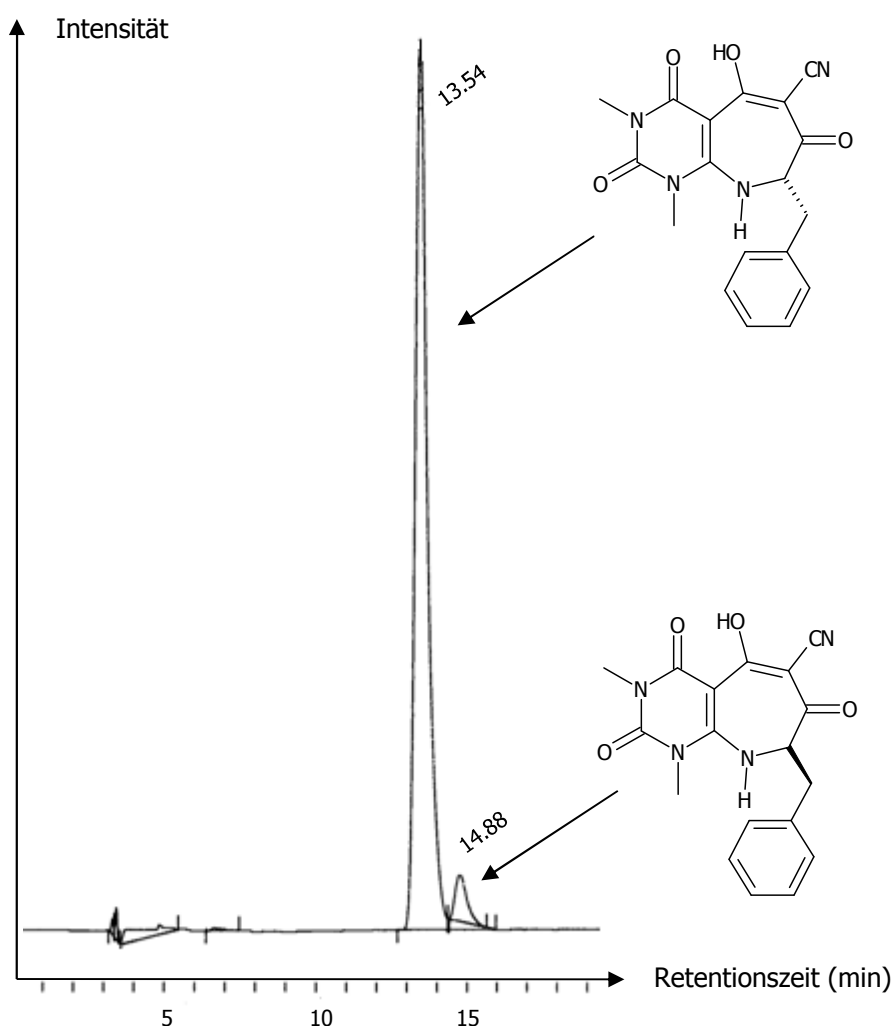


Abb. 73: Chromatogramm des *S*-Enantiomers 42d.

Durch eine Verringerung der Flussrate auf 0.6 ml pro Minute sowie einem Wechsel von Ethanol zu Acetonitril konnte eine Verbesserung der Enantiomerentrennung

erreicht werden. Abbildung 72 zeigt das erhaltene Chromatogramm von **42d**. Man erkennt, nachdem die beiden Peakflächen zueinander ins Verhältnis gesetzt worden sind, einen 97 %-igen Anteil an *S*-Enantiomer sowie einen 3 %-igen Anteil *R*-Enantiomer, dessen Identifizierung durch eine separate Injektion anhand der Retentionszeit möglich war. Bei simultaner Injektion beider Enantiomere erhielt man lediglich zwei Signale, so dass Verunreinigungen oder Zersetzungsprodukte auszuschließen sind. Das *R*-Enantiomer wechselwirkt, wie erwartet, länger mit der Säule und wird erst nach 14.88 Minuten eluiert, das *S*-Enantiomer nach 13.54 Minuten. Die neu gefundene Methode wurde insgesamt dreimal wiederholt, wobei sich die Retentionszeiten sehr gut reproduzieren ließen. Die Basislinientrennung konnte gemäß der zur Verfügung stehenden Materialien und Geräte nicht weiter optimiert werden. Sie ist aber ausreichend, um die Bestimmung der Enantiomerenreinheit mittels dieser Methode durchzuführen und eine Aussage über das Maß der Reinheit und somit den Syntheseverlauf zu treffen. Die Tabelle 3 fasst die neu entwickelte HPLC-Methode zur Trennung des *R*- und *S*-Enantiomeres mit den erhaltenen Retentionszeiten zusammen.

Proben (100 µM)	Flussrate (ml/min)	Fließmittel K ₂ HPO ₄ -Puffer (pH 2)/Acetonitril	Retentionszeit (min)
<i>S</i> -Enantiomer	0.6	60/40	13.54
<i>R</i> -Enantiomer	0.6	60/40	14.88

Tab. 3: Neu entwickelte HPLC-Methode zur Trennung der *S*- und *R*-Enantiomere.

4.2 Zusammenfassung und Diskussion

Da sich mithilfe des Polarimeters für die *S*-konfigurierte Verbindung **42d** eine optische Aktivität feststellen ließ, wurde eine HPLC-Methode zur genaueren Bestimmung der Enantiomerenreinheit entwickelt. Zunächst wurde die Enantiomerenreinheit der für die Synthese verwendeten *R*- bzw. *S*-Phenylalanin-methylester bestimmt. Diese erwiesen sich im Rahmen der Nachweisgrenze als enantiomerenrein.

Um bei der chromatographischen Untersuchung von **42d** zeigen zu können, dass es sich bei einem eventuell auftretenden zweiten Peak um das *R*-Enantiomer handelt, galt es zunächst dieses anhand der für das *S*-Enantiomer entwickelten Vorschriften zu synthetisieren.

Durch vielseitige Methodenvariation gelang es, die geeigneten Bedingungen zur Trennung der Enantiomere zu finden.

Die Auswertung der Chromatogramme führte reproduzierbar zur Ermittlung eines

Enantiomerenüberschusses von 97 %. Demnach verläuft die Synthese nahezu enantiokonservativ. Zu nur 3 % tritt eine Inversion der Konfiguration auf.

Da die Verbindungen **42a**, **42b** und **42c** analog der Synthesesequenz zur Darstellung von **42d** erhalten wurden, kann auch für diese Substanzen ein Enantiomerenüberschuss von 97 % angenommen werden.

Abschließend lässt sich feststellen, dass es im Rahmen dieser Arbeit gelungen ist, eine nahezu enantiokonservative Synthesesequenz zu entwickeln, die zu neuartigen Pyrimido[4,5-*b*]azepinen führt.

5 SPEKTROSKOPIE

5.1 Spektroskopische Methoden

Zur Strukturaufklärung und –analytik wird sich in dieser Arbeit folgender Verfahren bedient:

1. NMR-Spektroskopie
2. Massenspektrometrie (Eletronenstoßionisation sowie Elektrosprayionisation)
3. Infrarotspektroskopie
4. Elementaranalyse
5. Röntgenstrukturanalyse

Neben der eindimensionalen NMR-Spektroskopie finden in dieser Arbeit vielfach auch zweidimensionale NMR-Experimente Anwendung. Zum einen lassen sich dadurch Zuordnungsprobleme bei Substanzen mit sehr vielen quartären, aber wenig wasserstofftragenden Kohlenstoffen lösen, und zum anderen können nach einem erwarteten bzw. unerwarteten Syntheseverlauf resultierende Strukturen bestätigt bzw. aufgeklärt werden.

Man unterscheidet bei den zweidimensionalen Verfahren u. a. die heteronuklear (C, H)-korrelierte und die homonuklear (H, H)-korrelierte NMR-Spetroskopie. Im Folgenden werden die in dieser Arbeit verwendeten zweidimensionalen NMR-Experimente kurz erläutert und deren Anwendung an ausgewählten Beispielen gezeigt.

Die Messfrequenz für ^1H -Kerne beträgt bei allen durchgeführten NMR-Experimenten 300.13 MHz, die für ^{13}C -Kerne 75.47 MHz.

5.1.1 ^{13}C , ^1H -Correlated Spectroscopy (^{13}C , ^1H -COSY)

Bei dem ^{13}C , ^1H -COSY-NMR-Experiment handelt es sich um ein heteronukleares Verfahren, das ^{13}C -Resonanzen detektiert. Da die Messbedingungen so gewählt werden, dass nur 1J -Kopplungen zwischen ^{13}C - und ^1H -Atomen zu sehen sind, ist dieses Verfahren unerlässlich für die Zuordnung von direkt verbundenen ^{13}C - und ^1H -Atomen. Im Konturdiagramm werden die chemischen Verschiebungen des ^{13}C -NMR-Spektrum mit denen des ^1H -NMR-Spektrums korreliert. Bei den hier untersuchten Spektren befindet sich das ^1H -Spetrum am oberen und das ^{13}C -NMR-Spektrum am linken Rand des Diagramms. Die durch Hilfslinien verbundenen Korrelationspeaks zeigen an, welche Protonen bzw. welches Proton mit welchem ^{13}C -Kohlenstoff skalar koppelt. Mit dem ^{13}C , ^1H -COSY lassen sich dementsprechend

keine quartären Kohlenstoffe zu ordnen.

5.1.2 ^1H , ^{13}C -Heteronuclear Single Quantum Correlation (^1H , ^{13}C -HSQC)

Bei dem ^1H , ^{13}C -Heteronuclear Single Quantum Correlation-NMR-Experiment (^{13}C , ^1H -COSY) werden im Kanal der empfindlichen ^1H -Kerne Kohärenzen erzeugt, die auf den unempfindlichen ^{13}C -Kern übertragen werden, dessen Resonanzen man dann misst. Bei dieser Aufnahmetechnik handelt es sich daher u. a. um ein langwieriges Verfahren. Diesen Nachteil vermeidet man mit inversen Experimenten, wie der ^1H , ^{13}C -Heteronuclear Single Quantum Correlation (^1H , ^{13}C -HSQC)-Technik. Hier werden Kohärenzen im Kanal der unempfindlichen ^{13}C -Kerne erzeugt, die dann auf den empfindlichen ^1H -Kern übertragen werden, dessen Resonanzen man misst. In einem Konturdiagramm werden wie beim ^{13}C , ^1H -COSY-NMR-Experiment die chemischen Verschiebungen des ^{13}C -NMR-Spektrum mit denen des ^1H -NMR-Spektrums korreliert. Desweiteren entsprechen die zu entnehmenden Aussagen sowie die Auswertung der Spektren denen des ^{13}C , ^1H -COSY-NMR-Experiments.

5.1.3 ^1H , ^{13}C -Heteronuclear Multiple Bond Correlation (^1H , ^{13}C -HMBC)

Bei der ^1H , ^{13}C -Heteronuclear Multiple Bond Correlation (^1H , ^{13}C -HMBC) handelt es sich auch um ein inverses Experiment, bei dem die ^1H -Resonanzen gemessen werden. Die Messbedingungen werden so gewählt, dass Korrelationen über mehrere Bindungen sichtbar gemacht werden können. Im Konturdiagramm der hier untersuchten Spektren befindet sich das ^1H -NMR-Spektrum am oberen und das ^{13}C -NMR-Spektrum am linken Rand des Diagramms. Die direkten Kopplungen ($^1J_{\text{C,H}}$) sind wie im ^1H , ^{13}C -HSQC-NMR-Experiment sichtbar, jedoch zeigen sie eine entsprechende Aufspaltung, da ohne ^{13}C -Entkopplung gemessen wird. Zusätzlich können durch Kreuzsignale auch $^2J_{\text{C,H}}$, $^3J_{\text{C,H}}$ und $^4J_{\text{C,H}}$ -Fernkopplungen unter Einbezug quartärer Kohlenstoffe sichtbar gemacht werden.

5.1.4 ^{13}C , ^1H -Correlation via Long Range Coupling (^{13}C , ^1H -COLOC)

Bei der ^{13}C , ^1H -Correlation via Long Range Coupling (^{13}C , ^1H -COLOC) handelt es um den Vorgänger des HMBC-NMR-Experiments, da es sich nicht um ein inverses Verfahren handelt, sondern wie beim ^{13}C , ^1H -COSY-NMR-Experiment ^{13}C -Resonanzen gemessen werden, wodurch sich die gleichen Nachteile ergeben. Die Auswertung

erfolgt analog dem HMBC-NMR-Experiment und es können dieselben Informationen gewonnen werden. Die Lokalisation quartärer Kohlenstoffe wird aufgrund von sichtbaren Fernkopplungen ermöglicht.

5.1.5 ^1H , ^1H -Long Range Correlated Spectroscopy (^1H , ^1H -LR-COSY)

Die ^1H , ^1H -Long Range Correlated Spectroscopy (^1H , ^1H -LR-COSY) korreliert homonukleare Kerne. Im ^1H , ^1H -COSY-NMR-Spektrum sind auf beiden Achsen des Konturdiagramms die chemischen Verschiebungen der Protonen aufgetragen. Die Messbedingungen werden so verändert, dass $^2J_{\text{H,H}}$, $^3J_{\text{H,H}}$, $^4J_{\text{H,H}}$, $^5J_{\text{H,H}}$ und sogar $^6J_{\text{H,H}}$ -Kopplungen sichtbar werden. Man sollte jedoch nicht auf ein COSY-NMR-Experiment verzichten, da beim ^1H , ^1H -LR-COSY Kreuzpeaks für große Kopplungen verloren gehen können [HESSE ET AL., 2005].

5.1.6 ^1H , ^1H -Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (^1H , ^1H -NOESY)

Neben dem Magnetisierungstransfer zwischen skalar gekoppelten Kernen, den man sich u. a. bei ^{13}C , ^1H -COSY-, ^1H , ^{13}C -HSQC-, ^1H , ^{13}C -HMBC-, ^{13}C , ^1H -COLOC- und ^1H , ^1H -LR-COSY-NMR-Experimenten zu Nutze macht, gibt es auch einen Magnetisierungstransfer über Dipol-Dipol-Wechselwirkungen durch den Raum, bis zu einem Abstand von 4 Å [SILVERSTEIN UND WEBSTER, 2005]. Diese Art des Magnetisierungstransfers bezeichnet man auch als Kern-Overhauser-Effekt. Beim ^1H , ^1H -NOESY-NMR-Experiment wird dieses Phänomen ausgenutzt. Vorteilhaft ist die Aufnahme eines NOESY-NMR-Spektrums, wenn Beziehungen zwischen Protonen vermutet werden, die zwar über viele Bindungen voneinander getrennt (keine Signale im ^1H , ^1H -LR-COSY-NMR-Spektrum), aber sich räumlich sehr nahe sind.

Die Messung eines NOESY-NMR-Spektrums nimmt im Vergleich zu den oben erwähnten zweidimensionalen Techniken relativ viel Zeit in Anspruch, ist aber ein sehr wichtiges Verfahren, um schwierige Konstitutionen zu ermitteln.

5.2 Strukturaufklärung von 2-Cyano-3-(*N*-methyl)aminozimtsäure-(*N*-methyl)amid (**12**)

Die Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyluracil **1** mit Hydroxylaminhydrochlorid in Natriummethanolatlösung führte nicht zu dem erwarteten Ketoxim, sondern zu 2-Cyano-3-(*N*-methyl)aminozimtsäure-(*N*-methyl)amid **12**, dessen Entstehung sich als unabhängig von Hydroxylaminhydrochlorid erwies. Eine umfangreiche

spektroskopische Analytik sollte zur Strukturaufklärung führen.

5.2.1 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Abbildung 74 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3) der Verbindung **12**. Man erkennt bei einer chemischen Verschiebung von 2.75 ppm sowie bei 2.85 ppm jeweils ein Dublett mit einem Integral von drei. Die Methylprotonen des Stickstoffs in Position 1 sowie die des Stickstoffs in Position 3 des 1,3-Dimethyluracilrests erscheinen erfahrungsgemäß als Singulett im tieferen Feld über 3 ppm, so dass sowohl die Aufspaltung zum Dublett als auch die chemische Verschiebung zum höheren Feld auf eine Ringöffnung unter Verlust der Ureid-Teilstruktur hinweist. Beide Stickstoffe tragen neben der Methylgruppe jetzt ein zusätzliches Proton, so dass sich das Dublett nach Zugabe von deuteriertem Wasser jeweils zu einem Singulett vereinfacht.

Der Phenylrest ist in dem Molekül erhalten geblieben, da sich im Bereich von 7 ppm bis 7.5 ppm fünf aromatische Protonen befinden.

Zudem findet sich zum einen bei 5.95 ppm und zum anderen bei 10.62 ppm ein breites Singulett, welche beide nach D_2O -Zugabe verschwinden, weshalb es sich um azide Protonen handeln muss. Bei Vorliegen des Ketoxims müssten auch zwei austauschbare Signale zu sehen sein, aber mit einem Integral von 2 bei ca. 9 ppm für die Aminogruppe und einem bei 11 bis 12 ppm für die OH-Funktion des Ketoxims.

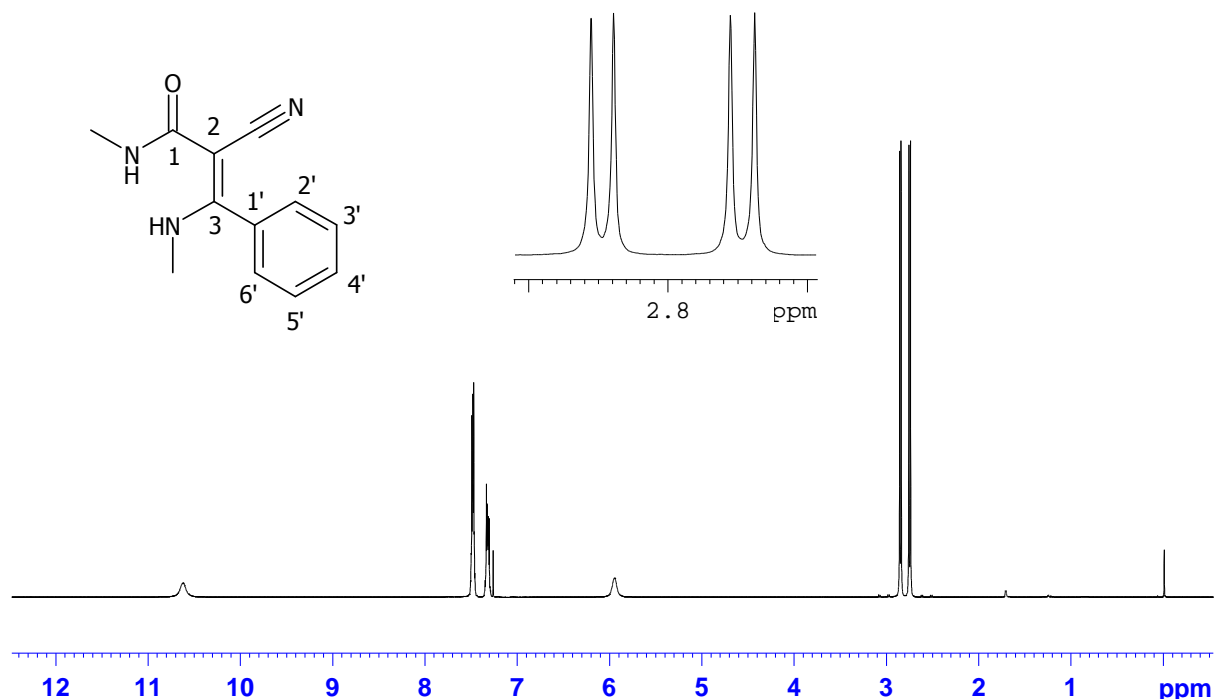


Abb. 74: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **12** in CDCl_3 .

Da sich **12** jedoch unabhängig von Hydroxylaminhydrochlorid bildet, kann es sich nur

um Protonen aus dem Lösungsmittel oder aus **1** selber handeln, die sich an den zuvor in den Positionen 1 und 3 lokalisierten Stickstoffen zusätzlich zu den Methylgruppen befinden. Alle diese Befunde sprechen für **12**. Um sehen zu können, ob u. a. die Carbonylkohlenstoffe der Ureidstruktur im 1,3-Dimethyluracil erhalten geblieben sind, wurde ein ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen (Abb. 75). Für den Kohlenstoff in Position 2 wird eine chemische Verschiebung von ca. 150 ppm und für den Kohlenstoff in Position 4 eine von ca. 162 ppm erwartet.

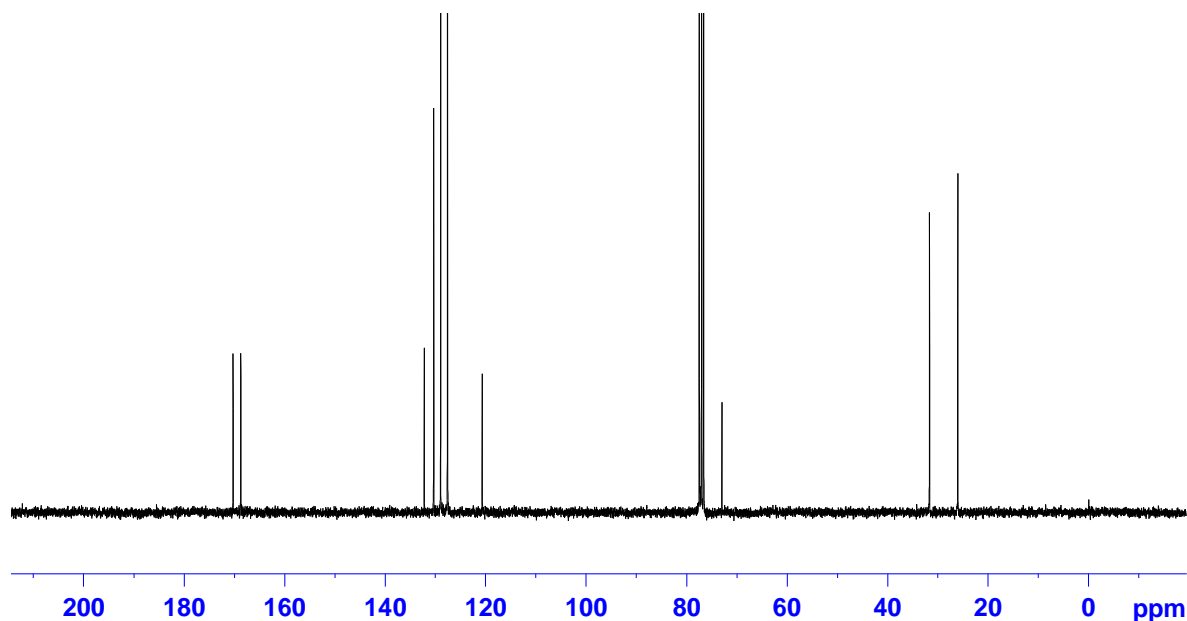


Abb. 75: ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **12** in CDCl_3 .

Das ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **12** in CDCl_3 jedoch lässt diese Signale vermissen. Stattdessen tauchen im tiefen Feld zwei Kohlenstoffe bei 168.70 ppm und 170.24 ppm auf. Dieser Befund belegt erneut die Annahme, dass der Uracilteil gespalten wurde. Auffällig im ^{13}C -NMR-Spektrum ist zudem der Peak bei 120.64 ppm. Es könnte sich um eine in ein konjugiertes System eingebundene Cyanogruppe handeln. Dieser Verdacht wurde mittels IR-Spektroskopie (Abb. 76) bestätigt. Man findet eine starke Bande bei $\tilde{\nu} = 2196 \text{ cm}^{-1}$.

Desweiteren zeigt das ^{13}C -NMR-Spektrum die aromatischen Kohlenstoffe im Bereich von 127 bis 133 ppm, sowie die beiden Methylgruppen und ein weiteres Signal bei 72.92 ppm, welches für einen sp^2 -hybridisierten Kohlenstoff im stärker abgeschirmten Feld sprechen würde.

Anhand der gewählten Reaktionsbedingungen und der aus einer vorangegangenen Arbeit [BISCHOFF, 2006] gewonnenen Erkenntnis, dass es in einer Natriummethanolatlösung bei einigen Stunden in der Siedehitze zur Ringöffnung des 1,3-Dimethylpyrimidin-2,4-dions durch Angriff des Nukleophils am Kohlenstoff in Position 2 kommen kann, wurde der in Abbildung 74 gezeigte Strukturvorschlag für

die Verbindung 12 gemacht. Zur weiteren Strukturaufklärung bzw. zur –bestätigung wurden zweidimensionale NMR-Spektren aufgenommen.

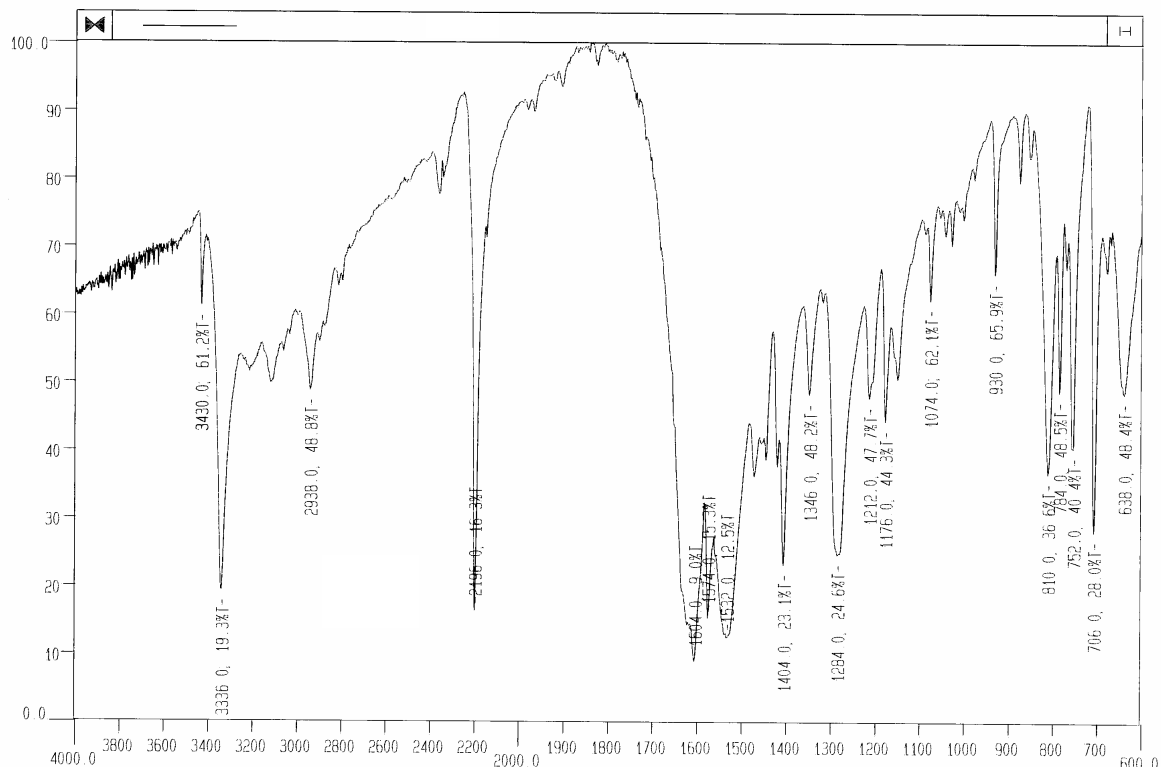


Abb. 76: IR-Spektrum der Verbindung 12 (KBr-Pressling).

5.2.2 ^1H , ^{13}C -HSQC-NMR-Spektroskopie

Abbildung 77 zeigt das ^1H , ^{13}C -HSQC-NMR-Spektrum, welches der Zuordnung der wasserstofftragenden Kohlenstoffe dient.

Wichtig ist zu sehen, ob die Reihenfolge der Signale des ^1H -NMR-Spektrums der des ^{13}C -NMR-Spektrums entspricht. Die Reihenfolge der Methylgruppen (siehe oberer Ausschnitt der Abb. 77) kehrt sich im ^{13}C -NMR-Spektrum um, im Edukt ist dies nicht der Fall. Auch diese Erkenntnis spricht für die Ringöffnung. Um eine Zuordnung der quartären Kohlenstoffe vornehmen zu können, wurde ein ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Spektrum aufgenommen.

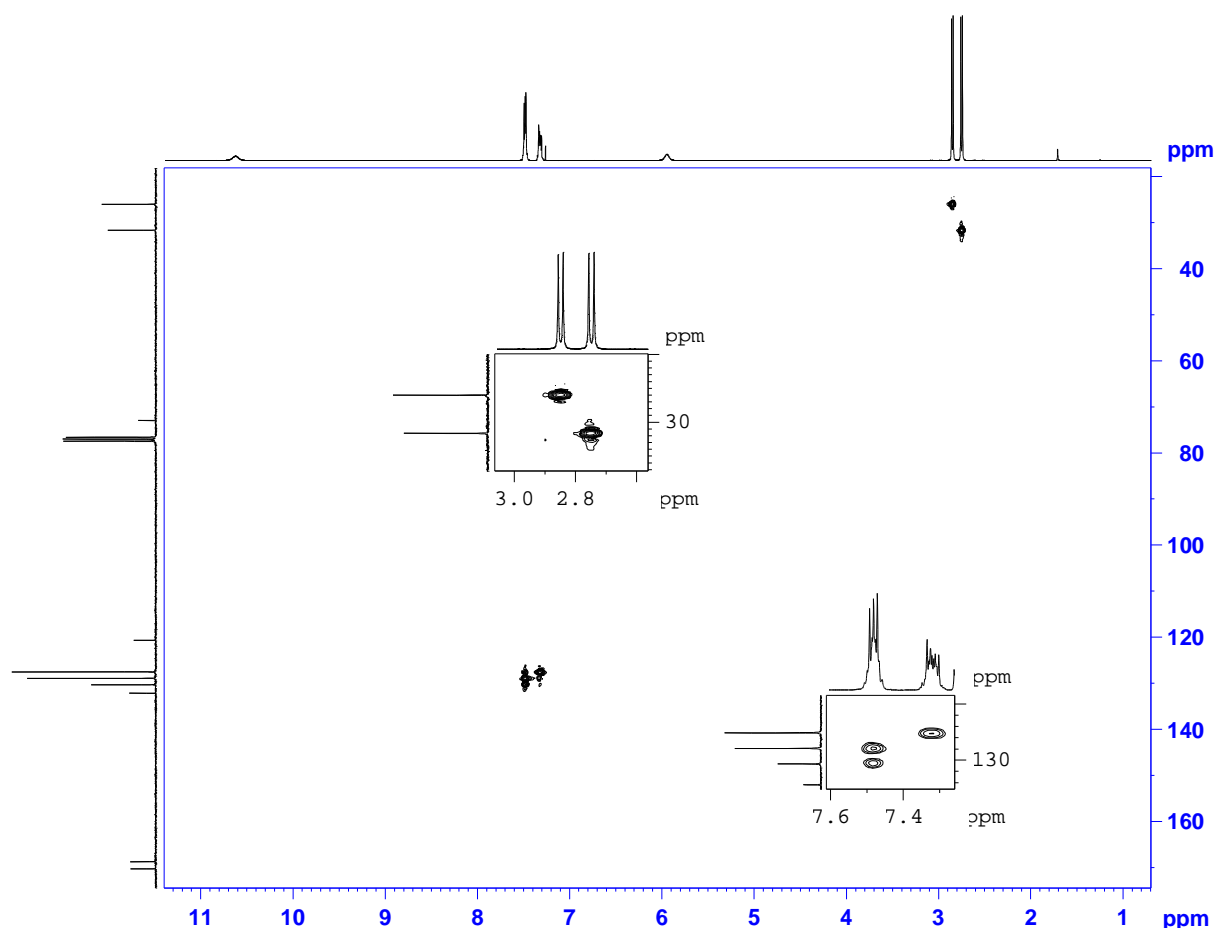


Abb. 77: ^1H , ^{13}C -HSQC-NMR-Spektrum von Verbindung **12** in CDCl_3 .

5.2.3 ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Spektroskopie

Abbildung 78 zeigt das ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Spektrum der Verbindung **12**. Der Ausschnitt unten rechts im Spektrum zeigt zum einen eine skalare Kopplung des Kohlenstoffs bei 170.34 ppm mit den Methylprotonen bei 2.75 ppm und zum anderen eine skalare Kopplung des Kohlenstoffs bei 168.70 ppm mit den Methylprotonen bei 2.85 ppm. Desweiteren koppelt der ^{13}C -Kohlenstoff bei 170.34 ppm mit den aromatischen Protonen in 2'- sowie 6'-Position bei 7.33 ppm, wobei es sich nur um eine 3J -Kopplung handeln kann, da dem aromatischen quartären sp^2 -Kohlenstoff in Position 1' anhand eines DEPT135-NMR-Spektrums eine chemische Verschiebung von 132.18 ppm zuzuordnen ist. Mit Hilfe des ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Experiments können die aromatischen Protonen ihren zugehörigen Kohlenstoffen zugewiesen werden.

Tabelle 4 gibt eine Zusammenfassung der bisher erhaltenen Ergebnisse wieder.

Ein sich anschließendes ^1H , ^1H -NOESY-NMR-Experiment soll helfen, die Struktur weiter aufklären zu können.

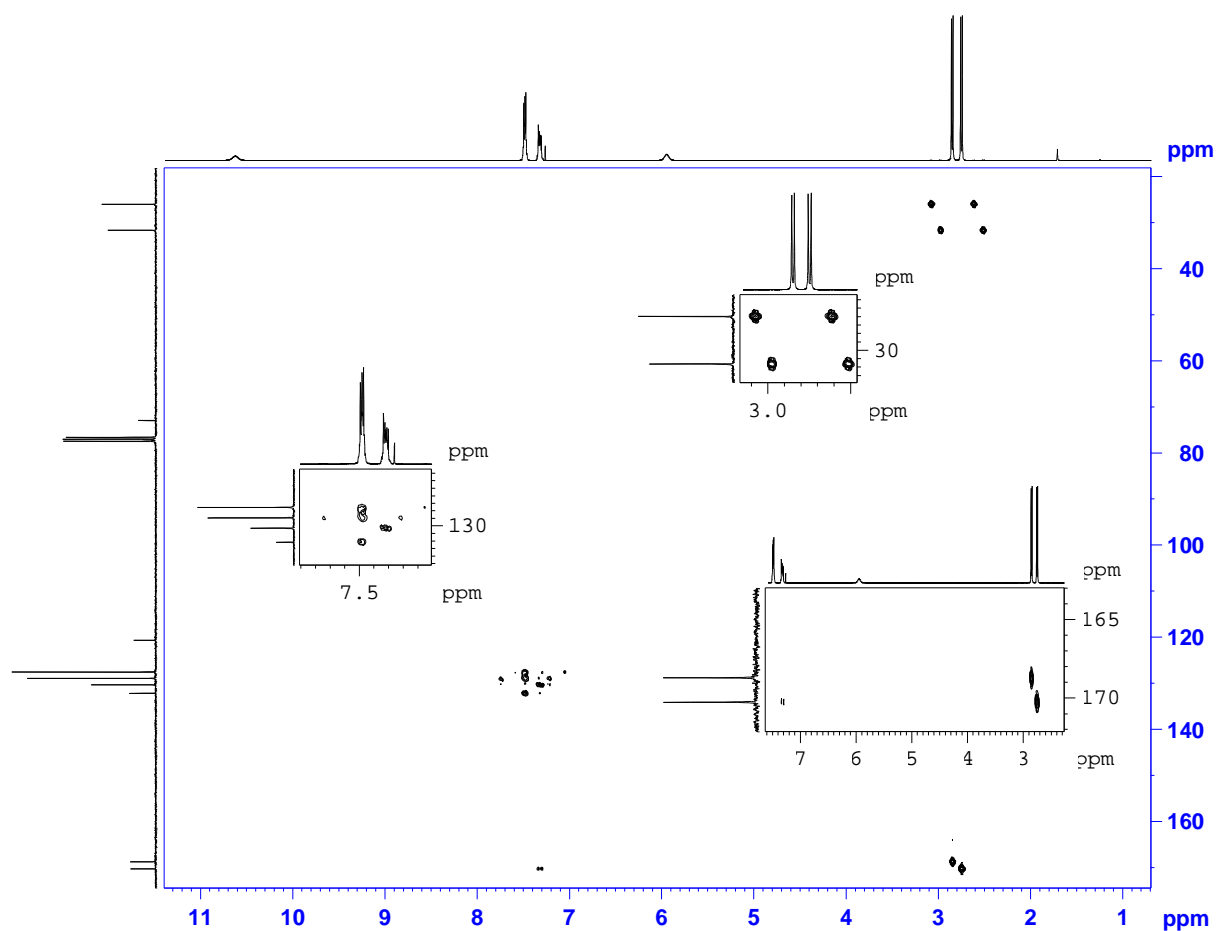


Abb. 78: ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Spektrum von Verbindung 12 in CDCl_3 .

Chemische Verschiebung der C-Atome [ppm]	$^1J_{\text{C,H}}$ -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]		$^2J_{\text{C,H}}$ -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]	$^3J_{\text{C,H}}$ -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]	Zuordnung
	aus ^1H , ^{13}C -HMBC	aus ^1H , ^{13}C -HSQC			
26.00	2.85	2.85	-	-	$\text{H}_3\text{C-NHCO}$
31.62	2.75	2.75	-	-	HNCH_3
72.92	-	-	-	-	C-2
120.64	-	-	-	-	CN
127.54	-	7.33	7.49	7.49	C-2', C-6'
128.93	-	7.49	7.49	-	C-3', C-5'
130.31	-	7.49	-	7.33	C-4'
132.18	-	-	-	-	C-1'
168.70	-	-	5.95	2.85;	C-1
170.24	-	-	-	2.75; 7.33	C-2'

Tab. 4: Zusammenfassung der der detektierten Kreuzsignale aus dem ^1H , ^{13}C -HSQC- und dem ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Spektrum.

5.2.4 ^1H , ^1H -NOESY-NMR-Spektroskopie

Das ^1H , ^1H -NOESY-NMR-Experiment, auf dessen Abbildung verzichtet wird, soll Aufschluss über die räumliche Nähe von Protonen geben. Wichtig ist dabei zu wissen, dass Kreuzsignale im Konturdiagramm eine räumliche Nähe bis zu 4 Å beweisen. Fehlende Signale lassen aber keinen Umkehrschluss zu.

Aus dem erhaltenen NMR-Spektrum lässt sich entnehmen, dass die Protonen der Methylgruppe bei 2.75 ppm sich in Nachbarschaft zu dem Aromaten befinden. Desweiteren gehört das azide Proton bei 5.95 ppm zu dem Stickstoff mit den Methylprotonen bei 2.85 ppm und das azide Proton bei 10.62 ppm zu dem Stickstoff mit den Methylgruppenprotonen bei 2.75 ppm.

5.2.5 Massenspektrometrie

Das ESI-Massenspektrum weist eine Masse von 216 g/mol aus (Abb. 79). Das bedeutet eine Massenabnahme von 43 g/mol in Bezug auf das Edukt mit einer Masse von 259 g/mol. Demnach kann formal nicht nur eine Uracilringöffnung unter Verlust von CO aufgetreten sein. Es muss sich um einen komplizierteren Reaktionsablauf handeln, was für **12** spricht. Da die Molekülmasse ungerade ist, muss nach der Stickstoffregel eine ungerade Anzahl an Stickstoffen in **12** vorkommen. Diese Bedingung wird von der postulierten Struktur für **12** erfüllt. Weiterhin passt das mithilfe der EI-Massenspektrometrie erhaltene Fragmentierungsmuster auf **12**, besonders markant sind der Phenylrest sowie ein Amidfragment mit dem *N*-Methylrest. Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über die im EI-Massenspektrum gefundenen Fragmente.

Aus diesen mittels NMR-Spektroskopie, aber auch aus der Massenspektrometrie und der IR-Spektroskopie gewonnenen Erkenntnissen sowie unter Berücksichtigung der Reaktionsbedingungen wurde die Struktur der Verbindung **12** nachgewiesen und mittels Elementaranalyse in ihrer Zusammensetzung bestätigt.

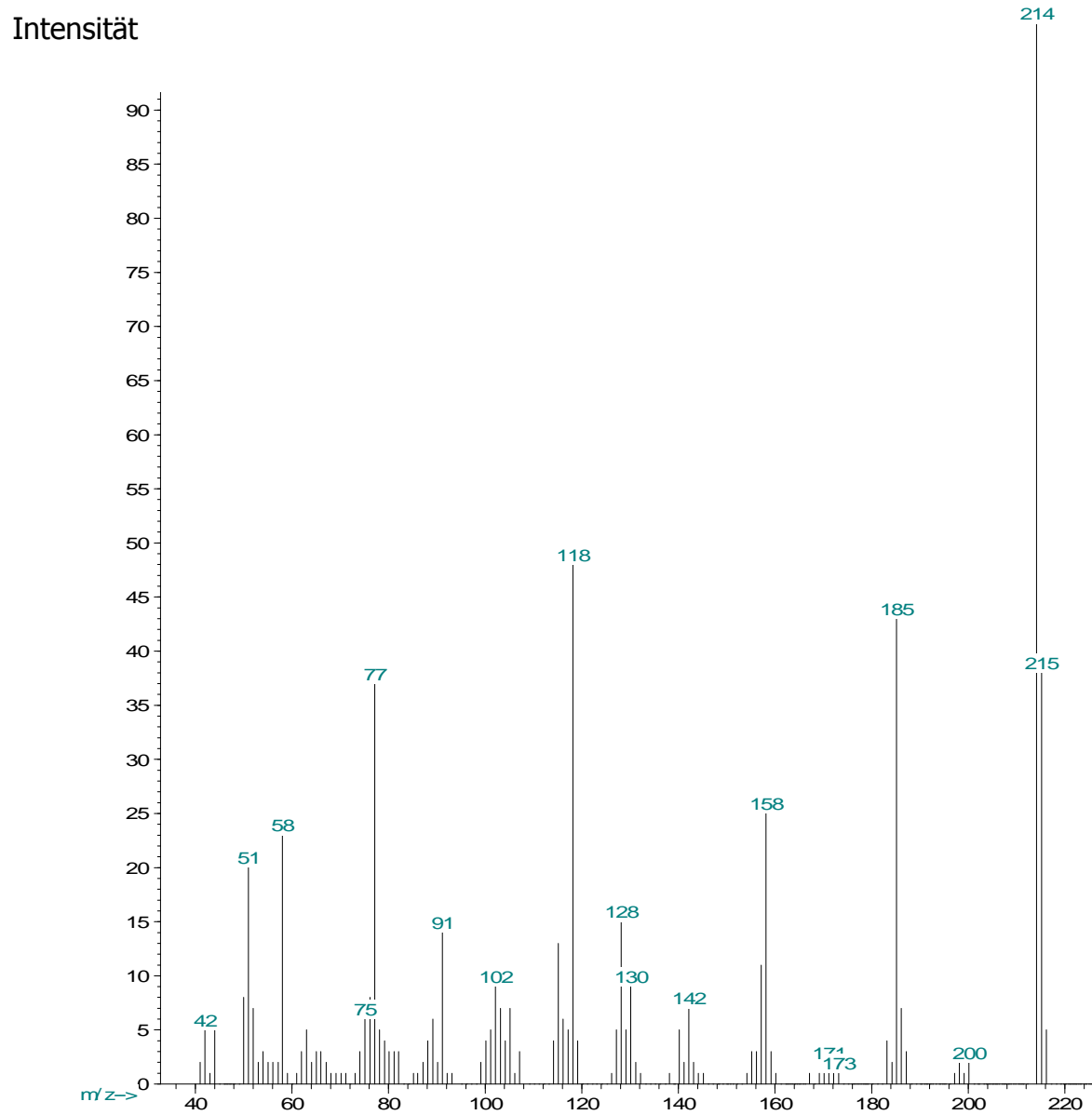
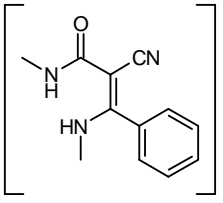
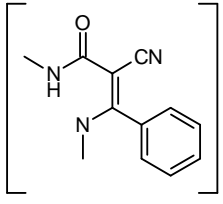
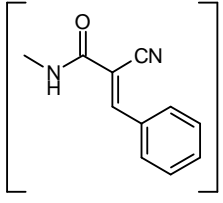
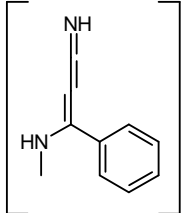
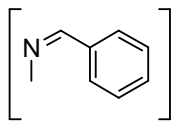
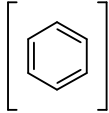
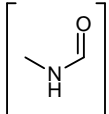
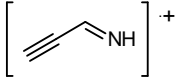


Abb. 79: EI-Massenspektrum der Verbindung 12.

m/z (Intensität)	Fragment
215 (38) (Molpeak)	
214 (100) (Basispeak)	
185 (42)	
158 (25) (nach McLafferty Umlagerung)	
118 (47)	
77 (36)	
58 (22)	
51 (19)	

Tab. 5: Fragmente von 12 aus der EI-Massenspektrometrie.

5.2.6 Röntgenstrukturanalyse

Um die aus den Ergebnissen der Analytik gewonnene Struktur endgültig zu beweisen, wurde eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt.

Dazu eignen sich nur Einkristalle. Für die Untersuchung wurde ein monokliner Kristall mit einem Volumen von $0.3 \times 0.2 \times 0.2 \text{ mm}^3$ ausgewählt und mit monochromatischer Röntgenstrahlung der Wellenlänge von 0.71073 \AA bei 293 K bestrahlt. Mittels Auswertung des Beugungsmusters der Röntgenstrahlung am Kristallgitter bzw. der Elektronendichteverteilung konnte die in Abbildung 80 gezeigte kristalline Struktur von **12** im atomaren Bereich erhalten werden. Die Bindungslänge zwischen dem Kohlenstoff in Position 1 und dem in Position 2 beträgt 1.469 \AA , die zwischen dem Kohlenstoff in Position 2 und dem in Position 3 1.393 \AA . SMITH UND MARCH [2007] beschreiben für die Einfachbindung zwischen zwei sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffen eine Bindungslänge von 1.53 \AA und für die der Doppelbindung im Ethylen eine von 1.32 \AA , so dass die Kohlenstoffe in der Position 2 und 3 der Verbindung **12** durch eine Doppelbindung verbunden sein müssen. Somit kann die Struktur von **12** eindeutig belegt werden.

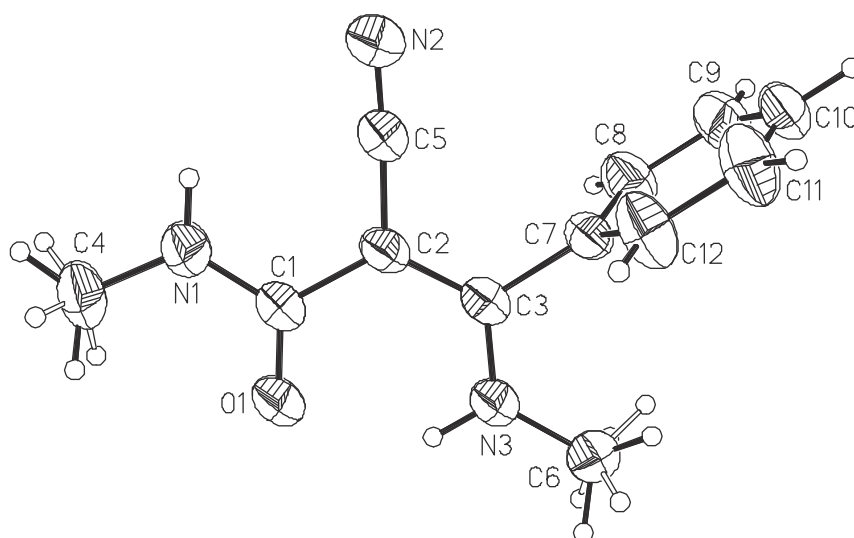


Abb. 80: Röntgenstruktur von **12**.

5.3 NMR-spektroskopische Untersuchungen der Verbindungen 40f, 41f sowie 42f

42f gehört zu der im Rahmen dieser Arbeit neu entwickelten Substanzklasse der Pyrimido[4,5-*b*]azepine. Zur Darstellung dieser Verbindungen wurde ein dreistufiger Syntheseweg ausgehend von 6-Chlor-1,3-dimethylbarbitursäure entwickelt (siehe Kapitel 3). Da es sich bei den eingesetzten Aminosäureestern, ausgenommen den Glycinethyl- und Sarkosinmethylester, um chirale Verbindungen handelt, werden die

Protonen benachbarter Methylengruppen aufgrund des Vorhandenseins eines chiralen Zentrums diastereotop. Daher ergeben sich hochinteressante Aufspaltungsmuster höherer Ordnung. Für die Syntheseriehe mit dem Naphthylmethylglycinethylester werden im Folgenden für **40f** und **41f**, die beiden Vorstufen für **42f**, diese Besonderheiten der Aufspaltung exemplarisch dargestellt. Bei **42f** handelt es sich um die Endverbindung, weshalb stellvertretend für die Substanzklasse der Pyrimido[4,5-*b*]azepine eine komplette Strukturaufklärung mittels NMR-Spektroskopie aufgezeigt wird.

5.3.1 ABX₃-System der diastereotopen Methylenprotonen von **40f**

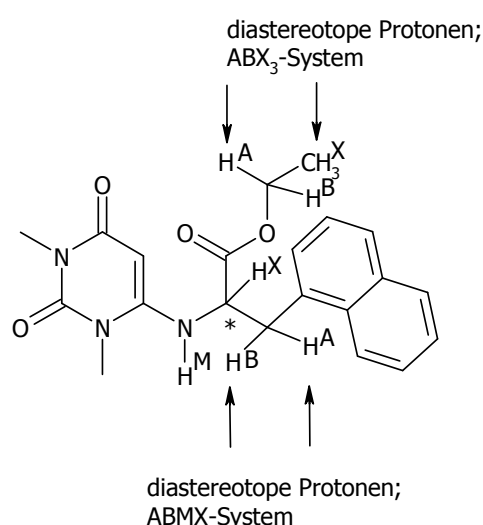


Abb. 81: Diastereotope Protonen sowie das zu erwartende Aufspaltungsmuster von **40f**.

In **40f** finden sich aufgrund des chiralen Zentrums diastereotope Protonen an den jeweiligen Methylengruppen. Abbildung 81 stellt diese sowie die zu erwartene Aufspaltung heraus.

Die Chiralität bedingt, dass die Protonen der gekennzeichneten Methylengruppen nicht mehr äquivalent sind, da sie magnetisch unterschiedlich abgeschirmt werden [FRIEBOLIN, 1999]. Für die dem asymmetrischen Zentrum direkt benachbarten diastereotopen Protonen (A und B), das NH-Proton (M) und das Methinproton (X) erkennt man im ¹H-NMR-Spektrum ein ABMX-System. Das Aufspaltungsmuster des AB-Teils befindet sich exemplarisch anhand von **42f** im Unterkapitel 5.3.3, der X-Teil von **40f** erscheint als Dublett vom Triplet; man sieht die ³J_{AX}- sowie die ³J_{BX}-Kopplung, wobei diese gleich der ³J_{XNH}-Kopplung ist. Der M-Teil, das NH-Proton, ergibt ein breites Singulett. Die Kopplung mit X kann hier aufgrund zu rascher Relaxation nicht mehr gut aufgelöst werden.

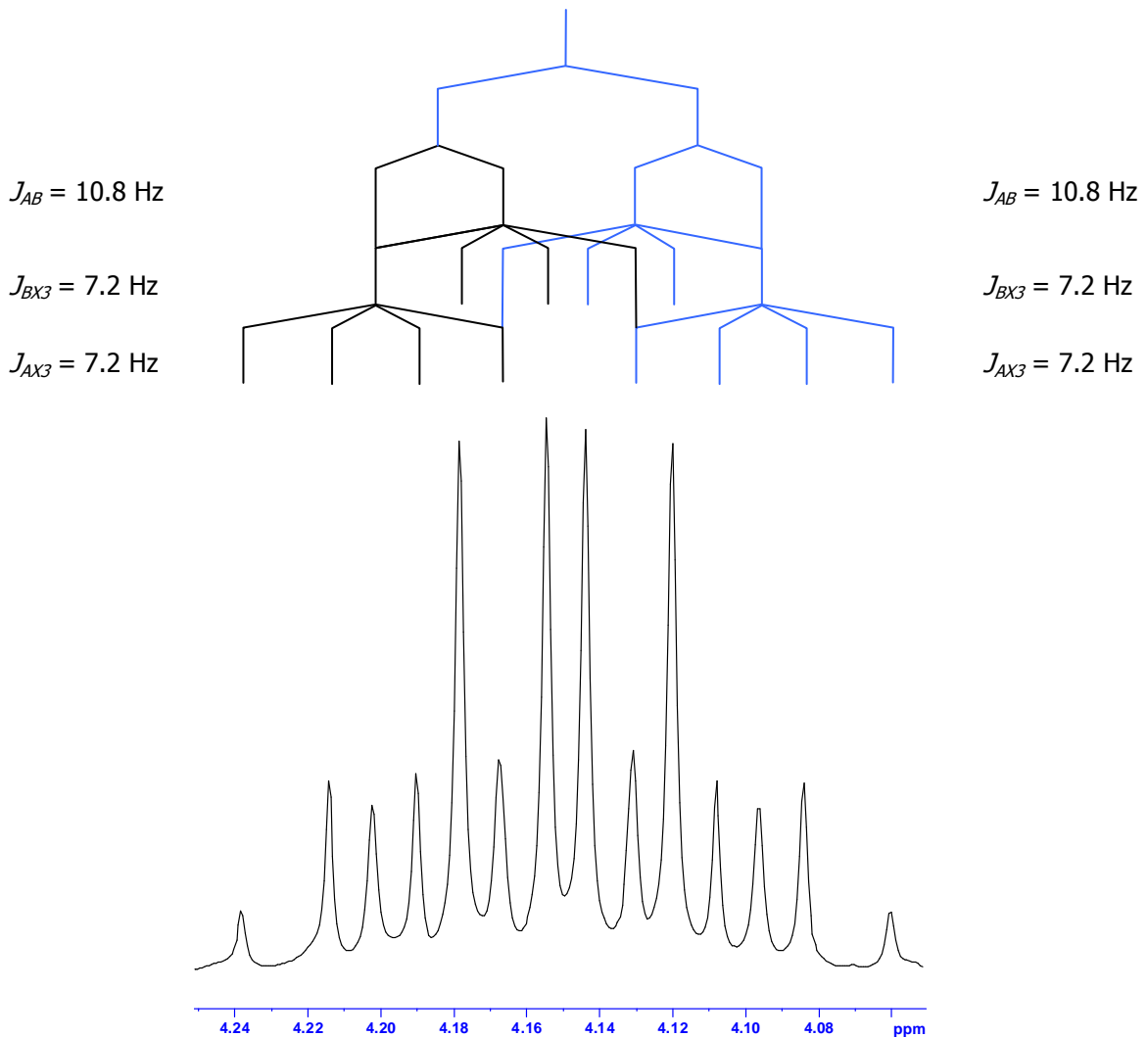


Abb. 82: AB-Teil des ABX₃-Systems von 40f.

Interessanterweise wirkt sich die Nähe des chiralen Zentrums auch auf die Methylengruppe des Ethylesters aus, so dass die beiden diastereotopen Protonen nicht mehr magnetisch äquivalent sind. Sie bilden ein AB-System.

Weil H^A und H^B zum einen miteinander koppeln und zum anderen auch mit den drei Protonen der Methylgruppe, spricht man insgesamt von einem ABX₃-System, welches im Gegensatz zu dem ABMX-System kein Spinsystem mit vier, sondern mit drei verschiedenen Kernen ist. In dem vorliegenden Fall erhält man ein symmetrisches Signal, da J_{AX} und J_{BX} identisch sind. Abbildung 83 zeigt den AB-Teil des ABX₃-Systems. Man erkennt jeweils für den A-Teil (schwarze Farbe) sowie für den B-Teil (blaue Farbe) ein Dublett, welches noch einmal in zwei Quartetts aufspaltet. Insgesamt werden für den AB-Teil demnach 16 Signale erwartet. In diesem Fall liegen zwei Signale übereinander, weshalb nur 14 Peaks zu erkennen sind. Die Analyse von Spektren höherer Ordnung erfolgt anhand des Lehrbuchs von Harald Günther „NMR-Spektroskopie“ [H. GÜNTHER, 1983].

Zunächst erfolgt die Ermittlung von z , dem Zentrum des AB-Teils. Dieses liegt in diesem Fall bei 4.15 ppm bzw. 1278 Hz. Anschließend werden der A- sowie der B-Teil gekennzeichnet, indem jedem Teil zwei Quartetts zu geordnet werden. Für J_{AX} und J_{BX} ergibt sich ein Wert von 7.2 Hz. Dann bestimmt man jeweils die Mitte der Signale und erhält somit die vier Linien des AB-Systems. J_{AB} beträgt 10.8 Hz. Zur weiteren Charakterisierung, d. h. zur rechnerischen Ermittlung der geometrischen Mitten des A- bzw. B-Teils [GÜNTHER, 1983], deren Wert in Hz der jeweiligen Resonanzfrequenz entspricht, wird desweiteren der C-Wert bestimmt.

$$2C = f^1 - f^3 = f^2 - f^4 = 1249.28 \text{ Hz} - 1227.56 \text{ Hz} = 21.72 \text{ Hz}$$

Daraus folgt: $C = 10.86 \text{ Hz}$

Für die relative chemische Verschiebung des AB-Systems gilt:

$$\nu_0\delta = \sqrt{4(C^2) - J_{AB}^2} = \sqrt{4(10.86^2) - 10.8^2} = 18.83 \text{ Hz} = 0.063 \text{ ppm}$$

Nun lässt sich die Mitte des A- bzw. B-Teilsspektrums errechnen:

$$\nu_b = z - \frac{1}{2}(\nu_0\delta) = 4.18 \text{ ppm} (1254.20 \text{ Hz})$$

$$\nu_a = z + \frac{1}{2}(\nu_0\delta) = 4.12 \text{ ppm} (1235.58 \text{ Hz})$$

Je kleiner $\nu_0\delta$ im Vergleich zur Kopplungskonstanten J_{AB} wird, umso größer werden die inneren Linien auf Kosten der äußeren, so dass die Erscheinungsformen der Spektren variieren. Weitere Signalformen eines ABX_3 -Systems finden sich bei der Verbindung **50** wider. Auch hier handelt es sich um die diastereotopen Methylenprotonen der Ethylesterfunktion (Abb. 83).

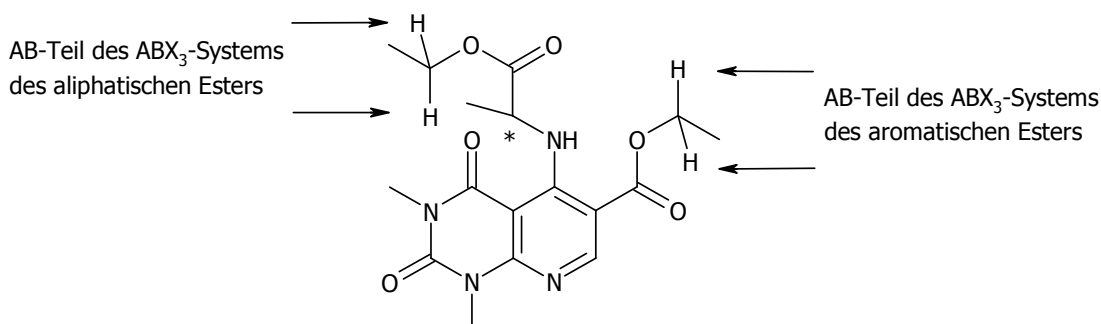


Abb. 83: Verbindung 50 mit gekennzeichneten AB-Teilen.

Der aromatische Ester befindet sich räumlich näher am chiralen Zentrum als der aliphatische Ester, welches sich in der Signalform widerspiegelt (Abb. 84).

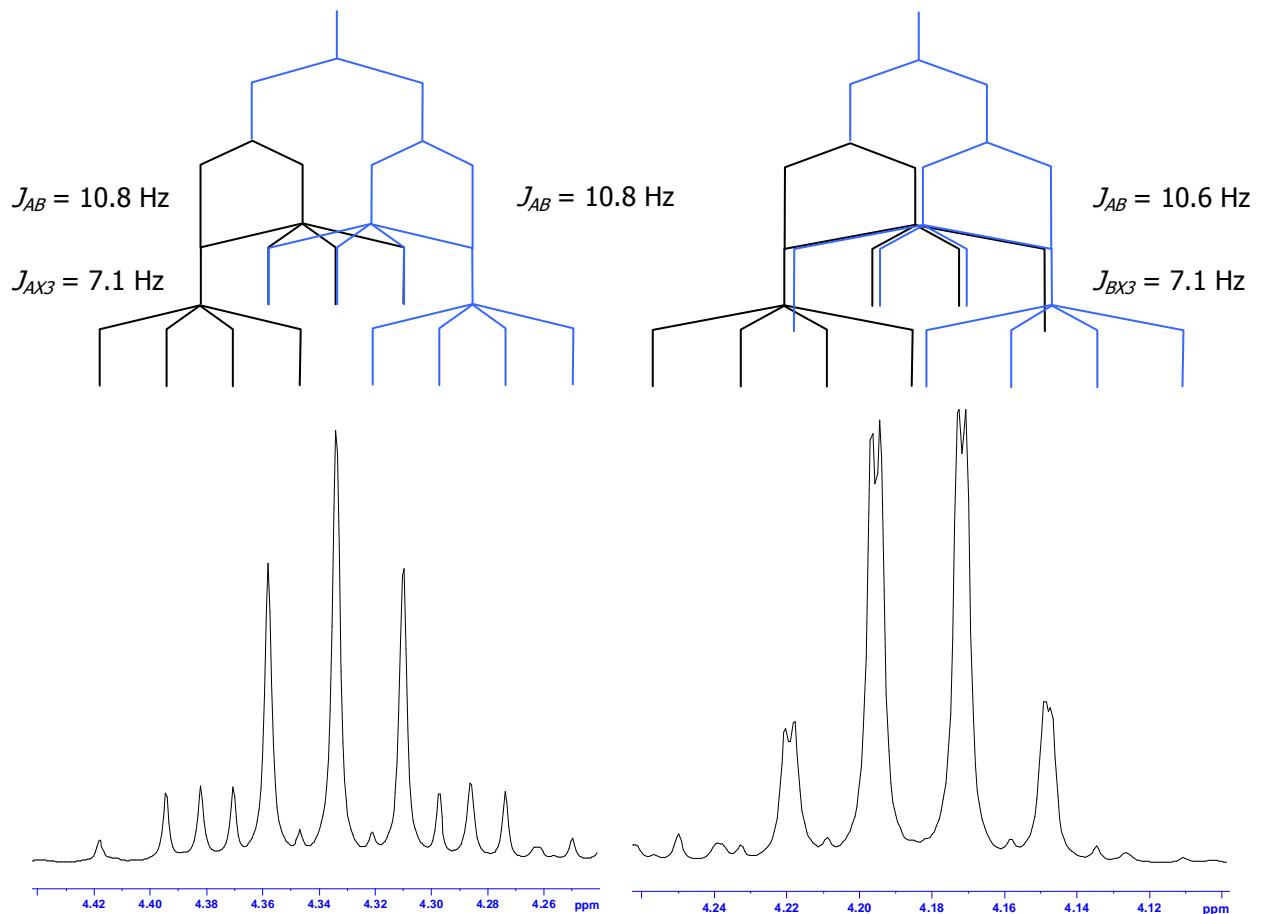


Abb. 84: Aufspaltungsmuster der AB-Teil der ABX_3 -Systeme der Verbindung 50 in Abhängigkeit von der Nähe zum chiralen Zentrum, wobei bei beiden Signalen jeweils $J_{AX3} = J_{BX3}$ ist, so dass sich auf die Angabe eines Wertes beschränkt wurde.

Das ABX_3 -System des aromatischen Esters tendiert schon zu einer Signalform erster Ordnung, d. h. dass die Protonen schon fast äquivalent sind.

Für das AB-System der Methylengruppe des aliphatischen Esters beträgt der z-Wert 4.19 ppm. Da es sich um ein symmetrisches Signal handelt errechnet sich für J_{AX3} und J_{BX3} jeweils ein Wert von 7.1 Hz, für J_{AB} ergeben sich 10.6 Hz. Aufgrund der Signalform beträgt $\nu_0\delta$ nur 4.06 Hz, der C-Wert 5.68 Hz und der A- sowie B-Teil liegen sehr dicht zusammen ($\nu_a = 4.20$ ppm, $\nu_b = 4.20$ ppm).

Für das ebenfalls symmetrische Signal der Protonen H^A und H^B der Methylengruppe der aromatischen Esterfunktion liegt das Zentrum bei 4.28 ppm. Für J_{AX3} und J_{BX3} ergibt sich ein Wert von 7.1 Hz, für J_{AB} einer von 10.8 Hz. Da die Protonen H^A und H^B der Methylengruppe des aromatischen Esters sich stärker unterscheiden als die der des aliphatischen Esters finden sich für $\nu_0\delta$ (18.49 Hz) und C (10.72 Hz) größere Werte. Auch liegen der A- ($\nu_a = 4.31$ ppm) und B-Teil ($\nu_a = 4.24$ ppm) weiter auseinander.

5.3.2 AB-System der zur Cyanogruppe α -ständigen diastereotopen Methylenprotonen von **41f**

Die Cyanacetylierung von **40f** führt zu **41f** mit zusätzlichen diastereotopen Protonen. Abbildung 85 kennzeichnet diese sowie die zu erwartenden Aufspaltungsmuster.

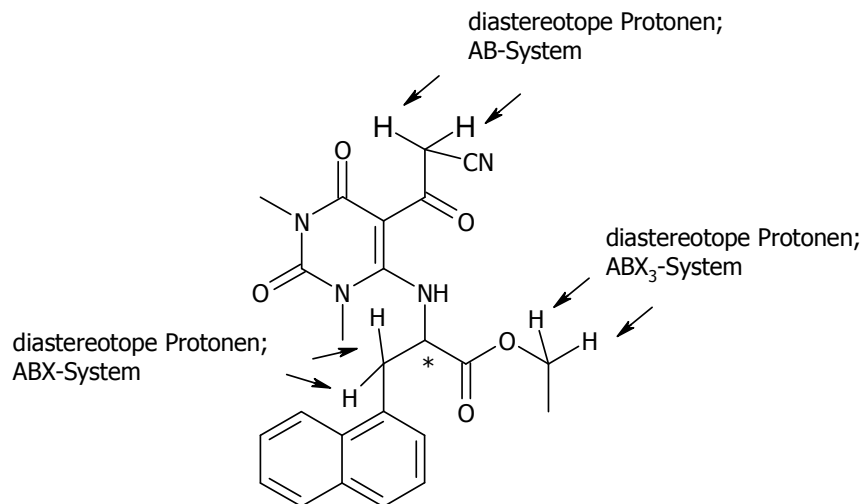


Abb. 85: Diastereotope Protonen sowie das zu erwartende Aufspaltungsmuster der Verbindung **41f.**

Wie schon unter 5.3.1 erwähnt, wird die Aufspaltung der Methylenprotonen mit dem Methinproton des Naphthalinmethylglycinethylesteranteils zum ABX -System stellvertretend für alle Verbindungen mit ähnlichem oder identischem Strukturelement anhand von **42f** erklärt.

Bei **42f** erscheinen die diastereotopen Methylenprotonen des Ethoxyrestes als Quartett. Demnach ist $\nu_0\delta$ gleich null und aus dem ABX_3 -System ist ein A_2X_3 -System geworden, welches nach den Regeln für Spektren 1. Ordnung ausgewertet wird.

Die zur Cyanogruppe α -ständigen diastereotopen Methylenprotonen spalten zu einem AB -System auf, daher muss das chirale Zentrum räumlich nahe liegen (Abb. 86). Z beträgt 4.16 ppm (1249.26 Hz), für J_{AB} errechnet sich ein Wert von 19.75 Hz und für C ergeben sich 11.6 Hz. Daher lässt sich für $\nu_0\delta$ ein Wert von 0.04 ppm (12.17 Hz) ermitteln. Dadurch erklärt sich die Signalform, bei der die beiden inneren Signale schon sehr intensiv sind und nahe beieinander liegen, die äußeren Signale erscheinen mit relativ schwacher Intensität. Für die Resonanzfrequenz des A-Teils errechnet sich ein Wert von 1243.17 Hz für die des B-Teils einer von 1255.35 Hz.

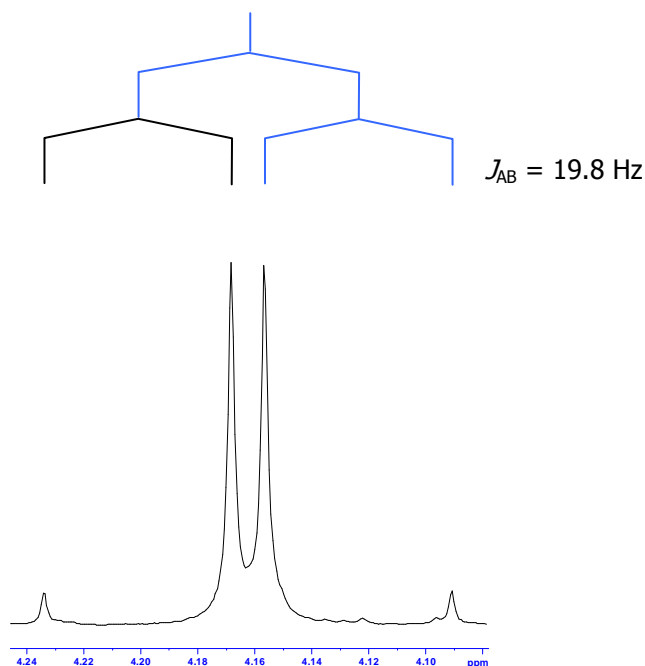


Abb. 86: AB-System der zur Cyanogruppe α -ständigen Methylenprotonen.

5.3.3 Strukturaufklärung von **42f**

Mit Hilfe der Dieckmann-Cyclisierung gelangt man von den in Position 5 cyanacetylierten sowie in Position 6 mit Aminosäureestern substituierten 1,3-Dimethylpyrimido-2,4-dionen zu den Pyrimido[4,5-*b*]azepinen.

Da für diese Substanzklasse, wie in Kapitel 3 beschrieben, einige tautomere Formen denkbar sind und die in Abbildung 87 gezeigte Form A mit Hilfe des quantenmechanischen Programmpaketes von Gaussian 03 exemplarisch anhand von **42f** als energetisch am günstigsten berechnet wurde, galt es diese zusätzlich mittels der NMR-Spektroskopie am Beispiel von **42f** zu bestätigen und alle Kohlenstoffe eindeutig zuzuordnen. Dabei muss man bedenken, dass tautomere Gleichgewichte in Abhängigkeit vom Lösungsmittel variieren können und die NMR-Spektren in DMSO- d_6 aufgenommen wurden, während mit dem Gaussian 03 Berechnungen in der Gasphase vorgenommen wurden. Somit ist eine Aussage bezüglich der Lage des tautomeren Gleichgewichtes immer auf das Medium bezogen.

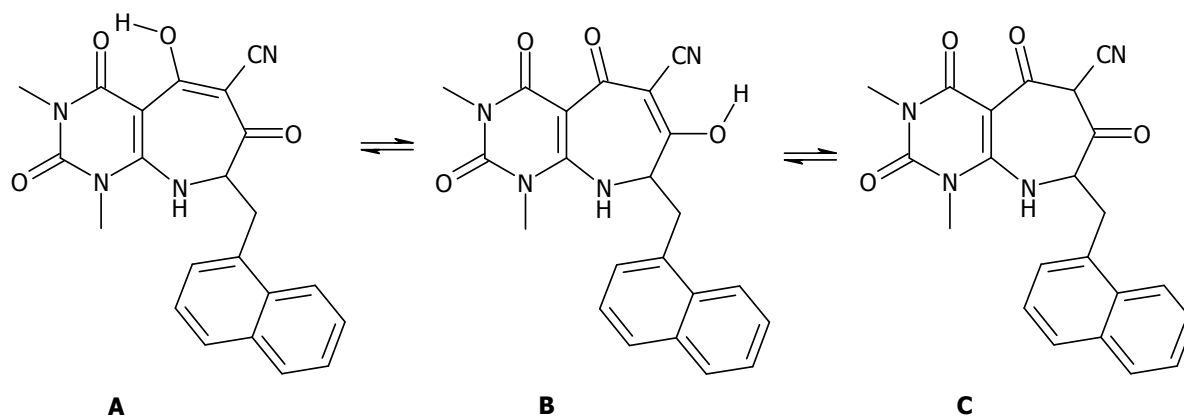


Abb. 87: Postulierte tautomere Formen für **42f**.

5.3.4 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Abbildung 89 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum von **42f**. Neben den erwarteten Methylprotonen der Pyrimidinstickstoffe bei 3.04 ppm und 3.24 ppm, deren genauere Zuordnung mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie erfolgen muss (siehe Kapitel 8), erkennt man bei 3.52 ppm das Zentrum des AB-Teils des ABX-Systems, welches die Methylenprotonen (AB-Teil) sowie das Methinproton (X-Teil) bilden. Der X-Teil des ABX-Systems erscheint bei 4.19 ppm Dublett eines Dubletts (Abb. 88). Da keine Kopplung mit dem NH-Proton zu sehen ist, kann nicht wie bei **40f** von einem ABMX-System gesprochen werden.

Die Tabelle 6 gibt eine Zusammenfassung der Analysenergebnisse des ABX-Systems wieder.

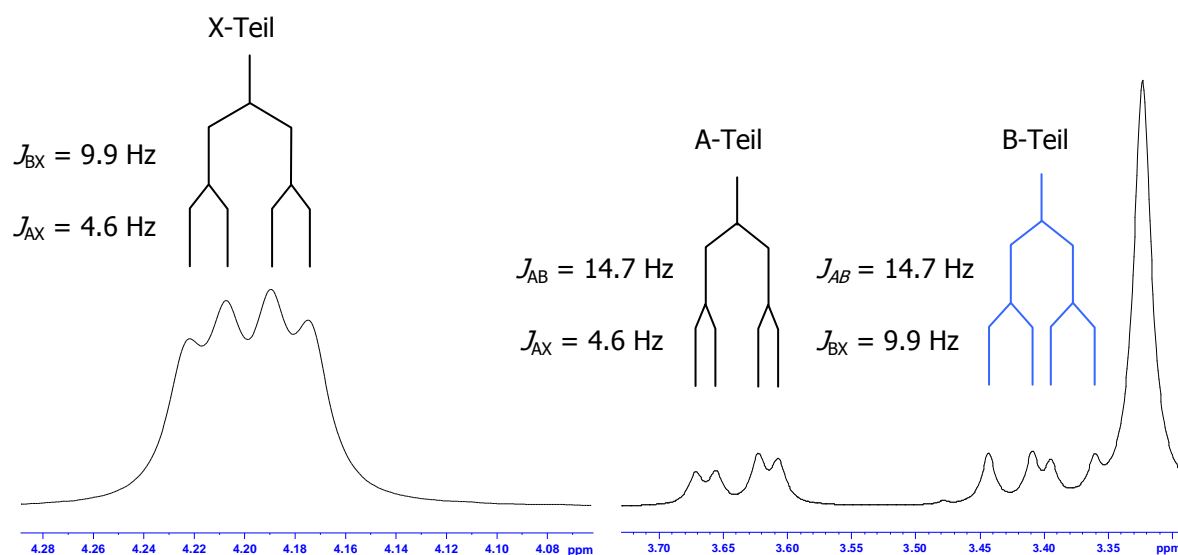


Abb. 88: ABX-System der Verbindung **42f**.

Signal	z (ppm)	C (Hz)	$\nu_0\delta$ (ppm)	ν_a (ppm)	ν_b (ppm)	J_{AX} (Hz)	J_{BX} (Hz)	J_{AB} (Hz)
A-Teil	3.52	36.42	0.24	3.64	-	4.6	-	14.7
B-Teil				-	3.40	-	9.9	
X-Teil	4.19	-	-	-	-	4.6	9.9	-

Tab. 6: Zusammenfassung der Analyse des ABX-Systems.

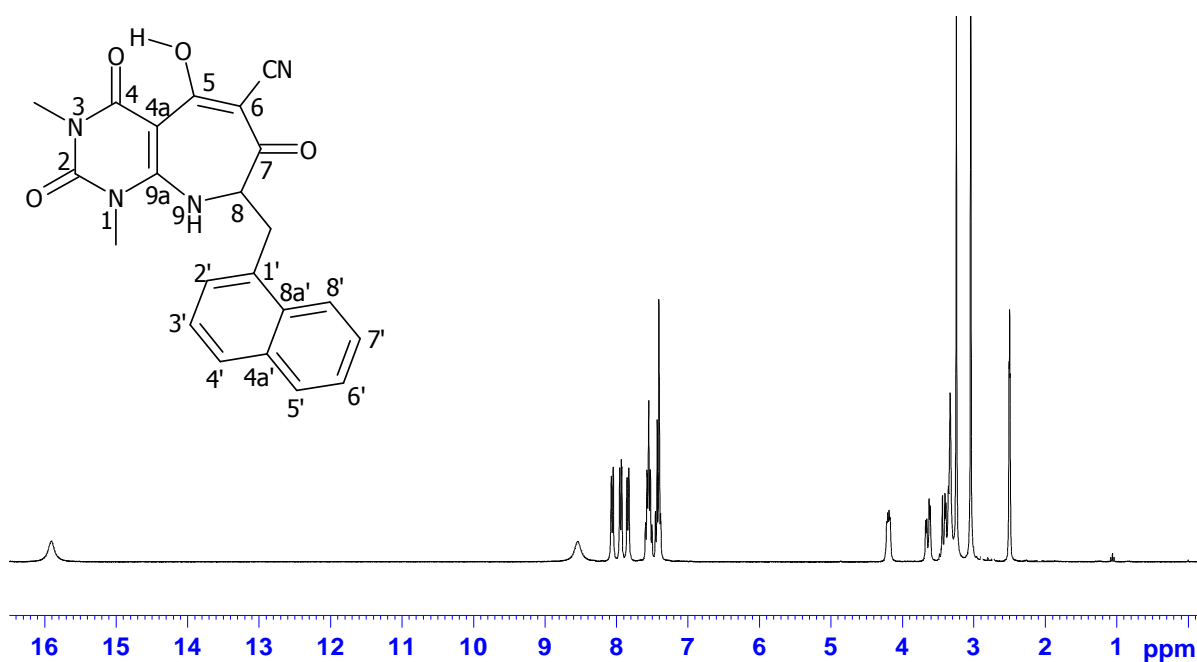


Abb.89: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 42f in DMSO-d_6 .

Im Bereich von 7 bis 8 ppm sind die aromatischen Protonen des Naphthylrestes zu finden. Desweiteren tritt zum einen bei 8.54 ppm und zum anderen bei 15.91 ppm ein breites Singulett mit einem Integral von jeweils eins auf. Das sehr stark paramagnetisch verschobene Signal deutet auf die Beteiligung des einen Protons an einer Wasserstoffbrückenbindung unter Bildung eines Sechsrings hin. Bei den Tautomeren **A** und **B** entspräche dem die OH-Gruppe, die eine Wasserstoffbrückenbindung zu der Carbonylgruppe (**A**) bzw. zu der Cyanofunktion (**B**) eingeht. Beide Protonen verschwinden im H/D-Tausch. Die Wasserstoffbrücke von der Hydroxygruppe zur Cyanofunktion ist nicht so stark ausgeprägt, wie die zur Carbonylfunktion, da sich keine optimale Anordnung zum Sechsering aufgrund der sp -Hybridisierung am Cyanokohlenstoff ergeben kann, so dass das Proton der OH-Gruppe von B nicht soweit paramagnetisch verschoben sein dürfte. Das Tautomere **C** besitzt auch zwei azide Protonen, wobei nur eines direkt an ein Heteroatom gebunden ist. Azide Protonen am Kohlenstoff geben schärfere Signale und tauschen sehr viel langsamer aus, so dass zunächst nur ein Signal nach Zusatz von D_2O verschwinden würde.

Zur Ermittlung der Resonanzen der ^{13}C -Kerne wurde ein APT (Attached Proton Test) aufgenommen (Abb. 90). Bei dem APT handelt es sich um ein J -moduliertes Spin-Echo-NMR-Experiment für ^{13}C -Kerne mit 0, 1, 2 oder 3 direkt gebundenen Protonen. Nach Detektion und Fourier-Transformation erhält man für die im Fall von **42f** gewählte Impulsfolge für quartäre Kohlenstoffe und Methylengruppen Signale mit negativer und für Methin- sowie für Methylgruppen solche mit positiver Amplitude [FRIEBOLIN, 1999]. Das $\text{DMSO-}d_6$ -Signal besitzt eine negative Amplitude, da die Kohlenstoffe der Methylgruppen Deuteriumkerne tragen.

Die Vorteile der Aufnahme eines APT-Spektrum liegen in der direkten Unterscheidungsmöglichkeit von CH- und CH_3 -Gruppen von CH_2 -Gruppen und quartären Kohlenstoffen, die Verstärkung der Signale durch den Kern-Overhauser-Effekt sowie die fehlende Signalaufspaltung [FRIEBOLIN, 1999]. Nachteilig jedoch ist, dass die Messtechnik keine alleinige Aufnahme von CH-Gruppen oder CH_3 -Gruppen erlaubt, so dass deren Unterscheidung schwierig ist. Bei Kenntnis der Struktur sollte dies jedoch kein Problem darstellen. Die Möglichkeit der direkten Unterscheidung von CH-Gruppen von CH_3 -Gruppen, aber auch von CH_2 -Gruppen, bietet das DEPT-NMR-Experiment (*Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer*). In Abhängigkeit vom Impulswinkel θ können Teilspektren aufgenommen werden, in denen man nur die Signale der CH_3 -Gruppen, der CH_2 -Gruppen, der CH-Gruppen oder jede beliebige Kombination sieht. In DEPT 90 ($\theta = 90^\circ$)-Spektren sind nur CH-Gruppen sichtbar und in DEPT 135 ($\theta = 135^\circ$)-Spektren zeigen CH_3 - und CH-Gruppen ein Signal mit positiver und CH_2 -Gruppen eines mit negativer Amplitude. Dieses gibt die Signalabhängigkeit vom Einstrahlwinkel des Impulses wieder. Quartäre Kohlenstoffe geben kein Signal. DEPT 45 ($\theta = 45^\circ$)-Spektren finden in der Praxis weniger Beachtung, da sowohl CH-Gruppen als auch CH_3 - und CH-Gruppen ein Signal mit positiver Amplitude ergeben [FRIEBOLIN, 1999].

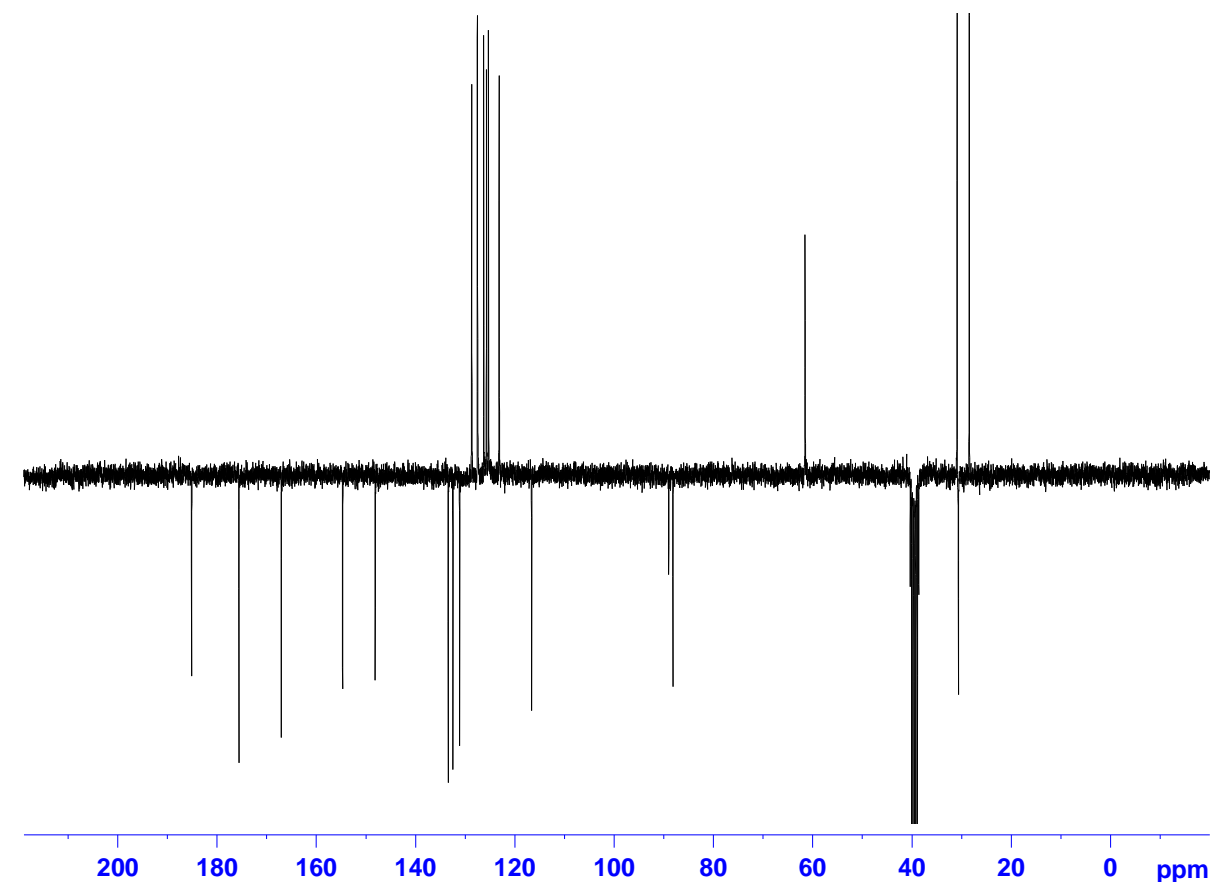


Abb. 90: APT-Spektrum der Verbindung **42f** in CDCl_3 .

In dem vorliegenden Spektrum erkennt man bei 28.47 ppm und 30.92 ppm die Methylgruppen der beiden Pyrimidinstickstoffe, deren Signal aufgrund einer ungeraden Anzahl an Protonen eine positive Amplitude aufweist. Weitere Signale mit positiver Amplitude befinden sich bei 61.55 ppm, welches der Methingruppe zu zuordnen ist, sowie im Bereich von 123.20 ppm bis 133.46 ppm, hinter dem sich die wasserstofftragenden aromatischen Kohlenstoffe des Naphthalinrestes verbergen. Bei 30.65 ppm findet sich ein Signal mit negativer Amplitude, welches demnach der Methylengruppe zu zuordnen ist. Bei den übrigen Signalen, die alle eine negative Amplitude aufweisen, handelt es um die quartären Kohlenstoffe. Da diese im Verhältnis zu den wasserstofftragenden Kohlenstoffen sehr zahlreich vertreten sind, fällt die genaue Zuordnung schwer, so dass auf zweidimensionale NMR-Messungen zurückgegriffen wurde.

5.3.5 ^1H , ^{13}C -HSQC-NMR-Spektroskopie

Abbildung 91 zeigt das ^1H , ^{13}C -HSQC-NMR-Spektrum von **42f**. In einem Konturdiagramm werden das ^1H -NMR-Spektrum und das APT-Spektrum korreliert.

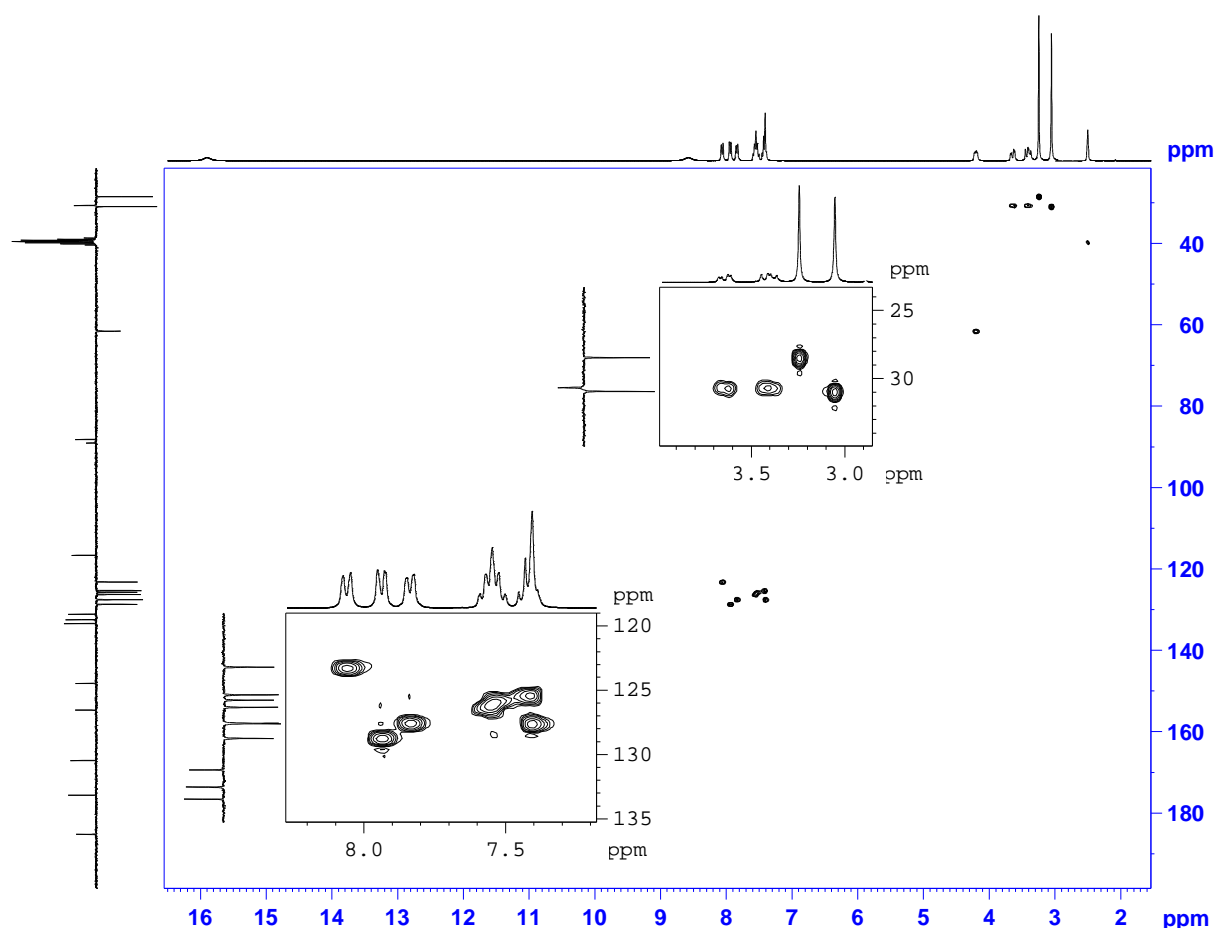


Abb. 91: ^1H , ^{13}C -HSQC-NMR-Spektrum von Verbindung **42f** in $\text{DMSO-}d_6$.

Das ^1H , ^{13}C -HSQC-NMR-Spektrum zeigt, dass sich die Reihenfolge der Methylgruppen der Stickstoffe des Pyrimidinrings im ^{13}C -NMR-Spektrum im Vergleich zum ^1H -NMR-Spektrum umkehrt. Im Falle eines weiteren Pyrimido[4,5-*b*]azepins, der Verbindung **42f**, konnte diese Beobachtung anhand zweidimensionaler NMR-Spektroskopie nicht bestätigt werden. Hier spiegelt sich die Reihenfolge der Methylgruppen der Pyrimidinstickstoffe im ^1H -NMR-Spektrum im ^{13}C -NMR-Spektrum wider, so dass kein allgemein gültiges Konzept aufgestellt werden kann.

Aufgrund der vielen quartären Kohlenstoffe wurde nach Festlegung der $^1J_{\text{H,C}}$ -Kopplungen ein ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Experiment durchgeführt.

5.3.6 ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Spektroskopie

Nur mit Hilfe des ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Experiments gelingt es, das Tautomer A oder B zu verifizieren. Abbildung 92 zeigt das ^1H , ^{13}C -HMBC-Spektrum.

Zunächst wurde eine Zuordnung der Kohlenstoffe des Naphthalinringes vorgenommen (siehe Ausschnitt der Abb. 92).

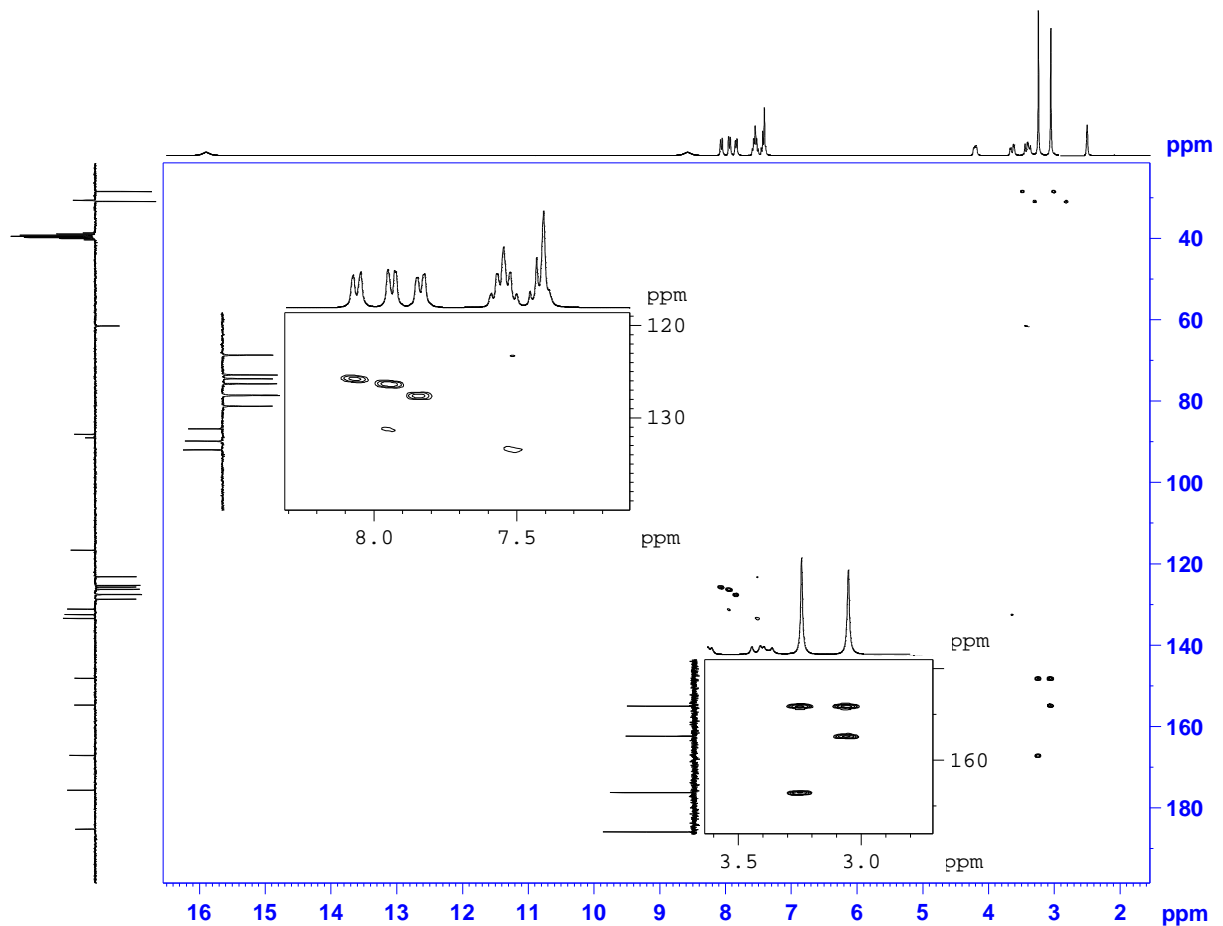


Abb. 92: ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Spektrum der Verbindung **42f** in DMSO-d_6 .

Ein Kreuzsignal erscheint bei 7.43 ppm/30.65 ppm. Demnach muss sich das Proton in Position 2' unter diesem Signal verbergen und man sieht eine 3J Kopplung mit dem Methylenkohlenstoff direkt am Aromaten. Dem ^1H -NMR-Spektrum konnte für das Signal bei 7.43 ppm eine Integration von zwei entnommen werden. Inkrementrechnung zur Folge müsste es sich bei dem fehlenden Proton um H-3' handeln [CHEMDRAW ULTRA 8.0]. Das Signal bei 7.43 ppm zeigt zu dem eine skalare Kopplung mit dem Signal bei 127.54 ppm, dem bei 131.17 ppm und dem bei 132.51 ppm. Da es sich bei den zuletzt genannten um quartäre Kohlenstoffe und bei dem bei 127.54 ppm um einen wasserstofftragenden Kohlenstoff handelt, kann dieser nur dem Kohlenstoffatom 4' entsprechen.

Der quartäre Kohlenstoff bei 131.17 ppm zeigt noch eine weitere Kopplung mit den Methylenprotonen und dem Proton bei 7.84 ppm, welches zu dem Kohlenstoff in Position 4' gehört, so dass es sich um den Kohlenstoff in Position 8a' oder 1' handeln muss. Da die Protonen der Positionen 2', 3' und 4' (H-2', H-3' und H-4') zugeordnet sind, bleiben das Signal bei 7.94 ppm und ein im tieferen Feld liegendes bei 8.06 ppm übrig. Das weiter paramagnetisch verschobene Proton ist dem Kohlenstoff in Position 8' zu zuordnen, da es aus dem Anisotropiekegel des Naphthalinringes

herausreicht. Bestätigt wird dies durch zwei Kreuzsignale bei 8.06 ppm/132.51 ppm und 8.06 ppm/133.46 ppm, welche durch Kopplungen zum einen zu dem Kohlenstoff in Position 1' bzw. zum anderen zu dem Kohlenstoff in Position 4a' hervorgerufen werden. Das Signal bei 132.52 ppm ist dem Kohlenstoff in Position 1' zu zuordnen, da dieser zusätzlich eine 3J -Kopplung mit dem Methinproton zeigt. Demnach kann das Signal bei 131.17 ppm nur zu dem Kohlenstoff in Position 8a' gehören. Nun ist auch die Zuordnung des Kohlenstoffs in Position 2' zu 127.58 ppm sowie des in Position 3' zu 125.33 ppm möglich.

Das Proton bei 7.94 ppm zeigt eine Kopplung mit dem Kohlenstoff in Position 4' und eine mit dem Kohlenstoff in Position 8a', so dass das Proton zu dem Kohlenstoff in Position 5' gehören muss. Bleiben noch die Kohlenstoffe in den Positionen 6' und 7'. Das Signal Proton in Position 5' zeigt eine Kopplung mit dem Signal bei 126.30 ppm. Diese chemische Verschiebung ist dem Kohlenstoff in Position 7' zu zuordnen, zumal keine weitere Kopplungen mit Protonen zu erkennen sind. Daher erscheint der Kohlenstoff in Position 6' bei 125.74 ppm, welches durch eine Kopplung mit dem Proton der Position 8' bekräftigt wird.

Man erkennt leider keine Kopplungen mit den austauschbaren Protonen, daher muss die tautomere Form A indirekt bestätigt werden. Neben den bekannten chemischen Verschiebungen der Ureidcarbonylkohlenstoffe in den Positionen 4 (167.11 ppm) und 2 (148.18 ppm), befindet sich das Signal für den Kohlenstoff in Position 9a, durch eine 3J -Kopplung zu den Methylprotonen der Methylgruppe des Stickstoffs in Position 1 sowie einer 3J -Kopplung zur Methingruppe bestätigt, bei 154.73 ppm. Das am weitesten paramagnetisch verschobene Signal liegt bei 185.18 ppm und zeigt eine Kopplung mit den Methylenprotonen sowie mit dem Methinproton. Demnach müsste es sich um den Kohlenstoff in Position 7 handeln. Im Falle des Tautomers A befindet sich an dieser Position ein Carbonylkohlenstoff, der durch die Einbindung in ein konjugiertes System abgeschirmt wird, welches die diamagnetische Verschiebung gegenüber einer isolierten Ketofunktion erklärt. Das Tautomer B hat in Position 7 auch einen sp^2 -hybridisierten Kohlenstoff, wobei dieser eine OH-Gruppe trägt. Da der Carbonylkohlenstoff sich stattdessen jedoch in 5-Position befindet, bliebe für diesen nur noch das Signal bei 175.64 ppm übrig. Diese diamagnetische Verschiebung ist jedoch recht unrealistisch, Inkrementrechnungen nach würde dieser eine chemische Verschiebung von ca. 187 ppm aufweisen [CHEMDRAW ULTRA 8.0] und zu dem müsste dem Kohlenstoff in Position 7 eine chemische Verschiebung von 175.65 ppm zugeordnet werden, wobei aber auch hier eine Verschiebung ins höhere Feld zu erwarten wäre, so dass das Tautomer **B**, auch unter Beachtung der schwächeren Ausprägung von Wasserstoffbrücken, wenig wahrscheinlich wird.

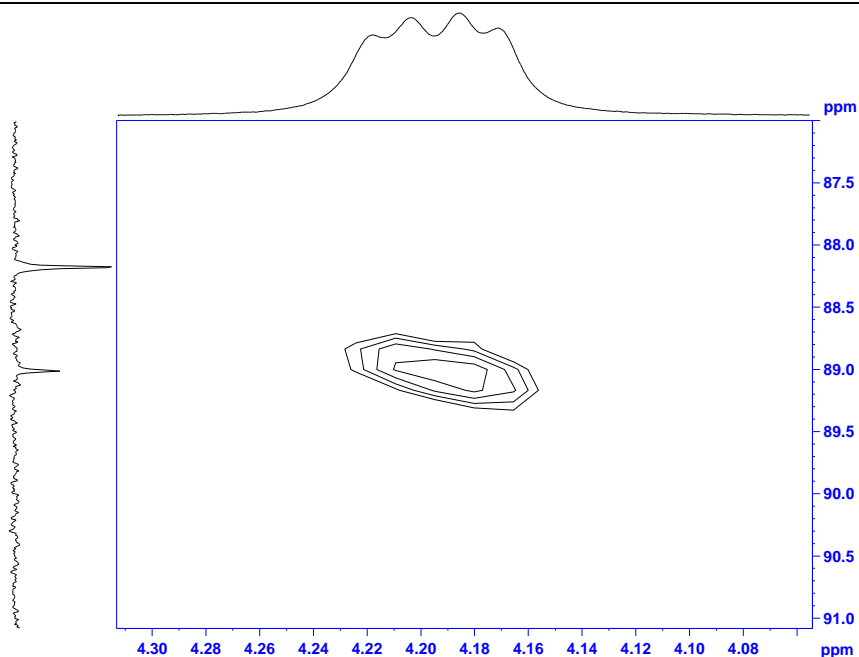


Abb. 93: Ausschnitt aus dem ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Spektrum der Verbindung 42f in DMSO-d_6 zur Zuordnung der Kohlenstoffe in den Positionen 4a und 6.

Um das Tautomer A endgültig bestätigen zu können, fehlt noch die Zuordnung der Signale bei 88.18 ppm und 89.01 ppm.

Übriggeblieben sind die Kohlenstoffe in den Positionen 4a und 6. Es lässt sich nur für einen der beiden Kohlenstoffe ein Kreuzsignal finden (Abb. 93) und zwar koppelt der eine Kohlenstoff mit dem Methinproton, so dass es sich nur um den Kohlenstoff in Position 6 handeln kann. Demnach ist das Signal bei 89.01 ppm dem Kohlenstoff in Position 4 zuzuordnen. Der Strukturvorschlag A kann somit auch mittels NMR-Spektroskopie bestätigt werden.

Eine Zusammenfassung der gefundenen Korrelationen und den daraus ermittelten Zuordnungen findet sich in Tabelle 7.

.Chemische Verschiebung der C-Atome [ppm]	¹ J _{C,H} -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]		² J _{C,H} -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]	³ J _{C,H} -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]	Zuordnung
	aus ¹ H, ¹³ C-HMBC	aus ¹ H, ¹³ C-HSQC			
28.47	3.24	3.24	-		N ³
30.65	3.04	3.52	-	7.43	CH ₂
30.92	-	3.04	-	-	N ¹
61.55	-	4.19	3.52	-	CH
88.18	-	-	-	-	C-4a
89.01	-	-	4.19	-	C-6
116.66	-	-	-	-	CN
123.20	-	8.06	-	7.55	C-8'
125.33	-	7.43	-	-	C-3'
125.74	-	7.55	-	8.06	C-6'
126.30	-	7.55	-	7.94	C-7'
127.54	-	7.84	-	7.43; 7.94	C-4'
127.58	-	7.43	-	3.52; 7.84	C-2'
128.72	-	7.94	-	7.55; 128.72	C-5'
131.17	-	-	-	3.52; 7.43; 7.55; 7.84; 7.94	C-8a'
132.51	-	-	3.52; 7.43	4.19; 8.06	C-1'
133.46	-	-	-	7.55; 8.06	C-4a'
148.18	-	-	-	3.04; 3.24	C-2
154.73	-	-	-	3.04	C-9a
167.10	-	-	-	3.24	C-4
175.64	-	-	-	-	C-5
185.18	-	-	4.19	3.52	C-7

Tab. 7: Zusammenfassung der gefundenen Korrelationen und den daraus ermittelten Zuordnungen für 42f.

5.4 Unterscheidung der linearen Verbindung **65** von ihrem angulären Konstitutionsisomer **66** mittels NMR-Spektroskopie

Bei der Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyluracil mit 1,3-Dibenzyl-5-chlor-6-formylhydantoin ist es gelungen, in Ethanol die lineare Verbindung **65** und in DMF ihr anguläres Konstitutionsisomer **66** darzustellen (Abb. 94). Eine ausführliche NMR-Analytik soll zur Unterscheidung beider Strukturen führen.

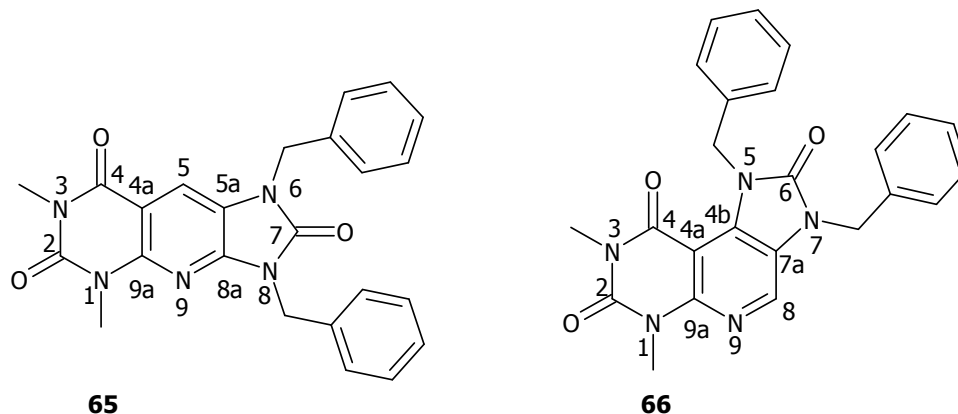


Abb. 94: Strukturen der Konstitutionsisomere **65** und **66**.

5.4.1 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Je nachdem, ob der Kohlenstoff der Enaminteilstruktur des 6-Amino-1,3-dimethyluracils eine Schiff'sche Base mit der Aldehydfunktion von **64** bildet (\rightarrow **65**) oder das Chlor substituiert (\rightarrow **66**), entsteht das lineare bzw. das anguläre Produkt (Abb. 94). Tabelle 8 fasst vergleichend die für beide Strukturen gefundenen chemischen Verschiebungen der ^1H - und ^{13}C -Atome zusammen; Tabelle 9 stellt die entscheidenden Unterschiede heraus. Das H-5 von **65** entspricht, wenn man die Synthese zugrunde legt, dem H-8 des **66**. Dabei fällt die paramagnetische Verschiebung des H-8 von **66** gegenüber dem H-5 von **65** sowie die diamagnetische Verschiebung von C-4b (**66**) gegenüber C-8a (**65**) auf. Im Vergleich zu **66**, welches weniger symmetrisch ist, unterscheiden sich bei **65** die Phenylprotonen, ausgenommen H-2", H-6" sowie die Methylenprotonen der Benzylreste kaum in ihrer chemischen Verschiebung.

65		Zuordnung	66		Zuordnung
Chemische Verschiebung der H-Atome [ppm]	Chemische Verschiebung der C-Atome [ppm]		Chemische Verschiebung der H-Atome [ppm]	Chemische Verschiebung der C-Atome [ppm]	
3.39	29.13	N^{β} -CH ₃	3.43	28.64	N^{β} -CH ₃
3.69	30.50	N^{α} -CH ₃	3.62	30.44	N^{α} -CH ₃
5.16	46.03	N^{δ} -CH ₂ -Ar	5.16	45.57	N^{δ} -CH ₂ -Ar
5.19	45.03	N^{ϵ} -CH ₂ -Ar	6.03	48.96	N^{ϵ} -CH ₂ -Ar
-	105.09	C-4a	-	97.19	C-4a
7.30	128.38, 128.89, 128.99, 129.74,	H-2', H-6', H-4', H-4'', H-3', H-5', H-3'', H-5''	7.17	127.38, 127.48, 128.33, 128.46	H-4', H-2', H-6', H-3',H-3'
7.52	129.45	H-2'', H-6''	7.32	127.38, 127.48, 128.33, 129.10	H-4'', H-2'', H-6'', H-3'',H-5''
7.72	114.47	H-5	8.05	130.88	H-8
-	121.04	C-5a	-	123.95	C-7a
-	135.68	C-1'	-	134.96	C-1''
-	136.49	C-1''	-	136.83	C-4b
-	147.48	C-9a	-	137.66	C-1'
-	147.85	C-8a	-	147.04	C-9a
-	151.91	C-2	-	150.80	C-2
-	154.42	C-4	-	155.20	C-4
-	162.23	C-6	-	160.08	C-6

Tab. 8: Vergleich der chemischen Verschiebungen von 65 und 66.

Zuordnung 65/66	Chemische Verschiebung der H-Atome [ppm]	Chemische Verschiebung der C-Atome [ppm]
H-5/H-8	7.72/8.05	114.47/130.88
N^{δ} -CH ₂ -Ar/ N^{ϵ} -CH ₂ -Ar	5.19/6.03	45.03/48.96
C-8a/C-4b	-	147.85/136.83

Tab. 9: Entscheidende Unterschiede der chemischen Verschiebung bei 65 und 66.

Inkrementrechnungen unterstützen die experimentell gefundenen chemischen Verschiebungen für die Protonen in Position 5 (**65**) und 8 (**66**) sowie die der quartären Kohlenstoffe 8a (**65**) und 4b (**66**) [ChemDraw Ultra 8.0].

Die Abbildung 95 zeigt die übereinander gelegten $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **65** und **66**. Man erkennt für **65** die Protonen der beiden Methylgruppen der Pyrimidinstickstoffe bei 3.39 ppm ($N^3\text{-CH}_3$) und 3.69 ppm ($N^1\text{-CH}_3$), welche bei **66** bei 3.43 ppm ($N^3\text{-CH}_3$) und 3.62 ppm ($N^1\text{-CH}_3$) wiederzufinden sind.

Die Methylengruppen der Benzylreste von **65** treten bei 5.16 ppm ($N^8\text{-CH}_2\text{-Ar}$) und 5.19 ppm ($N^6\text{-CH}_2\text{-Ar}$) auf, bei **66** jedoch bei 5.16 ppm ($N^7\text{-CH}_2\text{-Ar}$) und 6.03 ppm ($N^6\text{-CH}_2\text{-Ar}$). Letztere unterscheiden sich aufgrund der angulären Ringanordnung stärker. Auch finden sich bei **65** bis auf die Protonen in den Positionen 2'' und 6'' alle aromatischen Protonen unter einem Signal, während bei **66** die aromatischen Protonen getrennt unter zwei Signalen mit einem Integral von jeweils fünf erscheinen. Ein weiteres aromatisches Proton erscheint bei 8.04 ppm, dieses gehört zum Pyridinring (Abb. 95). Im Falle von **65** findet sich das Pyridinproton bei 7.72 ppm wieder.

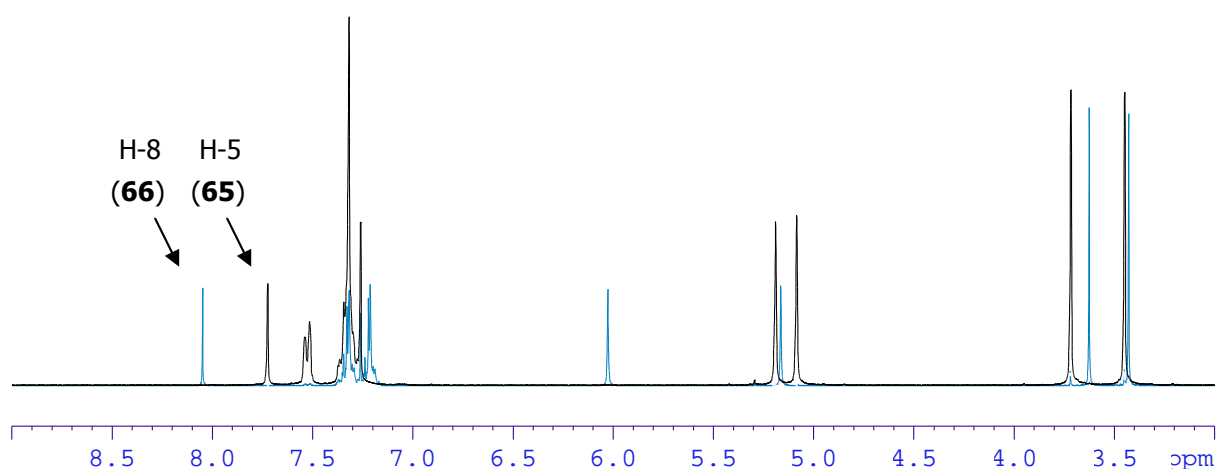


Abb. 95: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in CDCl_3 von **65** (schwarz) und **66** (blau).

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **65** (Abb. 96) erscheinen die Methylgruppen wie erwartet bei 29.13 ppm ($N^3\text{-CH}_3$) und 30.50 ppm ($N^1\text{-CH}_3$). Die Methylengruppen der Benzylreste von **65** finden sich bei 45.03 ppm ($N^8\text{-CH}_2\text{-Ar}$) und 46.03 ppm ($N^6\text{-CH}_2\text{-Ar}$) wieder, bei **66** treten diese bei 45.57 ppm ($N^8\text{-CH}_2\text{-Ar}$) und 48.96 ppm ($N^6\text{-CH}_2\text{-Ar}$) auf, so dass sich auch hier die anguläre Ringanordnung auf die Resonanzfrequenz auswirkt. Dieses lässt sich jedoch nicht mehr bei den chemischen Verschiebungen der aromatischen Kohlenstoffe beobachten.

Das Signal für den Kohlenstoff in Position 5 von **65** erscheint bei 114.47 ppm, das analoge Signal für den Kohlenstoff in Position 8 im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **66** jedoch

bei 130.88 ppm. Diese Annahmen werden durch DEPT-NMR-Experimente bestätigt. Die genauere Zuordnung der quartären sowie aromatischen wasserstofftragenden Kohlenstoffe wird mit Hilfe zweidimensionaler NMR-Experimente vorgenommen.

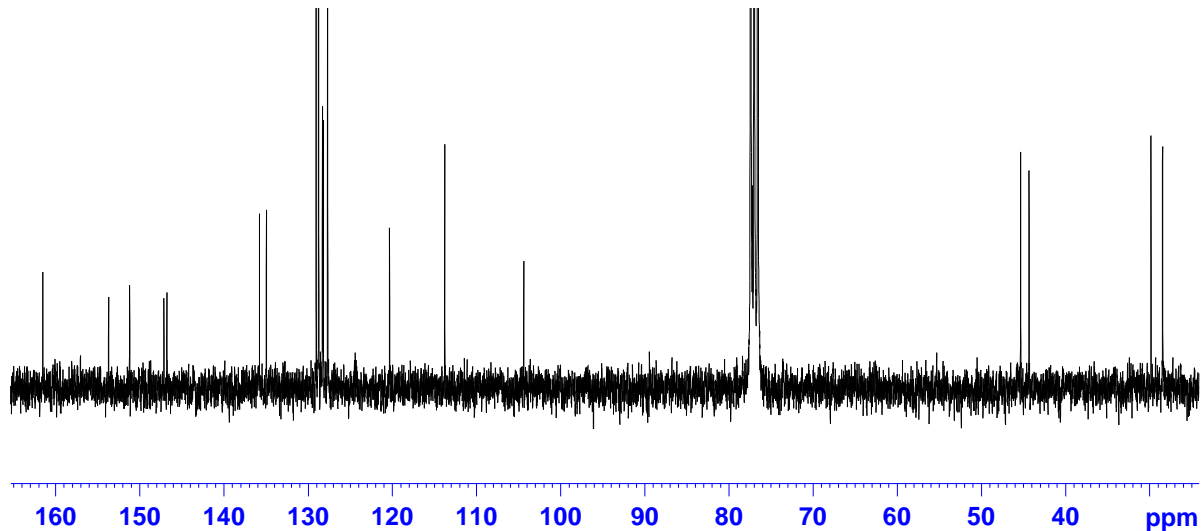


Abb. 96: ^{13}C -NMR-Spektrum von **65** in CDCl_3 .

5.4.2 ^1H , ^{13}C -HSQC- und ^{13}C , ^1H -COSY-NMR-Spektroskopie

Abbildung 97 zeigt das ^1H , ^{13}C -HSQC-NMR-Spektrum von **65**. Man erkennt, dass die Methylenkohlenstoffe der Benzylgruppen in umgekehrter Reihenfolge wie die Methylenprotonen auftreten; die Reihenfolge der *N*-Methylgruppen bleibt erhalten. Im entsprechenden ^{13}C , ^1H -COSY-NMR-Spektrum von **66** erscheinen die Signale des ^1H -NMR-Spektrums in gleicher Reihenfolge wie die entsprechenden Kohlenstoffe im ^{13}C -NMR-Experiment.

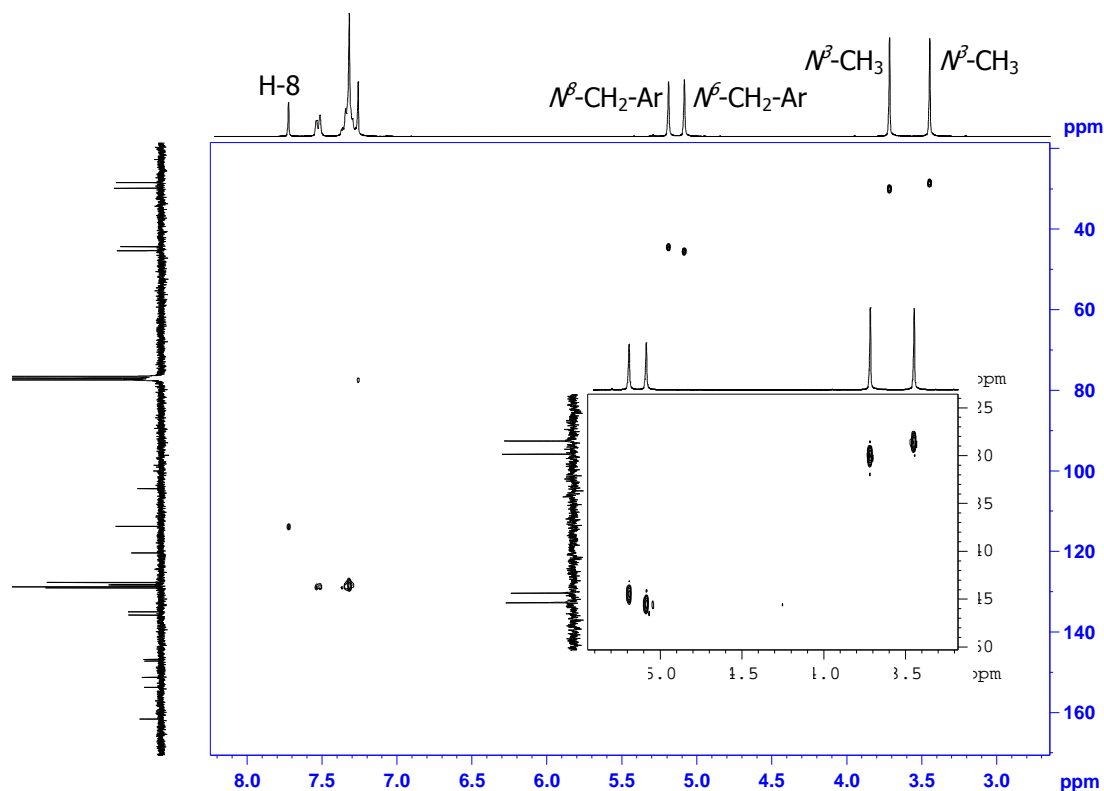


Abb. 97: ^1H , ^{13}C -HSQC-NMR-Spektrum von **65** in CDCl_3 .

5.4.3 ^1H , ^1H -NOESY-NMR-Spektroskopie

Im ^1H , ^1H -NOESY-NMR-Experiment von **66** sieht man eine räumliche Nähe des Protons bei 8.05 ppm zu den Methylenprotonen des Benzylrestes in direkter Nachbarschaft zu dem Stickstoff in Position 7 (Abb. 98). Ansonsten zeigen sich Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen den Methylenprotonen bei 5.16 ppm und dem Signal bei 7.32 ppm (H-2'' und H-6'') und die Dipol-Dipol-Wechselwirkungen der Methylprotonen bei 6.03 ppm mit dem Signal bei 7.17 ppm (H-2' und H-6').

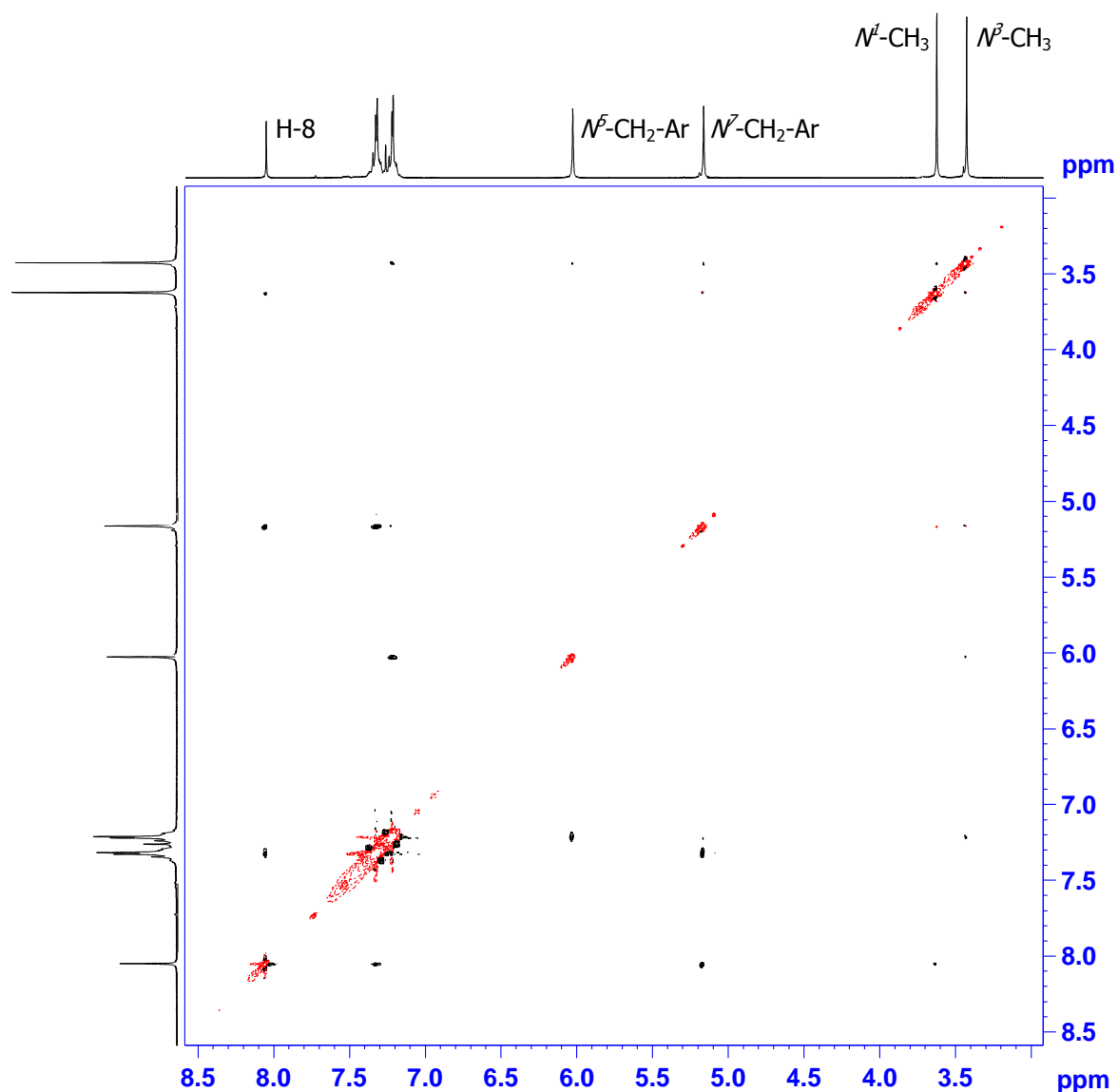


Abb. 98: ^1H , ^1H -NOESY-Konturdiagramm von **66** in CDCl_3 .

5.4.4 ^1H , ^1H -LR-NMR-Spektroskopie

Beim ^1H , ^1H -LR-NMR-Experiment mit **66** sind die Messbedingungen so gewählt worden, dass auch *long-range*-Kopplungen im Bereich von 0.5 bis 2 Hz sichtbar werden (Abb. 99; Auswertung siehe Tab. 10).

Man sieht eine 6J -Kopplung des Protons in Position 8 mit den Methylprotonen des Stickstoffs in Position 1 sowie eine 5J -Kopplung mit den Methylenprotonen des Benzylrests am Stickstoff in Position 7. Diese wiederum korrelieren über vier Bindungen mit den Kohlenstoffen in 2'' und 6'' und über fünf Bindungen mit den Kohlenstoffen 3'' und 5''. Analoges, bis auf die Kopplung mit dem Proton in Position 8 findet sich für die Methylenprotonen des Benzylrestes am Stickstoff in Position 5.

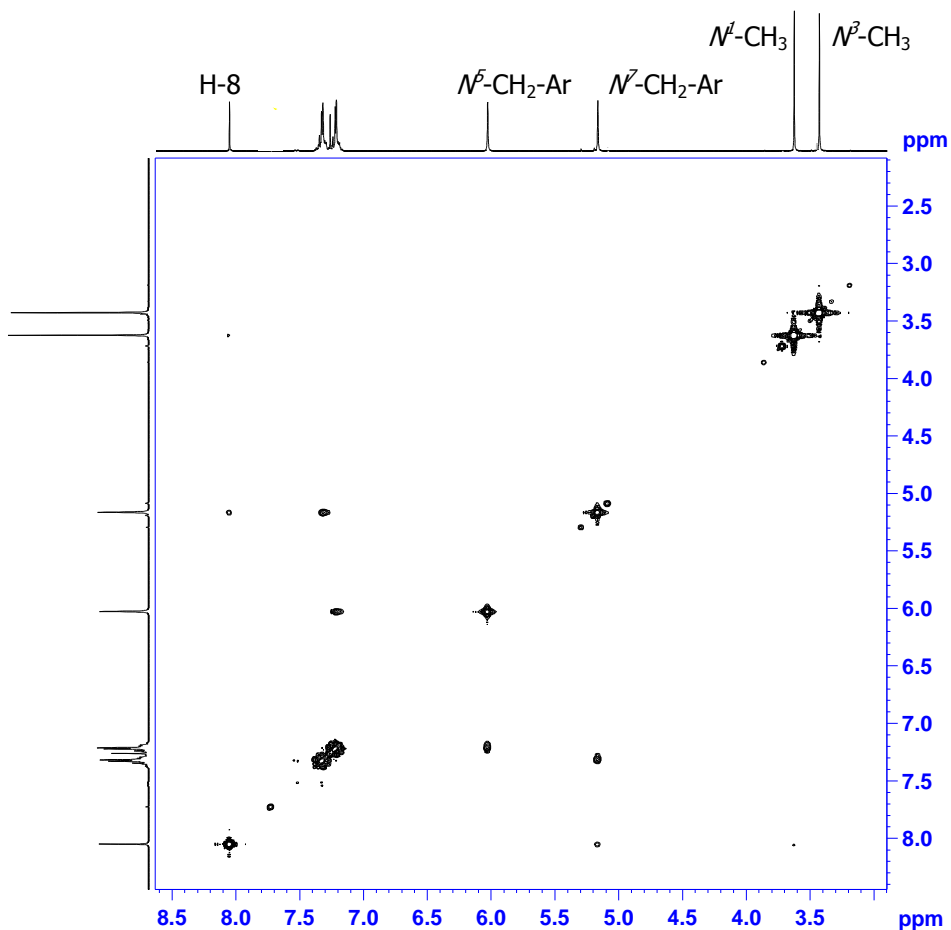


Abb. 99: ^1H , ^1H -LR-NMR-Spektrum von 66.

Chemische Verschiebung der H-Atome [ppm]	Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm] ($J_{\text{H,H}}$)	Zuordnung
3.43	3.43 (2J)	$N^2\text{-CH}_3$
3.62	3.62 (2J)	$N^1\text{-CH}_3$
5.16	5.16 (2J), 7.32 ($^4J, ^5J$), 8.05 (5J)	$N^7\text{-CH}_2\text{-Ar}$
6.03	7.17 ($^4J, ^5J$)	$N^6\text{-CH}_2\text{-Ar}$
7.17	6.03 ($^4J, ^5J$), 7.17 ($^2J, ^3J, ^4J, ^5J$)	H-2', H-3', H-4' H-5', H-6'
7.32	5.16 ($^4J, ^5J$), 7.32 ($^2J, ^3J, ^4J, ^5J$)	H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''
8.05	3.62 (6J), 5.16 (5J), 8.05 (2J)	H-8

Tab. 10: Gefundene Kreuzsignale des ^1H , ^1H -LR-COSY-NMR-Experiments von 66.

5.4.5 ^1H , ^{13}C -HMBC- und ^{13}C , ^1H -COLOC-NMR-Spektroskopie

Abbildung 100 zeigt ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Spektrum von **65**, welches sehr wichtig für die Unterscheidung von **65** und **66** ist.

Beim Vergleich der beiden wasserstofftragenden Kohlenstoffe der Pyridinteilstruktur von **65** und **66** fällt die diamagnetische Verschiebung des Kohlenstoffs in Position 5 gegenüber der des Kohlenstoffs von **66** in Position 8 auf. Für den Kohlenstoff von **65** in Position 5 findet sich eine skalare Kopplung über drei Bindungen mit dem Kohlenstoff in Position 4 (162.23 ppm), mit dem in Position 8a (147.48 ppm) sowie eine 3J -Kopplung mit dem in Position 9a (147.85 ppm).

Im ^{13}C , ^1H -COLOC-NMR-Experiment von **66** sieht man für H-8 hingegen eine 3J -Kopplung mit Kohlenstoff in Position 4b (136.83 ppm) sowie eine 3J -Kopplung mit dem Kohlenstoff in Position 9a (147.04 ppm), aber die entscheidende 3J -Kopplung mit dem Kohlenstoff in Position 4 fehlt.

Im ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Spektrum von **65** finden sich 3J -Kopplungen der Methylenprotonen bei 5.16 ppm mit dem Kohlenstoff in Position 5a bei 121.04 ppm, mit den aromatischen Kohlenstoffen in den Positionen 2' und 6' sowie mit dem Kohlenstoff in Position 7.

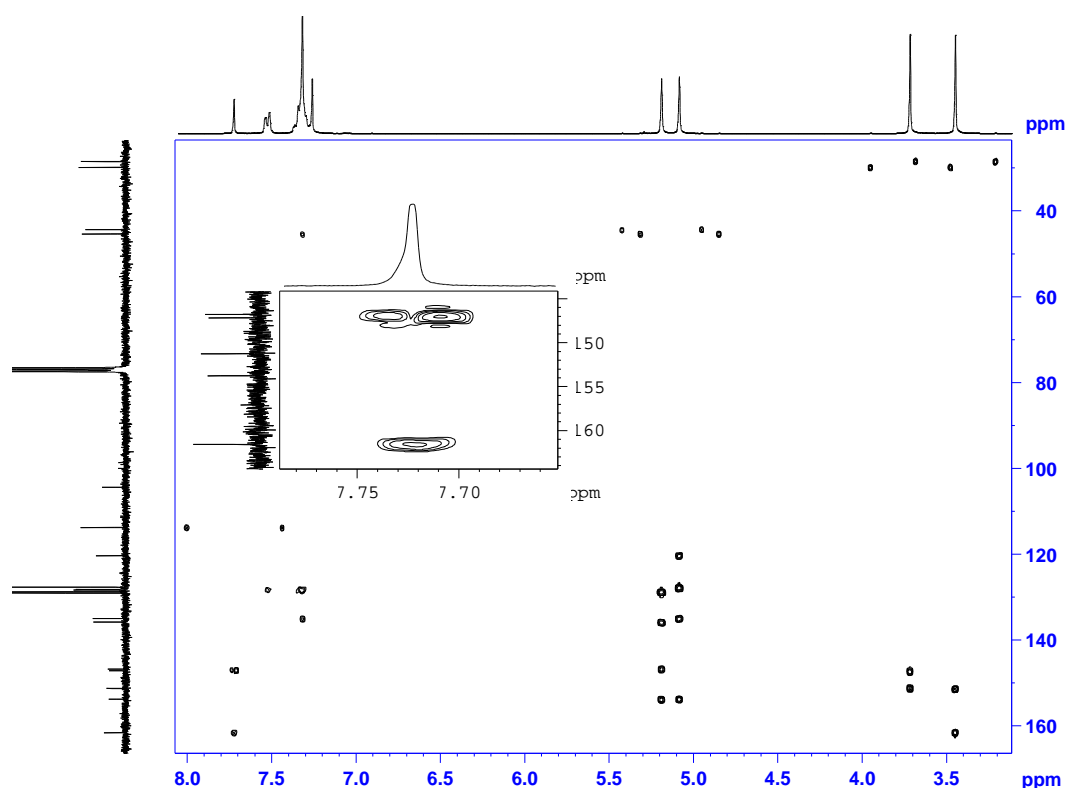


Abb. 100: ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Spektrum von **65** in CDCl_3 .

Auch die Methylenprotonen bei 5.19 ppm korrelieren mit dem Kohlenstoff in Position 7 über drei Bindungen. Weiterhin sieht man 3J -Kopplungen mit den aromatischen

Kohlenstoffen in den Positionen 3'' und 5'' sowie mit dem Kohlenstoff in Position 8a in der Kondensationsstelle.

Im ^{13}C , ^1H -COLOC-NMR-Spektrum von **66** zeigt das Signal des Kohlenstoffs in Position 8 bei 8.05 ppm eine skalare 1J -Kopplung mit dem Kohlenstoff in Position 8 bei 130.88 ppm. Desweiteren findet man eine 2J -Kopplung mit dem Kohlenstoff in Position 7a (123.95 ppm), eine 3J -Kopplung dem Kohlenstoff in Position 4b (136.95 ppm) sowie eine 3J -Kopplung mit dem Kohlenstoff in Position 9a (147.04 ppm). Der Kohlenstoff in Position 7a korreliert zudem mit den Methylenprotonen der Benzylgruppe in direkter Nachbarschaft zu dem Stickstoff in Position 7 (5.16 ppm, 3J -Kopplung) und der Kohlenstoff in Position 4b mit den Methylenprotonen des Stickstoffs in Position 5 (6.03 ppm, 3J -Kopplung). Für den Kohlenstoff in Position 9a lassen sich keine weiteren Kreuzsignale finden.

Die Tabellen 11 und 12 fassen die Ergebnisse der ^1H , ^{13}C -HSQC- und ^1H , ^{13}C -HMBC- sowie ^{13}C , ^1H -COLOC- und ^{13}C , ^1H -COSY-NMR-Experimente zusammen.

Abschließend lässt sich sagen, dass es mit Hilfe der NMR-Spektroskopie gelungen ist, die lineare Verbindung **65** von der angulären Verbindung **66** zu unterscheiden. Die Abbildung 101 zeigt noch einmal beide Strukturen, wobei die skalare Kopplung des Protons in Position 5 von **65** mit dem Kohlenstoff in Position 4, welche entscheidend zur Unterscheidung beider Konstitutionsisomere beigetragen hat, hervorgehoben ist.

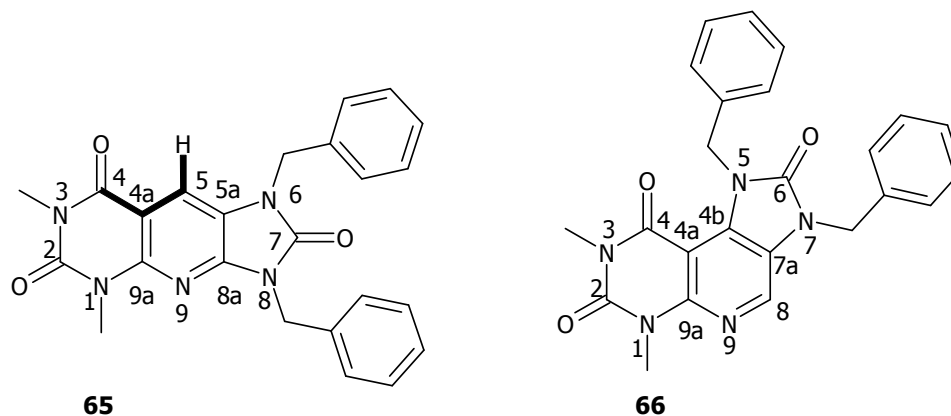


Abb. 101: Darstellung der zur Unterscheidung der beiden Konstitutionsisomere **65** und **66** entscheidend beitragenden skalaren Kopplung aus dem ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Experiment von **65**.

Chemische Verschiebung der C-Atome [ppm]	$^1J_{C,H}$ -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]		$^2J_{C,H}$ -Kopplung zu C-Atom mit δ [ppm]	$^3J_{C,H}$ -Kopplung zu C-Atom mit δ [ppm]	Zuordnung
	aus $^1H, ^{13}C$ -HSQC	aus $^1H, ^{13}C$ -HMBC			
29.13	3.39	3.39	-	-	N ³ -CH ₃
30.50	3.69	3.69	-	-	N ¹ -CH ₃
45.03	5.19	5.19	-	-	N ⁸ -CH ₂ -Ar
46.03	5.16	5.16	-	-	N ⁶ -CH ₂ -Ar
105.09	-	-	-	-	C-4a
114.47	7.72	7.72	-	-	C-5
121.04	-	-	-	5.16	C-5a
128.38	-	-	7.30	5.16, 7.30	C-2', C-6'
128.89	7.30	-	-	-	C-4', C-4''
128.99	7.30	-	-	-	C-3', C-5'
129.45	-	-	-	5.19	C-3'', C-5''
129.74	-	-	-	-	C-2'', C-6''
135.68	-	-	5.16, 7.30	7.30	C-1'
136.49	-	-	5.19	-	C-1''
147.48	-	-	-	5.19, 7.72	C-8a
147.85	-	-	-	3.69, 7.72	C-9a
151.91	-	-	-	3.39, 3.69	C-2
154.42	-	-	-	5.16, 5.19	C-7
162.23	-	-	-	3.39, 7.72	C-4

Tab. 11: Zusammenfassung der Ergebnisse der $^1H, ^{13}C$ -HSQC- und $^1H, ^{13}C$ -HMBC-NMR-Experimente der Verbindung 65.

Chemische Verschiebung der C-Atome [ppm]	$^1J_{C,H}$ -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]		$^2J_{C,H}$ -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]	$^3J_{C,H}$ -Kopplung zu H-Atom mit δ [ppm]	Zuordnung
	aus ^{13}C , 1H -COSY	aus ^{13}C , 1H -COLOC			
28.64	3.43	3.43	-	-	N ³ -CH ₃
30.44	3.62	3.62	-	-	N ¹ -CH ₃
45.57	5.16	5.16	-	-	N ⁷ -CH ₂ -Ar
48.96	6.03	6.03	-	-	N ⁵ -CH ₂ -Ar
97.19	-	-	-	-	C-4a
123.95	-	-	8.05	5.16	C-7a
127.38	7.17	7.17	7.17	7.17	C-4', C-4''
127.48	7.17, 7.32	-	-	5.16	C-2', C-2''
128.33	7.17, 7.32	7.17, 7.32	7.17, 7.32	7.17, 7.32	C-6', C-6''
128.46	7.17	7.17	7.17	7.17	C-3', C-5'
129.10	7.32	7.32	7.32	7.32	C-3'', C-5''
130.88	8.05	8.05	-	-	C-8
134.96	-	-	5.16; 7.32	7.32	C-1''
136.83	-	-	-	6.03, 8.05	C-4b
137.66	-	-	6.03, 7.17	7.17	C-1'
147.04	-	-	-	8.05	C-9a
150.80	-	-	-	3.43, 3.62	C-2
155.20	-	-	-	5.16, 6.03	C-6
160.08	-	-	-	3.43	C-4

Tab. 12: Zusammenfassung der Ergebnisse der ^{13}C , 1H -COLOC- und ^{13}C , 1H -COSY-NMR-Experimente der Verbindung 66.

6 PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die Testungen einer Auswahl der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden freundlicherweise von dem Arbeitskreis von Frau Prof. Dr. C. E. Müller des Pharmazeutischen Instituts der Universität Bonn durchgeführt. Es handelt sich dabei um Radioligandbindungsstudien an den Adenosin-Rezeptorsubtypen A₁, A_{2A} und A₃.

6.1 Einführung in die Radioligandbindungsstudien

Die Radioligandbindungsstudien dienen der Ermittlung von K_i-Werten kompetitiv hemmender Substanzen. Den Studien liegt die Annahme zugrunde, dass die Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung dem Massenwirkungsgesetz unterliegt. Eine kleine Dissoziationskonstante K_D repräsentiert eine hohe Affinität des Liganden zum Rezeptor. Bei den Radioligandbindungsstudien konkurriert ein hochaffiner Radioligand mit bekannter K_D mit der zu testenden Substanz um die Rezeptorbindungsstelle. Das Experiment führt zum Erhalt der versuchsabhängigen Parameter EC₅₀, der Konzentration an ungebundenem Radioliganden im Inkubationsansatz ([L]) sowie des K_D-Werts. Mithilfe der von CHENG und PRUSOFF [1973] gefundenen Beziehung lässt sich der K_i-Wert als versuchsunabhängiger Parameter ermitteln (Abb. 102). Je kleiner der K_i-Wert ist, desto stärker bindet der Ligand an den Rezeptor [BÖHM ET AL., 1996].

$$K_i = \frac{EC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_D}}$$

K_i = Gleichgewichtskonstante für die Bindung der Testsubstanz

EC₅₀ = Konzentration der Testsubstanz mit 50 %-iger Reduktion der spezifischen Radioligandbindung

[L] = Konzentration an freien Radioliganden im Inkubationsansatz

K_D = Dissoziationskonstante von Radioligand und Rezeptor

Abb. 102: Berechnung des K_i-Wertes nach CHENG und PRUSOFF [1973].

6.2 Durchführung der Radioligandbindungsstudien

Die Testungen wurden an membranständigen A_1 - und A_{2A} -Rezeptoren durchgeführt, die aus Geweben mit hoher Rezeptordichte aus Rattenhirn präpariert wurden. Für die Radioligandbindungsstudien am A_1 -Rezeptor gewinnt man Cortex-, im Falle des A_{2A} -Rezeptors Striatummembranen [BULICZ ET AL., 2006].

Vor der eigentlichen Inkubation wurden die verdünnten Membranpräparationen mit Adenosindesaminase vorinkubiert, damit im Gewebe vorkommendes Adenosin zu Inosin abgebaut wird. Inosin ist an Adenosinrezeptoren inaktiv und konkurriert somit nicht mit der Testsubstanz bzw. dem Radioliganden um die Rezeptorbindungsstelle. Die Testsubstanzen wurden in DMSO gelöst, bevor mit einem Inkubationspuffer auf die zu testende Konzentration von 10 μ M verdünnt wurde. Die Endkonzentration an DMSO in den zu vermessenden Proben darf 2.5 % nicht überschreiten, da steigende DMSO-Konzentrationen zu niedrige K_i -Werte vortäuschen können.

Die Beschreibung der genaueren Durchführung findet sich bei BULICZ ET AL. [2006].

6.2.1 Radioliganden

Die Abbildung 103 zeigt die für die Testung verwendeten Radioliganden.

Es handelt sich um speziell entwickelte mit Tritium angereicherte Substanzen. Tritium besitzt eine lange Halbwertszeit und zerfällt unter Aussendung von β -Strahlung, deren Intensität ausgewertet wird.

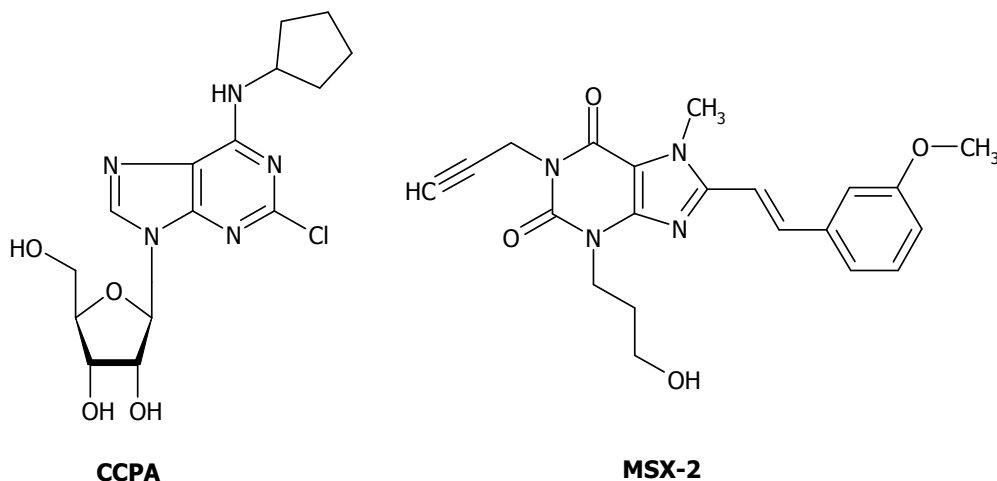


Abb. 103: Strukturen der in den Testsystemen verwendeten Radioliganden in ihrer nicht mit Tritium angereicherten Form.

Als Radioliganden für das A_1 -Rezeptor-Testsystem wurde das [3 H]2-Chloro- N^6 -cyclopentyladenosin ([3 H]CCPA) verwendet. Mit einem K_D -Wert von 0.4 nM an den A_1 -Rezeptoren zählt dieser Agonist nicht nur zu den selektivsten, sondern auch zu den potentesten A_1 -Rezeptor-Radioliganden [LOHSE ET AL., 1998].

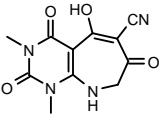
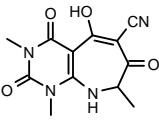
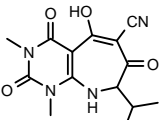
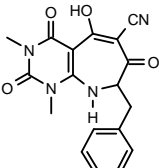
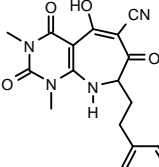
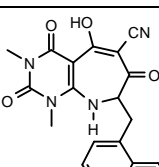
Für das A_{2A}-Rezeptor-Testsystem wurde auf den selektiven sowie potenten A_{2A}-Rezeptor-Antagonist [³H]3-(3-Hydroxypropyl)-7-methyl-8-(*m*-methoxystyryl)-1-propagylxanthin ([³H]MSX-2) als Radioliganden [MÜLLER ET AL., 2000] zurückgegriffen. Sein K_D-Wert liegt im Bereich von 8 nM. Abbildung 103 zeigt die verwendeten Radioliganden in ihrer nicht radioaktivmarkierten Form.

6.3 Ergebnisse und Diskussion

Die folgenden Tabellen 13 bis 17 fassen die gefundenen Testergebnisse zusammen. Für Substanzen, deren prozentuale Hemmung der Radioligandbindung unter 50 % liegt, erfolgte keine Ermittlung der K_i-Werte. Da die Radioligandbindungstudien mit einer Konzentration der Testsubstanz von 10 µM begonnen wurde, kann im Falle einer nicht festzustellenden Hemmung keine Aussage über die antagonistische Wirkung höherer Konzentrationen getroffen werden.

6.3.1 Ergebnisse aus der Reihe der Pyrimido[4,5-*b*]azepine

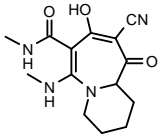
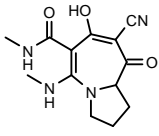
In der Reihe der Pyrimido[4,5-*b*]azepine ist kaum eine Affinität weder zu dem A₁-, noch zu dem A_{2A}-Rezeptor zu erkennen. Da die prozentuale Hemmung in jedem Fall unter 50 % liegt, konnten keine K_i-Werte ermittelt werden. Die Substanzen **42d**, **42e** und **42f** mit den aromatischen Resten zeigen jedoch zumindest eine 11%-ige Inhibition beider Rezeptoren, wenn auch unselektiv, wobei man bei **42f** eine Präferenz für den A_{2A}-Rezeptor erkennen kann. Demnach scheint ein voluminöser aromatischer Rest in Position 8 günstig für eine antagonistische Wirkung am A_{2A}-Rezeptor zu sein. Die Kettenlänge zwischen dem aromatischen Rest und dem Heterozyklus sollte jedoch nicht weiter verlängert werden, da die Affinität von **42e** zu beiden Rezeptoren schon wieder abnimmt. Eine Veretherung der Hydroxyfunktion in Position 5 könnte durch den Wegfall des Wasserstoffbrückenakzeptors die Affinität der Pyrimido[4,5-*b*]azepine am A_{2A}-Rezeptor erhöhen. Das Substituentenmuster der Stickstoffatome in den Positionen 1 und 3 sollte jedoch erhalten bleiben, da die Methylgruppen sich sowohl günstig auf die Selektivität, als auch auf die Affinität am A_{2A}-Rezeptor auswirken [CRISTALLI ET AL., 2007].

Nr.	Testsubstanz	A ₁ -Rezeptor (Cortexmembran des Rattenhirns) [³ H]CCPA		A _{2A} -Rezeptor (Striatummembran des Rattenhirns) [³ H]MSX-2	
		Hemmung der Radioligand- Bindung bei 10 μM [%]	K _i [nM] (n=3)	Hemmung der Radioligand- bindung bei 10 μM [%]	K _i [nM] (n=3)
42a		8 ± 3 %	n. d.	23 ± 5 %	n. d.
42b		1 ± 1 %	n. d.	5 ± 7 %	n. d.
42c		1 ± 2 %	n. d.	0 ± 9 %	n. d.
42d		11 ± 7 %	n. d.	8 ± 2 %	n. d.
42e		9 ± 3 %	n. d.	15 ± 5 %	n. d.
42f		11 ± 3 %	n. d.	21 ± 4 %	n. d.

Tab. 13: Testergebnisse der Pyrimido[4,5-b]azepine.

6.3.2 Ergebnisse aus der Reihe der Azepine

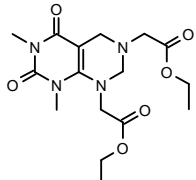
Auch für die Testverbindungen mit einer Azepinstruktur konnten keine K_i-Werte ermittelt werden. Interessanterweise blockieren **45g** und **45h** den A_{2A}-Rezeptor trotz fehlender 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2,4-dion-Teilstruktur zu 11 bzw. 16 %.

Nr.	Testsubstanz	A ₁ -Rezeptor (Cortexmembran des Rattenhirns) [³ H]CCPA		A _{2A} -Rezeptor (Striatummembran des Rattenhirns) [³ H]MSX-2	
		Hemmung der Radioligand- bindung bei 10 µM [%]	K _i [nM] (n=3)	Hemmung der Radioligand- bindung bei 10 µM [%]	K _i [nM] (n=3)
45g		3 ± 1 %	n. d.	11 ± 7 %	n. d.
45h		7 ± 3 %	n. d.	16 ± 4 %	n. d.

Tab. 14: Testergebnisse der Azepine.

6.3.3 Ergebnisse der homologen Xanthinstruktur

Bei **107** mit der homologen Xanthinstruktur wurde das Substituentenmuster nicht optimiert, da das Ziel der Arbeit darin bestand, eine Synthesesequenz zur Darstellung dieses Grundkörpers zu entwickeln. Dennoch zeigt die Substanz schon eine Affinität zu beiden Rezeptoren, wobei die zum A_{2A}-Rezeptor überwiegt und im Bereich von 27 % liegt.

Nr.	Testsubstanz	A ₁ -Rezeptor (Cortexmembran des Rattenhirns) [³ H]CCPA		A _{2A} -Rezeptor (Striatummembran des Rattenhirns) [³ H]MSX-2	
		Hemmung der Radioligand- bindung bei 10 µM [%]	K _i [nM] (n=3)	Hemmung der Radioligand- bindung bei 10 µM [%]	K _i [nM] (n=3)
107		14 ± 4 %	n. d.	27 ± 3 %	n. d.

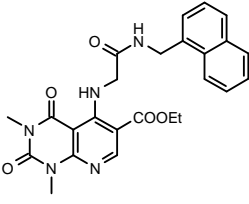
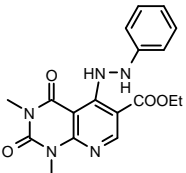
Tab. 15: Testergebnis der homologen Xanthinstruktur.

Die gefundene Synthesesequenz ermöglicht es jedoch für zukünftige Arbeiten, den für die Steigerung der Affinität am A_{2A}-Rezeptor notwendigen aromatischen Substituenten durch die Wahl des entsprechenden primären Amins einzuführen,

wobei zahlreiche Variationen des Aromatens sowie dessen Substituentenmuster leicht vorzunehmen sind. Desweiteren kann der Stickstoff in Position 8 des homologen Xanthins mit den unterschiedlichsten Substituenten versehen werden.

6.3.4 Ergebnisse aus der Reihe der Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine

Die getesteten Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **82** und **93** bevorzugen beide den A_{2A}-Rezeptor, zu dem **82** eine Affinität von 26 % und **93** eine von 33 % aufweist. **82** unterscheidet sich von der bisher bekannten potentesten Verbindung dieser Substanzklasse, dem 6-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethyl-5-naphthylmethylaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion [BULICZ ET AL., 2006], durch eine zusätzliche Amidstruktur sowie einer Methylengruppe zwischen dem Naphthylmethylrest und der NH-Funktion.

Nr.	Testsubstanz	A ₁ -Rezeptor (Cortexmembran des Rattenhirns) [³ H]CCPA (n=3)		A _{2A} -Rezeptor (Striatummembran des Rattenhirns) [³ H]MSX-2 (n=3)	
		Hemmung der Radioligand- bindung bei 10 μM [%]	K _i [nM]	Hemmung der Radioligand- bindung bei 10 μM [%]	K _i [nM]
82		14 ± 3 %	n. d.	26 ± 3 %	n. d.
93		15 ± 1 %	n. d.	33 ± 6 %	n. d.

Tab. 16: Testergebnisse der Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine.

Sowohl die Kettenverlängerung als auch die Amidfunktion führen somit zu einer drastischen Abnahme der Wirkung. BULICZ ET AL. [2006] konnten zeigen, dass der Ersatz des Naphthylrestes der potentesten ihrer Verbindungen durch einen Phenylrest zu einem starken Affinitätsverlust führte, so dass kein K_i-Wert ermittelt werden konnte. Auf **82** übertragen würde diese Erkenntnis bedeuten, dass ein Naphthylrest anstelle des Phenylrestes zu hoch potenten Verbindungen führen könnte, da die Kettenlänge zwischen dem Aromaten und dem heterozyklischen

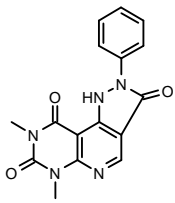
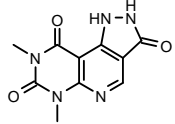
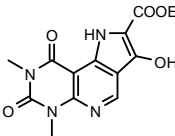
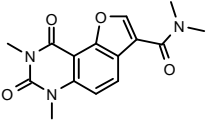
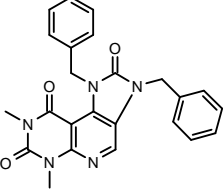
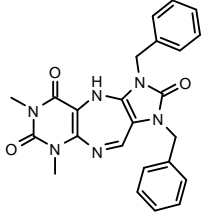
Ringsystem im Vergleich zu der von BULICZ ET AL. [2006] dargestellten potentesten Verbindung erhalten geblieben ist.

6.3.5 Ergebnisse aus der Reihe der trizyklischen Verbindungen

Die Dieckmann-Zyklisierung von **93** führt zu **94** und geht mit einer Abnahme der Affinität bei gleichzeitiger Zunahme der Selektivität zugunsten des A_{2A} -Rezeptors einher. Bei **92** fällt bei identischer Struktur der Phenylrest weg und die Selektivität sowie Rezeptor-Affinität verringert sich, allerdings nicht signifikant. In keinem Fall reicht die Rezeptor-Affinität jedoch aus, um K_i -Werte bestimmen zu können.

Bei **73** liegt zum einen die NH-Funktion durch Einbindung in den Pyrrolring rigidisiert vor und zum anderen ist der flexible voluminöse Rest wie z. B. der Naphthylrest der von BULICZ ET AL [2006] dargestellten Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine durch einen starren Heterozyklus ersetzt worden. Dabei geht die Rezeptor-Affinität sowie -Selektivität zum größten Teil verloren, wobei jedoch eine über 20%-ige Antagonisierung der Radioligandbindung festzustellen ist. Da sich die Einführung von Propylresten in die Positionen 1 und 3 zur selektiven Erhöhung der Affinität am A_1 -Rezeptor bewährt hat [DRABCZYŃSKA ET AL., 2007], könnte bei **73** eine derartige Strukturabwandlung zu einer Verbesserung der Wirkung führen.

Die Bedeutung der NH-Funktion sollte anhand von **96** mit einem Furan- anstelle eines Pyrrolringes untersucht werden. **96** weist zwar eine mit der von **73** vergleichbar geringe Affinität zu beiden Rezeptoren auf, blockiert aber erstaunlicherweise mehr den A_1 - als den A_{2A} -Rezeptor, so dass die NH-Funktion bei den trizyklischen Strukturen nicht essentiell, weder für die antagonistische Wirkung, noch für die Selektivität zu sein scheint. Dieses müsste jedoch durch die Testung weiterer Verbindungen bestätigt werden.

Nr.	Testsubstanz	A₁-Rezeptor (Cortexmembran des Rattenhirns) [³ H]CCPA (n=3)		A_{2A}-Rezeptor (Striatummembran des Rattenhirns) [³ H]MSX-2 (n=3)	
		Hemmung der Radioligand- bindung bei 10 µM [%]	K _i [nM]	Hemmung der Radioligand- bindung bei 10 µM [%]	K _i [nM]
94		5 ± 3 %	n. d.	22 ± 3 %	n. d.
92		12 ± 3 %	n. d.	18 ± 6 %	n. d.
73		24 ± 3 %	n. d.	33 ± 7 %	n. d.
96		27 ± 5 %	n. d.	18 ± 6 %	n. d.
66		49 ± 3 %	182 ± 25	71 ± 7 %	2540 ± 124
67		5 ± 1 %	n. d.	16 ± 4 %	n. d.

Tab. 17: Testergebnisse der trizyklischen Zielstrukturen.

Die Entwicklung einer Synthesesequenz, die es ermöglicht, trizyklische Zielstrukturen vom Imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-Typ darzustellen, führte u. a. zu **66**. Mit dieser Verbindung ist es gelungen, einen gegenüber dem A_{2A}-Rezeptor selektiven A₁-Rezeptor-Antagonisten mit einem K_i-Wert von 182 nM zu synthetisieren.

Für die Berechnung der Selektivität gegenüber dem A_{2A}-Rezeptor wurde folgende Formel verwendet [DRABCZYŃSKA ET AL., 2007]:

$$A_1\text{-Rezeptor-Selektivität} = K_{iA_{2A}} / K_{iA_1}$$

Tabelle 18 vergleicht die K_i-Werte sowie Selektivitäten der affinsten A₁-Rezeptor-Antagonisten (Abb. 104) aus der Veröffentlichung von DRABCZYŃSKA ET AL. [2007], deren publiziertes pharmakophores Modell für A₁-Rezeptor-Antagonisten zusammen mit dem von BULICZ ET AL. [2006] die Grundlage für die Synthesen trizyklischer Heterocyclen der vorliegenden Arbeit bildete, mit der eigenen Verbindung **66**. Man erkennt, dass es mit der Darstellung von **66** gelungen ist, die Selektivität gegenüber dem A₁-Rezeptor zu erhöhen. Verbindung **D** besitzt zwar die stärkste Affinität zum A₁-Rezeptor, ihre Selektivität ist jedoch geringer ausgeprägt. Durch die Einführung von Propylresten in die Positionen 1 und 3 von **A** gelangt man zu **D** mit einer um das 16-fache stärkeren antagonistischen Affinität am A₁-Rezeptor. Eine analoge Änderung des Substituentenmusters von **66** könnte somit zu neuen hochpotenten A₁-Rezeptor-Antagonisten führen. Desweiteren scheint ein Chlorsubstituent in *m*-Position sich als vorteilhaft für die antagonistische Wirkung zu erweisen.

Eine Erweiterung des Ringsystems von **66** unter Einführung einer NH-Funktion führt zu der Verbindung **67**, die kaum noch eine Affinität zum A₁-Rezeptor hat und sogar eher A_{2A}-Rezeptor-selektiv ist.

Nr.	A ₁ VERSUS [³ H]CCPA K _i -Wert (nM)	A _{2A} VERSUS [³ H]MSX-2 K _i -Wert (nM)	A ₁ Selektivität (A _{2A} / A ₁)
66	182	2540	14
A	1420	1120	1
B	230	870	4
C	480	1730	4
D	89	478	5
E	180	1130	6

Tab. 18: Vergleichende Darstellung der K_i-Werte ausgewählter Strukturen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es mit der Darstellung eines Imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidins gelungen ist, eine neue Leitstruktur für den A₁-Rezeptor zu entwickeln, welche die pharmakophoren Modelle von DRABCZYŃSKA ET AL. [2007] und BULICZ ET AL. [2006] kombiniert. Abbildung 105 zeigt das neue von **66** abgeleitete pharmakophore Modell. Im Vergleich zu dem 6-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethyl-5-naphthylmethylaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion von BULICZ ET AL. [2006] ist das Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin erhalten geblieben, während auf

die NH- sowie auf die elektronenziehende Funktion in Anlehnung an das pharmakophore Modell von DRABCZYŃSKA ET AL. [2007] verzichtet wurde. Bei DRABCZYŃSKA ET AL. [2007] findet sich die angular angeordnete Ringkombination Sechsring–Fünfring–Sechsring, welche bei **66** zu einer Sechsring–Sechsring–Fünfring–Kombination abgewandelt wurde. Zudem sind zwei voluminöse Reste eingeführt worden.

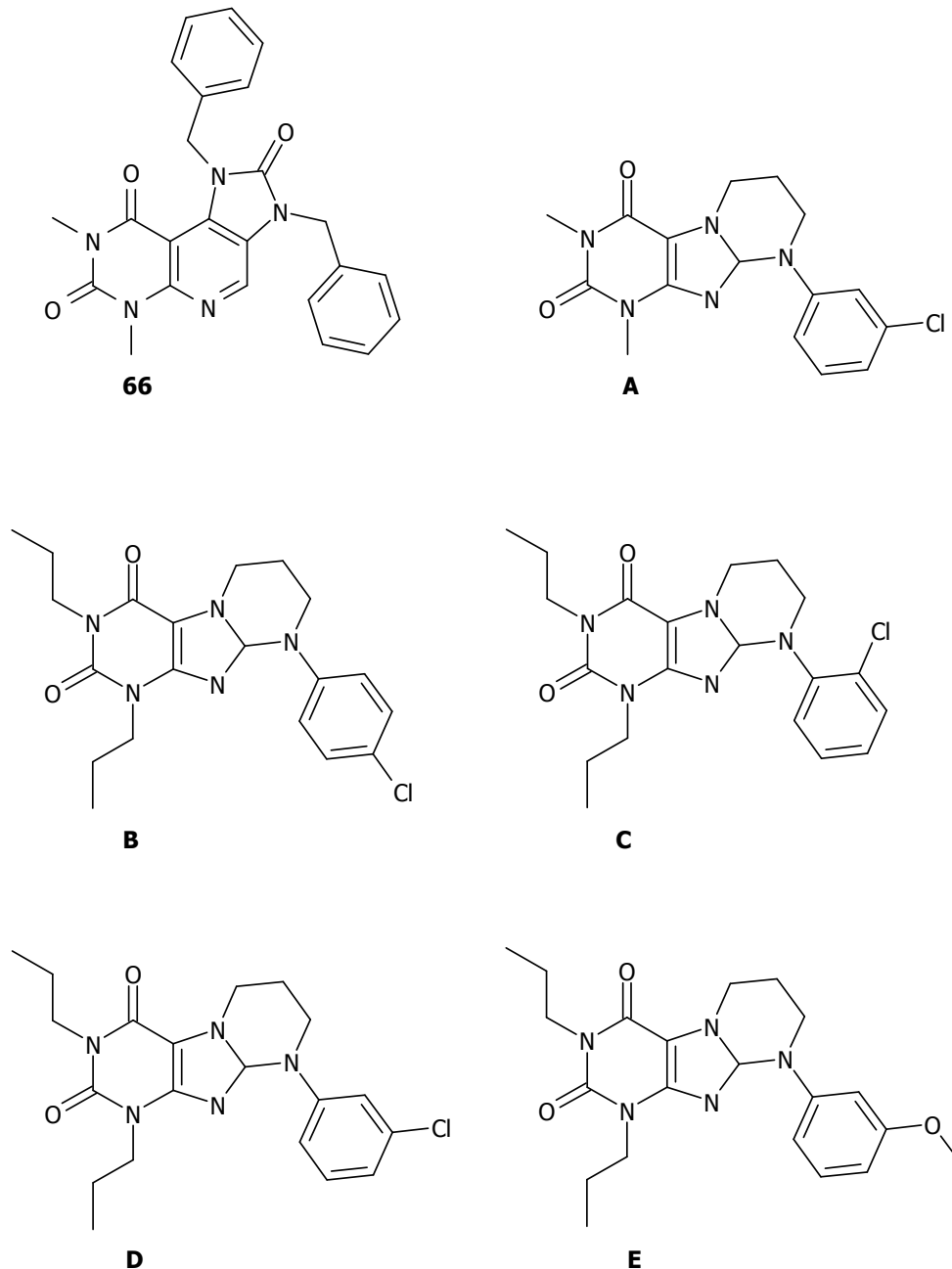


Abb. 104: Strukturen der untersuchten trizyklischen A_1 -Rezeptor-Antagonisten.

Zur Untersuchung weiterer Struktur-Wirkungs-Beziehungen sollten in weiteren Arbeiten in die Positionen 1 und 3 Propylreste eingeführt sowie das Substituentenmuster der aromatischen Reste in den Positionen 5 und 7 variiert werden. Die Anzahl

der Aromaten sollte erhalten bleiben, da der Verzicht auf einen aromatischen Rest im Hinblick auf die Verbindung **94** nicht nur mit einem Affinitätsverlust, sondern auch mit einer Umkehr der Selektivität zugunsten des A_{2A}-Rezeptors einhergehen könnte.

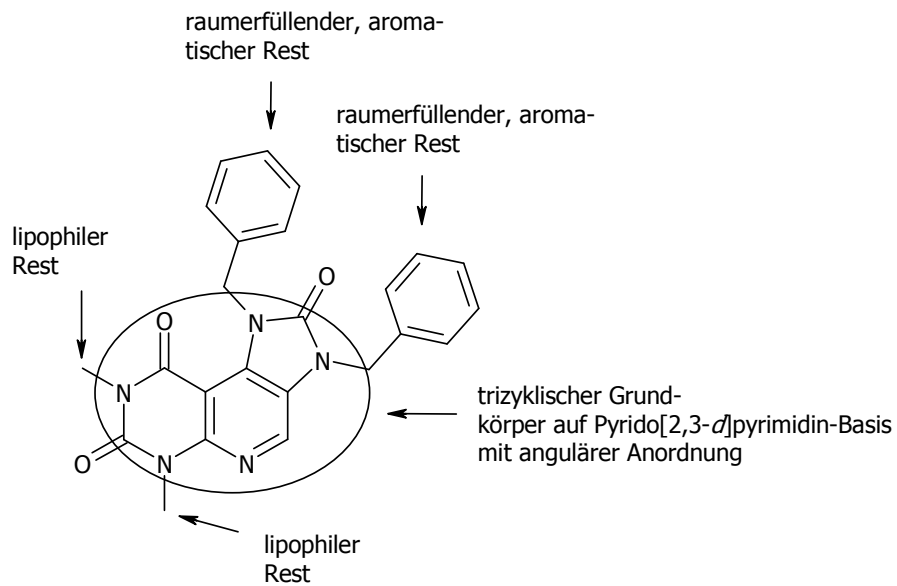


Abb. 105: Anhand von **66** entwickeltes *pharmakophores Modell* für A₁ Rezeptor Antagonisten.

7 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

7.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese und Analytik neuartiger 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-annelierter, bi- und trizyklischer Heterozyklen sowie deren pharmakologischer Untersuchung zur Aufstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen an Adenosin-Rezeptoren.

Auf dem Weg der Entwicklung einer geeigneten Synthesesequenz zur Annelierung eines Siebenringes an 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin wurde eine neue Umlagerung des in Position 5 aracylsubstituierten 6-Amino-1,3-dimethyluracils in Gegenwart von Natriumethanolat zu Zimtsäureamiden gefunden, deren Struktur durch eine umfangreiche Analytik einschließlich einer Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden konnte.

In weiteren Experimenten ist es gelungen, eine enantiokonservative (97 % *ee*), dreistufige Synthesesequenz zu entwickeln, die es ermöglicht, auf einfachem Wege unter Verwendung von Aminosäureestern mit primärer Aminofunktion einen Siebenring an die 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-Teilstruktur zu annelieren und zu einem neuen Pyrimido[4,5-*b*]azepin zu gelangen, dessen Substituentenmuster zahlreiche Variationen ermöglicht. Dieses Ringsystem, gleichgültig wie auch immer es substituiert ist, wurde bisher noch nicht in der Literatur beschrieben.

Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von **42d** wurde eine HPLC-Methode entwickelt.

Die Darstellung der Imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin- sowie der Imidazo[5,4:*e*]pyrimido[2,3-*b*]diazepin-Zielstruktur konnte durch die Entwicklung einer konvergenten Synthesemethode, welche zu den Verbindungen **66** und **67** führte, elegant realisiert werden.

Weiter ist es gelungen die NH-Funktion des von BULICZ ET AL. [2006] dargestellten 6-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethyl-5-naphthylmethylaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dions durch Einbindung in den Pyrrolring eines Pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidins zu rigidisieren.

Es konnte zudem eine Synthesesequenz entwickelt werden, die es ermöglicht, anstelle eines Pyrrolringes einen Furanring an das Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin zu annelieren, so dass die Furo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-Zielstruktur erhalten wurde.

Neben einem Imidazol und einem Pyrrol konnte durch die Umsetzung von **71** mit Hydrazin und Phenylhydrazin auch ein Pyrazolonring unter Erhalt der

Pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-Zielstruktur anneliert werden.

Die Synthese eines Pyrido[2,3-*d*]pyrimidins konnte erfolgreich durchgeführt werden, bei dem die elektronenziehende Funktion nicht direkt am Pyridinring gebunden ist, wobei drei weitere Syntheseschritte erfolgen müssen, um das Substituentenmuster dem des 6-Ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethyl-5-naphthyl-methylamino-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dions von BULICZ ET AL. [2006] anzupassen.

Auch konnte die Darstellung einer homologen Xanthin-Zielstruktur durch die Synthese von **107** erreicht werden, welche interessante Variationsmöglichkeiten für Synthesen weiterführender Arbeiten bietet.

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. C. E. Müller des pharmazeutischen Instituts der Universität Bonn wurde eine Auswahl der dargestellten Verbindungen an den Adenosin-Rezeptor-Subtypen A₁ und A_{2A} getestet, um neue Struktur-Wirkungsbeziehungen aufstellen zu können. Während die Pyrimido[4,5-*b*]azepine kaum eine Affinität zu den Rezeptorsubtypen zeigten, konnte innerhalb der großen Gruppe der dargestellten trizyklischen Zielstrukturen mit dem Imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin **66** eine neue Leitstruktur für den A₁-Rezeptor gefunden werden, die die Grundlage für die Entwicklung einer neuer Substanzklasse potentiell hochwirksamer A₁-Rezeptor-Antagonisten bildet.

7.2 Ausblick

Die Darstellung der zahlreichen neuartigen Zielstrukturen bietet viel Potential zur Variation der jeweiligen Substituentenmuster. Mit der Verbindung **66** konnte in Bezug auf die antagonistische Wirkung am A₁-Rezeptor eine neue Leitstruktur gefunden werden. In weiterführenden Arbeiten besteht die Möglichkeit durch eine Optimierung des Substituentenmusters der aromatischen Reste bzw. des Aromaten selber sowie durch die Einführung von Propylresten in die Positionen 1 und 3 der Darstellung hochaffiner sowie selektiver A₁-Rezeptor-Antagonisten. Schließlich lassen sich die entwickelten Synthesewege auf andere Enaminocarbonylverbindungen übertragen, was eine interessante Bereicherung der Heterozyklenchemie zur Folge hat.

8 EXPERIMENTELLER TEIL

8.1 Allgemeine Hinweise

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

Schmelzpunkte:

Schmelzpunktapparatur Stuart Scientific, SMP03.

Die Angabe der Schmelzpunkte erfolgt unkorrigiert.

Elementaranalysen:

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

IR-Spektroskopie:

Perkin-Elmer 16 PC FT-IR.

Messung als Kaliumbromid-Presslinge

Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet:

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

NMR-Spektroskopie:

Kernresonanzspektrometer ARX 300 (Bruker, Rheinstetten).

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

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

Interner Standard: Tetramethylsilan (TMS)

Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, eines Dubletts, ddt = Dublett eines Dubletts eines Triplets, t = Triplett, dt = Dublett eines Triplets, q = Quartett, dq = Dublett eines Quartetts, quint = Quintett, m_c = Multiplettzentrum, br = verbreitertes Signal, J = Kopplungskonstante in Hz, Ar = Aromat.

Die Auswertung erfolgt generell nach den Regeln für Spektren 1. Ordnung.

Wenn die Auswertung höherer Ordnung möglich ist, geschieht diese anhand des Lehrbuchs von GÜNTHER [1983].

Massenspektrometrie:

Hewlett-Packard MS-Engine 5989 A,
Elektronenstoßionisierung (EI) bei 70 eV,
Direkteinlass: Schubstange IGT (Instrumente und Geräte Technik GmbH),
Wolframwendel, Temperatur der Ionenquelle: 250 °C,
Quadrupol-Temperatur: 120 °C, Lösungsmittel: Methanol.
Bruker Esquire-LC,
Elektrosprayionisierung (ESI),
Direkteinlass als Methanol/Wasser/Ammoniumformiat-Lösung.
m/z = Masse pro Ladung.

Hochauflösende Massenspektrometrie:

Institut für Organische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
(Finnigan MAT 8230, 70 eV).

Chemikalien:

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

Alle literaturbekannten Verbindungen sind mit einem * gekennzeichnet.

8.2 Allgemeine Synthesevorschriftenvorschriften

Für die entwickelten und durchgeführten Synthesen lassen sich allgemeine Arbeitsvorschriften formulieren. Bei den Monographien der Verbindungen befinden sich die individuell zu berücksichtigenden Synthese- und Aufarbeitungshinweise.

8.2.1 Darstellung 5-substituierter 6-Amino-1,3-dimethyluracile in Anlehnung an BERNIER ET AL. [1976]

Nach Suspendieren von 0.1 mol 6-Amino-1,3-dimethyluracil in 100 ml Pyridin tropfte man 0.1 mol des jeweiligen Säurechlorids vorsichtig hinzu. Anschließend wurde bis zur vollständigen Umsetzung am Rückfluss erhitzt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der feste Rückstand mit Wasser aufgenommen. Nach kurzem Erhitzen und anschließendem Abkühlen saugte man den entstehenden Niederschlag ab und kristallisierte aus Dioxan um.

8.2.2 Darstellung von 2-Cyano-3-(*N*-methyl)aminozimtsäure-(*N*-methyl)amid-Derivaten

5 mmol des entsprechenden 5-substituierten 6-Amino-1,3-dimethyluracils wurden zusammen mit 2.7 g (50 mmol) Natriummethoxid in 25 ml Butanol am Rückfluss erhitzt.

Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, eine azeotrope Destillation mit Wasser durchgeführt und der feste Rückstand mit wenig Eis versetzt.

Methode A: Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Methode B: Die wässrige Phase wurde mit 50 ml Dichlormethan aufgenommen und noch dreimal mit 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt.

Nach Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der ölige Rückstand mit Ether versetzt und erneut evakuiert. Der dabei entstehende Niederschlag wurde aus Ethanol umkristallisiert.

8.2.3 Darstellung von in Position 6 mit Aminosäureestern substituierten 1,3-Dimethylpyrimido-2,4-dion-Derivaten

10 mmol (1.74 g) 6-Chlor-1,3-dimethyluracil, 20 mmol des Aminosäureesters und 40 mmol (4.04 g) Triethylamin wurden in 20 ml Dimethylformamid bis zur vollständigen Umsetzung im Ölbad bei 165 °C Badtemperatur erhitzt. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum, versetzte den Rückstand mit wenig Eiswasser und extrahierte dreimal mit je 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne einrotiert. Die weitere Aufreinigung des resultierenden Öls erfolgte mittels Säulenchromatographie.

8.2.4 Darstellung von 5-(2-Cyanoacetyl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-2,4-dion-Derivaten

10 mmol des in Position 6 mit einem Aminosäureester substituierten 1,3-Dimethylpyrimido-2,4-dions wurden mit 20 mmol Cyanessigsäure und 200 mmol Acetanhydrid langsam im Ölbad auf 100 °C Badtemperatur erhitzt und 10 min bei dieser Temperatur gehalten.

Methode A: Das beim Abkühlen ausfallende Rohprodukt wurde abfiltriert und aus dem entsprechenden Lösungsmittel umkristallisiert.

Methode B: Bleibt beim Abkühlen die Bildung eines Niederschlags aus, wurde überschüssiges Acetanhydrid im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Eis versetzt. Nach kräftigem Rühren kristallisierte das Rohprodukt. Dieses wurde abgesaugt und aus dem entsprechenden Lösungsmittel rekristallisiert.

Methode C: Bleibt beim Abkühlen die Bildung eines Niederschlags aus, wurde überschüssiges Acetanhydrid im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Eis versetzt und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Nach Trocknung der vereinigten Extrakte über Na₂SO₄ wurde filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

8.2.5 Darstellung von 6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-pyrimido[4,5-*b*]azepin-2,4,7-trionen

Methode A: 1 mmol des in Position 6 mit einem Aminosäureester substituierte 5-(2-Cyanoacetyl)-1,3-dimethylpyrimido-2,4-dions wurde in 4 ml einer Lösung von 1 mmol Natrium in Ethanol (bei den Methylestern wurde eine entsprechend konzentrierte Natriummethoxidlösung hergestellt) eingetragen und bei RT bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend entfernte man überschüssigen Ethanol im Vakuum, gab Eis auf den Rückstand und säuerte unter Eiskühlung mit Eisessig auf pH 4 - 5 an. Das anfallende Rohprodukt wurde abgesaugt und aus dem entsprechenden Lösungsmittel rekristallisiert.

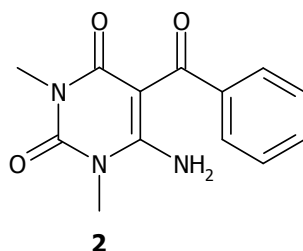
Methode B: 3.6 mmol des in Position 6 mit einem Aminosäureester substituierte 5-(2-Cyanoacetyl)-1,3-dimethylpyrimido-2,4-dions und 45 mmol Natriummethoxid wurden in 50 ml Methanol gelöst und bis zur vollständigen Umsetzung am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen entfernte man überschüssiges Methanol im Vakuum, gab Eis auf den Rückstand und säuerte, wenn das Eis geschmolzen war, unter Eiskühlung mit Eisessig an. Das Rohprodukt fiel nach längerem, kräftigem Rühren im Eisbad aus, wurde abgesaugt und aus dem entsprechenden Lösungsmittel rekristallisiert.

8.3 Synthese von 2-Cyano-3-(*N*-methyl)aminozimtsäure-(*N*-methyl)amid-Derivaten

Die Darstellung der 2-Cyano-3-(*N*-methyl)aminozimtsäure-(*N*-methyl)amid-Derivate erfolgte in zwei Stufen. Der Acylierung von 6-Amino-1,3-dimethyluracil schloß sich die Umlagerung an.

8.3.1 6-Amino-5-benzoyl-1,3-dimethyluracil (2)*

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.1.



Edukte: 15.5 g (0.1 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil, 14.1 g (0.1 mol) Benzoylchlorid; 3 h Rückfluss

Ausbeute: 17.2 g (66 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 258 °C (Dioxan)

Lit.: 258 °C [BERNIER ET AL., 1976]

C₁₃H₁₃N₃O₃ (259.27 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

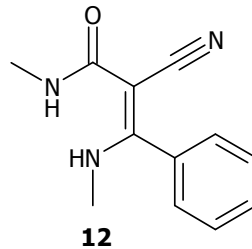
δ/ppm (TMS) = 3.06 (s, 3H, *N*²-CH₃), 3.35 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 7.35 (m_c, 5H, Ar-H), 9.18 (br s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 27.38 (*N*²-CH₃), 29.54 (*N*¹-CH₃), 89.54 (C-5), 126.95 (2C, C-2', C-6'), 127.15 (2C, C-3', C-5'), 129.26 (C-4'), 142.95 (C-1'), 149.99 (C-2), 158.01 (C-6), 160.60 (C-4), 194.57 (CO).

8.3.2 2-Cyano-3-(*N*-methyl)aminozimtsäure-(*N*-methyl)amid (12)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.2.



Edukte: 15.5 g (5 mmol) **2**; 2 h Rückfluss; Methode A

Ausbeute: 0.8 g (73 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 173.3 °C

C₁₂H₁₃N₃O (215.26 g/mol)

ber.: C 66.96 H 6.09 N 19.52

gef.: C 67.07 H 6.25 N 19.51

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2.75 (d, ³J = 5.2 Hz, 3H, HNCH₃), 2.85 (d, ³J = 5.0 Hz, 3H, H₃CNHCO), 5.95 (br s, 1 H, H₃CNHCO), 7.33 (m_c, 2H, H-2', H-6'), 7.49 (m_c, 3H, H-3', H-4', H-5'), 10.62 (br s, 1H, HNCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 26.00 (H₃CNHCO), 31.62 (HNCH₃), 72.92 (C-2), 120.64 (CN), 127.54 (2C, C-2', C-6'), 128.93 (2C, C-3', C-5'), 130.31 (C-4'), 132.18 (C-1'), 168.70 (C-1), 170.24 (C-3).

¹H, ¹H-NOESY (CDCl₃):

Kreuzsignale: 2.75/7.33, 2.75/10.62, 2.85/5.95.

¹H, ¹³C -HSQC (CDCl₃):

Kreuzsignale: 2.75/31.62, 2.85/26.06, 7.33/127.54, 7.49/128.93, 7.49/130.41.

¹H, ¹³C-HMBC (CDCl₃):

Kreuzsignale: 2.75/31.62 (¹J), 2.85/26.06 (¹J), 2.85/168.70 (³J), 2.75/170.24 (³J), 5.95/168.70 (²J), 7.33/130.31 (³J), 7.33/170.24 (³J), 7.49/127.54 (³J, ²J), 7.49/128.93 (²J), 7.49/132.18 (³J).

IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3338 (m, ν NHCO), 2196 (s, ν CN), 1630 (m, ν NHC=O), 1604 (s, ν C=C-C=O), 1532 (m, ν NHC=O), 810 (m, δ o.o.p. CH arom.).

MS (ESI):

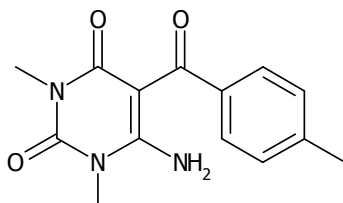
m/z = 216 [M+H]⁺.

MS (EI):

$m/z = 215 M^+$ (38), 214 (100), 185 (42), 158 (25), 118 (47), 91 (13), 77 (36), 58 (22), 51 (19).

8.3.3 6-Amino-1,3-dimethyl-5-(*p*-methylbenzoyl)uracil (13b)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.1.

**13b**

Edukte: 15.5 g (0.1 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil, 15.45 g (0.1 mol) *p*-Methylbenzoylchlorid; 3 h Rückfluss

Ausbeute: 18.38 g (67 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 278.2 °C (Dioxan)

$C_{14}H_{15}N_3O_3$ (273.29 g/mol)

ber.: C 61.53 H 5.53 N 15.38

gef.: C 61.41 H 5.63 N 15.57

 1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 2.33 (s, 3H, CH_3), 3.07 (s, 3H, N^3-CH_3), 3.37 (N^1-CH_3), 7.12 (m_c , 2H, H-3, H-5), 7.29 (m_c , 2H, H-2, H-6), 9.12 (br s, 1H, $HNCH_3$).

 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

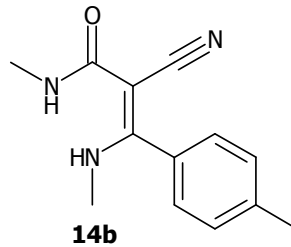
δ/ppm (TMS) = 20.93 (CH_3), 27.42 (N^3-CH_3), 29.60 (N^1-CH_3), 89.53 (C-5), 126.66 (2C, C-2', C-6'), 127.39 (2C, C-3', C-5'), 139.98 (C-1'), 144.57 (C-4'), 150.05 (C-2), 157.89 (C-6), 160.66 (C-4), 194.44 (CO).

MS (ESI):

$m/z = 182 [M-C_6H_4OCH_3]^+$, 274 $[M+H]^+$, 569 $[2M+Na^+]^+$.

8.3.4 2-Cyano-3-(*N*-methyl)amino-*p*-methylzimtsäure-(*N*-methyl)amid (**14b**)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.2.



Edukte: 1.37 g (5 mmol) **13b**; 1.5 h Rückfluss; Methode A

Ausbeute: 0.45 g (39 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 216.5 °C

C₁₃H₁₅N₃O (229.28 g/mol)

ber.: C 68.10 H 6.59 N 18.33

gef.: C 68.01 H 6.71 N 18.38

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.76 (d, ³J = 5.2 Hz, 3H, HNCH₃), 2.85 (d, ³J = 5.2 Hz, 3H, H₃CNHCO), 5.92 (br s, 1H, H₃CNHCO), 7.25 (m_c, 5H, Ar-H), 10.60 (br s, 1H, HNCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

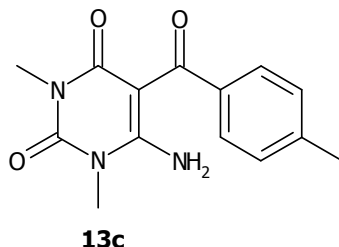
δ /ppm (TMS) = 18.95 (CH₃), 23.55 (H₃CNHCO), 29.20 (HNCH₃), 70.42 (C-2), 118.51 (CN), 125.10 (2C, C-2', C-6'), 126.80 (2C, C-3', C-5'), 127.17 (C-1'), 138.15 (C-4'), 166.37 (C-1), 168.12 (C-3).

MS (EI):

m/z = 229 (85), 198 (86), 169 (41), 141 (16), 138 (37), 91 (82), 82 (100).

8.3.5 6-Amino-1,3-dimethyl-5-(*p*-ethylbenzoyl)uracil (**13c**)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.1.



Edukte: 15.5 g (0.1 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil, 16.85 g (0.1 mol) *p*-Ethylbenzoylchlorid; 3 h Rückfluss

Ausbeute: 14.44 g (50 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 274.8 °C (Dioxan)

$C_{15}H_{17}N_3O_3$ (287.32 g/mol)	ber.: C 62.71	H 5.96	N 14.62
	gef.: C 62.98	H 6.05	N 14.71

 1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.20 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.63 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.07 (s, 3H, N^2-CH_3), 3.37 (s, 3H, N^1-CH_3), 7.16 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.31 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 8.91 (br s, 2H, NH_2).

 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

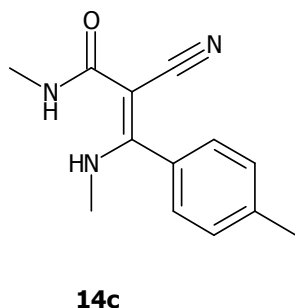
δ /ppm (TMS) = 15.26 (CH_2CH_3), 27.41 (N^2-CH_3), 28.01 (CH_2CH_3), 29.55 (N^1-CH_3), 89.53 (C-5), 126.53 (2C, C-2', C-6'), 127.46 (2C, C-3', C-5'), 140.21 (C-1'), 145.44 (C-4'), 150.05 (C-2), 157.89 (C-6), 160.67 (C-4), 194.41 (CO).

MS (ESI):

$m/z = 182 [M-C_6H_4OCH_3]^+$, 288 $[M+H]^+$, 597 $[2M+Na^+]^+$.

8.3.6 2-Cyano-3-(*N*-methyl)amino-*p*-ethylzimtsäure-(*N*-methyl)amid (14c)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.2.



Edukte: 1.44 g (5 mmol) **13c**; 1.5 h Rückfluss; Methode A

Ausbeute: 0.48 g (39 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 131.3 °C

$C_{14}H_{17}N_3O$ (243.31 g/mol)	ber.: C 69.11	H 7.04	N 17.27
	gef.: C 69.34	H 7.13	N 17.14

 1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.22 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.68 (m_c , 8H, $HNCH_3$, H_3CNHCO , CH_2CH_3), 7.15 (br s, 1H, H_3CNHCO), 7.29 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.37 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 10.62 (br s, 1H, $HNCH_3$).

 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

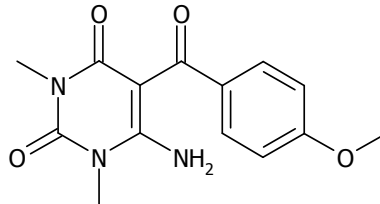
δ /ppm (TMS) = 15.03 (CH_2CH_3), 25.89 (H_3CNHCO), 27.87 (CH_2CH_3), 31.43 ($HNCH_3$), 71.77 (C-2), 120.05 (CN), 128.04 (2C, C-2', C-6'), 130.41 (2C, C-3', C-5'), 129.83 (C-1'), 145.67 (C-4'), 167.98 (C-1), 169.70 (C-3).

MS (ESI):

$m/z = 244 [M+H]^+$, $509 [2M+Na^+]^+$.

8.3.7 6-Amino-1,3-dimethyl-5-(*p*-methoxybenzoyl)uracil (13d)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.1.



13d

Edukte: 15.5 g (0.1 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil, 17.05 g (0.1 mol) *p*-Methoxybenzoylchlorid; 3.5 h Rückfluss

Ausbeute: 16.03 g (55 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 263.1 °C (Dioxan)

$C_{14}H_{15}N_3O_4$ (289.29 g/mol)

ber.: C 58.13 H 5.23 N 14.53

gef.: C 57.97 H 5.29 N 14.46

 1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3.08 (s, 3H, N^3 -CH₃), 3.36 (s, 3H, N^1 -CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.88 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.41 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 8.95 (br s, 2H, NH₂).

 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

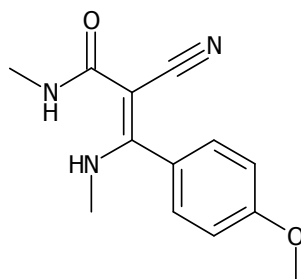
δ /ppm (TMS) = 27.45 (N^3 -CH₃), 29.57 (N^1 -CH₃), 55.16 (OCH₃), 89.37 (C-5), 112.48 (2C, C-3', C-5'), 129.77 (2C, C-2', C-6'), 134.67 (C-1'), 150.10 (C-2), 157.71 (C-6), 160.69 (C-4'), 160.88 (C-4), 193.50 (CO-Ar).

MS (ESI):

$m/z = 182 [M-C_6H_4OCH_3]^+$, $290 [M+H]^+$, $601 [2M+Na^+]^+$.

8.3.8 2-Cyano-3-(*N*-methyl)amino-*p*-methoxycimtsäure-(*N*-methyl)amid (**14d**)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.2.



14d

Edukte: 1.45 g (5 mmol) **13d**; 2 h Rückfluss; Methode A

Ausbeute: 0.8 g (65 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 208.2 °C

C₁₃H₁₅N₃O₂ (245.28 g/mol)

ber.: C 63.66 H 6.16 N 17.13

gef.: C 63.73 H 6.28 N 17.22

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2.66 (d, ³J = 3.0 Hz, 3H, HNCH₃), 2.69 (d, ³J = 3.0 Hz 3H, H₃CNHCO), 3.82 (s, 1H, OCH₃), 7.07 (m_c, 2H, H-3', H-5'), 7.14 (br s, 1 H, H₃CNHCO), 7.33 (m_c, 2H, H-2', H-6'), 10.61 (br s, 1H, HNCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

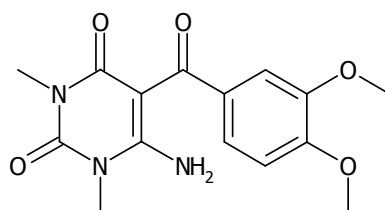
δ /ppm (TMS) = 26.03 (H₃CNHCO), 31.70 (HNCH₃), 55.32 (OCH₃), 72.94 (C-2), 114.36 (2C, C-3', C-5'), 121.15 (CN), 124.22 (C-1'), 129.36 (2C, C-2', C-6'), 161.13 (C-4'), 168.87 (C-1), 170.32 (C-3).

MS (ESI):

m/z = 246 [M+H]⁺, 268 [M+Na]⁺.

8.3.9 6-Amino-1,3-dimethyl-5-(3',4'-dimethoxybenzoyl)uracil (**13e**)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.1.



13e

Edukte: 15.5 g (0.1 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil, 20.05 g (0.1 mol) 3,4-Dimethoxybenzoylchlorid; 3 h Rückfluss

Ausbeute: 20.94 g (66 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 226.5 °C (Dioxan)

$C_{15}H_{14}N_3O_5$ (319.32 g/mol)	ber.:	C 56.42	H 5.37	N 13.16
	gef.:	C 56.39	H 5.50	N 12.85

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3.09 (s, 3H, N^2 -CH₃), 3.37 (s, 3H, N^1 -CH₃), 3.73 (OCH₃), 3.79 (OCH₃), 6.90 (m_c, 1H, H-5'), 7.07 (m_c, 2H, H-2', H-6'), 8.89 (br s, 2H, NH₂).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

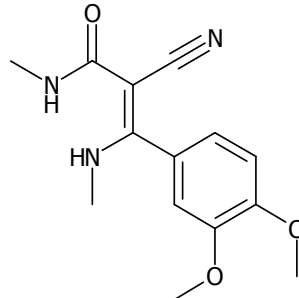
δ /ppm (TMS) = 27.44 (N^2 -CH₃), 27.55 (N^1 -CH₃), 55.48 (2C, 2 × OCH₃), 89.41 (C-5), 110.22 (C-2'), 111.66 (C-5'), 121.47 (C-6'), 134.67 (C-1'), 147.52 (C-2), 150.13 (C-4'), 150.70 (C-3'), 157.58 (C-6), 160.66 (C-4), 193.52 (CO).

MS (ESI):

m/z = 182 [M-C₆H₄(OCH₃)₂]⁺, 320 [M+H]⁺, 661 [2M+Na⁺]⁺.

8.3.10 2-Cyano-3-(*N*-methyl)amino-3',4'-dimethoxyzimtsäure- (*N*-methyl)amid (14e)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.2.



14e

Edukte: 5 mmol (1.45 g) **13e**; 4 h Rückfluss; Methode B

Ausbeute: 0.17 g (12 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 171.9 °C

$C_{14}H_{17}N_3O_3$ (275.31 g/mol)	ber.:	C 61.08	H 6.22	N 15.26
	gef.:	C 60.70	H 6.32	N 15.27

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2.66 (d, 3J = 4.5 Hz, 3H, $\underline{H_3}CNHCO$), 2.71 (d, 3J = 5.0 Hz 3H, $\underline{H_3}CNHCO$), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 6.94 (m_c, 2H, H-2', H-5'), 7.08 (m_c, 1H, H-6'), 7.14 (br s, 1H, $\underline{H_3}CNHCO$), 10.61 (br s, 1H, $\underline{HN}CH_3$).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

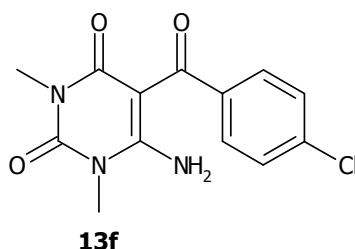
$\delta/\text{ppm (TMS)} = 25.90 (\text{H}_3\text{C-NHCO}), 31.45 (\text{HNCH}_3), 55.47 (\text{OCH}_3), 55.70 (\text{OCH}_3), 71.86 (\text{C-2}), 111.34 (\text{C-2}'), 111.59 (\text{C-5}'), 120.23 (\text{CN}), 120.61 (\text{C-6}'), 124.98 (\text{C-1}'), 148.61 (\text{C-4}'), 149.93 (\text{C-3}'), 168.07 (\text{C-1}), 169.54 (\text{C-3}).$

MS (ESI):

$m/z = 276 [\text{M}+\text{H}]^+, 573 [2\text{M}+\text{Na}]^+.$

8.3.11 6-Amino-1,3-dimethyl-5-(*p*-chlorbenzoyl)uracil (13f)*

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.1.



Edukte: 0.1 mol (15.5 g) 6-Amino-1,3-dimethyluracil, 0.1 mol (17.4 g) *p*-Chlorbenzoylchlorid; 2.5 h Rückfluss

Ausbeute: 18.99 g (65 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 242 °C (Dioxan)

Lit.: 242 °C [BERNIER ET AL., 1976]

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (293.7 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

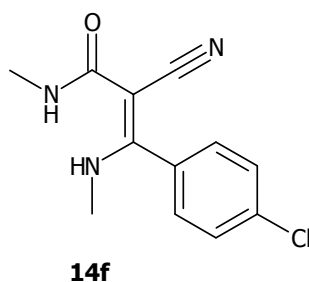
$\delta/\text{ppm (TMS)} = 3.05 (\text{s}, 3\text{H}, \text{N}^2\text{-CH}_3), 3.37 (\text{s}, 3\text{H}, \text{N}^4\text{-CH}_3), 7.37 (\text{br s}, 4\text{H}, \text{H-2}', \text{H-3}', \text{H-5}', \text{H-6}'), 9.27 (\text{br s}, 2\text{H}, \text{NH}_2).$

MS (ESI):

$m/z = 294 [\text{M}+\text{H}]^+, 610 [\text{M}+\text{Na}]^+.$

8.3.12 2-Cyano-3-(*N*-methyl)amino-*p*-chlorzimtsäure-(*N*-methyl)amid (14f)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.2.



5 mmol (1.47 g) **13f**; 2 h Rückfluss; Methode A

Ausbeute: 1.1 g (88 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 205.9 °C

C ₁₂ H ₁₂ N ₃ OCl (249.70 g/mol)	ber.:	C 57.72	H 4.84	N 16.83
	gef.:	C 58.03	H 5.02	N 16.93

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2.66 (d, ³J = 4.5 Hz, 3H, HNCH₃), 2.67 (d, ³J = 5.13 Hz, 3H, H₃CNHCO), 7.21 (br s, 1H, H₃CNHCO), 7.44 (m_c, 2H, H-3', H-5'), 7.61 (m_c, 2H, H-2', H-6'), 10.59 (br s, 1H, HNCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 25.90 (H₃CNHCO), 31.49 (HNCH₃), 71.99 (C-2), 119.75 (CN), 128.93 (2C, C-2', C-6'), 129.68 (2C, C-3', C-5'), 131.35 (C-1'), 134.80 (C-4'), 167.69 (C-1), 168.40 (C-3).

MS (ESI):

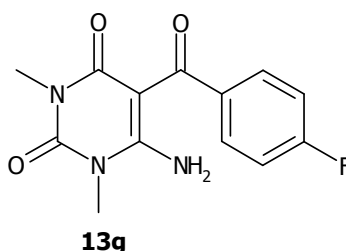
m/z = 250 [M+H]⁺, 272 [M+Na]⁺.

MS (EI):

m/z = 251 M⁺ [³⁷Cl] (13), 249 M⁺ [³⁵Cl] (39), 250 [³⁵Cl] (34), 248 [³⁵Cl] (100), 221 [³⁷Cl] (15), 219 [³⁵Cl] (45), 194 [³⁷Cl] (10), 192 [³⁵Cl] (29), 154 [³⁷Cl] (15), 152 [³⁵Cl] (45), 113 [³⁷Cl] (5), 111 [³⁵Cl] (16), 58 (43).

8.3.13 6-Amino-1,3-dimethyl-5-(*p*-fluorbenzoyl)uracil (13g)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.1.



Edukte: 15.5 g (0.1 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil, 15.85 g (0.1 mol) *p*-Fluorbenzoylchlorid; 2.5 h Rückfluss

Ausbeute: 16.34 g (59 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 238.1 °C (Dioxan)

C ₁₃ H ₁₂ N ₃ O ₃ (277.26 g/mol)	ber.:	C 56.32	H 4.36	N 15.16
	gef.:	C 56.33	H 4.63	N 15.33

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3.07 (s, 3H, N³-CH₃), 3.37 (s, 3H, N¹-CH₃), 7.13 (m_c, 2H, H-3', H-5'), 7.44 (m_c, 2H, H-2', H-6'), 9.17 (br s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

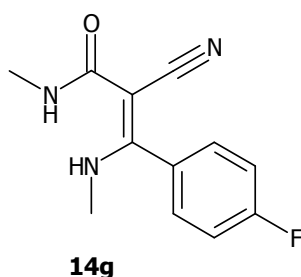
$\delta/\text{ppm (TMS)} = 27.44 (N^{\beta}\text{-CH}_3), 29.58 (N^{\alpha}\text{-CH}_3), 89.53 (\text{C-5}), 113.89 (\text{C-3}'), 114.18 (\text{C-5}'), 129.64 (2\text{C}, \text{C-2}', \text{C-6}'), 139.25 (\text{C-1}'), 149.98 (\text{C-2}), 158.02 (\text{C-6}), 160.95 (\text{C-4}), 164.43 (\text{C-4}'), 193.16 (\text{CO-Ar}).$

MS (ESI):

$m/z = 182 [M\text{-C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2]^+, 278 [M+H]^+, 577 [2M+Na^+]^+.$

8.3.14 2-Cyano-3-(*N*-methyl)amino-*p*-fluorzimtsäure-(*N*-methyl)amid (14g)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.2.



1.47 g (5 mmol) **13g**; 1.5 h Rückfluss; Methode A

Ausbeute: 125 mg (11 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 162.6 °C

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$ (233.25 g/mol)

ber.: C 61.79 H 5.19 N 18.02

gef.: C 61.79 H 5.19 N 18.02

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 2.66 (m_c, 6\text{H}, \text{HNCH}_3, \text{H}_3\text{CNHCO}), 7.20 (\text{br s}, 1\text{H}, \text{H}_3\text{CNHCO}), 7.36 (m_c, 2\text{H}, \text{H } 3', \text{H-5}'), 7.48 (m_c, 2\text{H}, \text{H-2}', \text{H-6}'), 10.61 (\text{br s}, 1\text{H}, \text{HNCH}_3).$

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

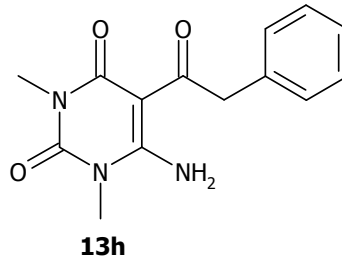
$\delta/\text{ppm (TMS)} = 26.03 (\text{H}_3\text{CNHCO}), 31.70 (\text{HNCH}_3), 55.32 (\text{OCH}_3), 72.94 (\text{C-2}), 114.36 (2\text{C}, \text{C-3}', \text{C-5}'), 121.15 (\text{CN}), 124.22 (\text{C-1}'), 129.36 (2\text{C}, \text{C-2}', \text{C-6}'), 161.13 (\text{C-4}'), 168.87 (\text{C-1}), 170.32 (\text{C-3}).$

MS (ESI):

$m/z = 234 [M+H]^+, 256 [M+Na]^+.$

8.3.15 6-Amino-1,3-dimethyl-5-(2-phenylacetyl)uracil (**13h**)*

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.1.



Edukte: 15.5 g (0.1 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil, 15.45 g (0.1 mol) 2-Phenylacetylchlorid; 3.5 h Rückfluss

Ausbeute: 14.41 g (53 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 234 - 235 °C (Dioxan)

Lit. 234 °C [BERNIER ET AL., 1976]

$C_{14}H_{15}N_3O_3$ (273.29 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

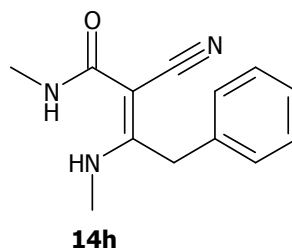
δ /ppm (TMS) = 3.17 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3.31 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 4.32 (s, 2H, CH₂), 7.21 (m_c, 5H, Ar-H), 8.20 (br s, 1H, NH₂), 11.15 (br s, 1H, NH₂).

MS (ESI):

m/z = 274 [M+H]⁺, 569 [M+Na]⁺.

8.3.16 2-Cyano-3-(*N*-methyl)amino-4-phenylbutansäure-(*N*-methyl)amid (**14h**)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.2.



1.47 g (5 mmol) **13h**; 2 h Rückfluss; Methode A

Ausbeute: 0.65 g (57 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 210.2 °C

$C_{13}H_{15}N_3O$ (229.28 g/mol)

ber.:	C 68.10	H 6.59	N 18.33
gef.:	C 68.13	H 6.50	N 18.58

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2.64 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 3H, HNCH₃), 2.85 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 3H, H₃CNHCO), 3.92 (s, 2H, CH₂), 7.18 (br s, 1 H, H₃CNHCO), 7.28 (m_c, 3H, H-3',H-4', H-5'), 7.37 (m_c, 2H, H-2', H-6'), 10.68 (br s, 1H, HNCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

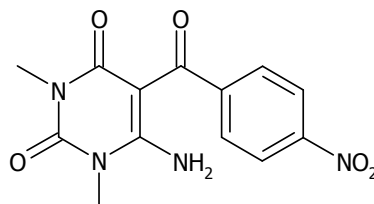
δ /ppm (TMS) = 25.99 (H₃CNHCO), 30.32 (HNCH₃), 37.01 (CH₂), 72.84 (C-2), 121.18 (CN), 127.25 (C-4'), 127.97 (2C, C-3', C-5'), 129.01 (2C, C-2', C-6'), 133.92 (C-1'), 168.85 (C-1), 169.17 (C-3).

MS (ESI):

$m/z = 230$ [M+H]⁺, 252 [M+Na]⁺.

8.3.17 6-Amino-1,3-dimethyl-5-(*p*-nitrobenzoyl)uracil (13i)*

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.1.

**13i**

Edukte: 15.5 g (0.1 mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil, 18.55 g (0.1 mol) *p*-Nitrobenzoylchlorid; 2.5 h Rückfluss

Ausbeute: 21.3 g (70 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 281 °C (Dioxan)

Lit.: 280 °C [BERNIER ET AL., 1976]

C₁₃H₁₂N₄O₅ (304.26 g/mol)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3.25 (s, 3H, N³-CH₃), 3.55 (s, 3H, N¹-CH₃), 7.51 (m_c, 2H, H-2', H-6'), 8.25 (m_c, 2H, H-3', H-5'), 11.10 (br s, 2H, NH₂).

MS (ESI):

$m/z = 182$ [M-C₆H₄(OCH₃)₂]⁺, 305 [M+H]⁺.

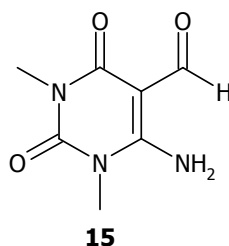
8.4 Synthese von *N*-(6-Imino-1,3-dimethyluraciliden-5-yl)aminoessigsäuremethylester (**16**)

Die Verbindung **16** wurde in zwei Stufen hergestellt.

8.4.1 6-Amino-5-formyl-1,3-dimethyluracil (**15**)*

Synthesevorschrift in Anlehnung an PFLEIDERER ET AL. [1957a]:

10 g (64.5 mmol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil wurden in 150 ml Essigsäure-Ameisensäureanhydrid (frisch hergestellt aus 102 ml Essigsäureanhydrid und 43 ml Ameisensäure; 15 min bei 60 °C Ölbadtemperatur) gegeben und 2 h auf dem Ölbad bei 100 °C gehalten. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum, bis der Rückstand zu einer orangefarbenen Masse erstarrte. Die Masse wurde mit 200 ml Ethanol überschichtet und aufgeköcht. Nachdem Abkühlen fügte man Aktivkohle hinzu, kochte erneut auf und filtrierte heiß. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingengt und das anfallende Rohprodukt aus Dioxan umkristallisiert.



Ausbeute: 5.7 g (48 % der Theorie)
 Lit.: 4.75 g (40 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 196 °C (Dioxan)
 Lit.: 194 - 196 °C (Ethanol) [PFLEIDERER ET AL., 1957a]
 $C_7H_9N_3O_3$ (183.17 g/mol)

IR (KBr):

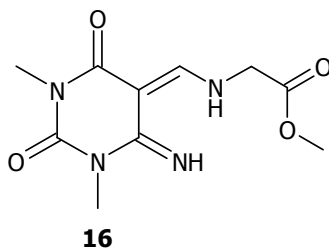
ν/cm^{-1} = 3264 (s, v, NH), 2950 (m, v CH₃), 1704 (s, v, C=O), 1628 (s, v, C=N), 1458 (m, δ , CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein [SIVAPRASAD ET AL., 1985].

8.4.2 6-Imino-1,3-dimethyl-5,6-dihydrouracil-5-yl-*N*-methylaminoessigsäuremethylester (**16**)

0.73 g (4 mmol) **15** und 0.49 g (5.5 mmol) Glycinmethylester wurden in 25 ml Toluol mit einer Spatelspitze Toluolsulfonsäure 3 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit

Eiswasser versetzt, das anfallende Rohprodukt abgesaugt, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert.



Ausbeute: 0.57 g (56 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 173.6 °C

C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O ₄ (254.25 g/mol)	ber.: C 47.24	H 5.55	N 22.04
	gef.: C 47.10	H 5.72	N 21.91

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3.15 (s, 3H, *N*^β-CH₃), 3.31 (s, 3H, *N*^l-CH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.31 (d, ⁴*J* = 0.9 Hz, 2H, CH₂), 8.00 (s, 1H, NH), 8.45 (t, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1H, CH), 11.04 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 27.24 (*N*^β-CH₃), 28.94 (*N*^l-CH₃), 51.47 (CH₂), 59.64 (OCH₃), 84.70 (C-5), 150.29 (C-2), 155.04 (C-6), 161.24 (C-4), 161.84 (C-H), 170.91 (COOCH₃).

IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3264 (s, v, NH), 2950 (m, v CH₃), 1704 (s, v, C=O), 1628 (s, v, C=N), 1458 (m, δ , CH₃).

MS (EI):

m/z = 254 M⁺ (9), 181 (100), 138 (16), 109 (16), 57 (26).

8.5 Synthese von 5-Imino-6-hydroxy-1,3-dimethylpyrimidin-2,4-dion (22)

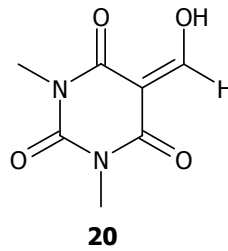
Die Verbindung **22** wurde in drei Stufen erhalten.

8.5.1 5-Hydroxymethyliden-1,3-dimethylbarbitursäure (20)*

Synthesevorschrift in Anlehnung an CLARK-LEWIS ET AL. [1959]:

38.7 mmol (6 g) 1,3-Dimethylbarbitursäure und 25 ml Orthoameisensäuretriethyl-ester wurden in einer offenen Apparatur 30 min bei 120 °C im Ölbad gehalten. Nach dem Abkühlen wurden überschüssiger Orthoameisensäuretriethyl-ester sowie Ethanol im Vakuum entfernt. Den Rückstand überführte man in eine Extraktionshülse einer Soxhlet-Apparatur, die mit 250 ml Hexan gefüllt war. Anschließend wurde 3 h am

Rückfluss extrahiert. Nach Beendigung der Reaktion fiel das Rohprodukt aus. Die Rekrystallisation erfolgte aus Toluol.



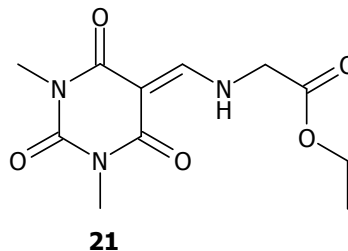
Ausbeute: 1.10 g (16 % der Theorie)
 Lit.: 0.95 g (13 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 123 °C
 Lit.: 123 °C [WOLFBEIS ET AL., 1979]
 $C_7H_8N_2O_4$ (184.15 g/mol)

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3.14 (s, 3H, N^2 -CH₃), 3.16 (s, 3H, N^1 -CH₃), 7.06 (br s, 1H, OH), 8.60 (s, 1H, CH).

8.5.2 5-Ethoxycarbonylmethylaminomethylen-1,3-dimethylbarbitursäure (21)

0.92 g (5 mmol) **20**, 5.15 g (50 mmol) Glycinethylester und 6.45 g (50 mmol) Hünig-Base wurden 3 h in 100 ml Ethanol am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Rohprodukt abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.



Ausbeute: 0.89 g (66 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 180 - 184 °C
 $C_{11}H_{15}N_3O_5$ (269.26 g/mol) ber.: C 49.07 H 5.62 N 15.61
 gef.: C 48.70 H 5.76 N 15.74

1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.34 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.32 (s, 3H, N^2 -CH₃), 3.32 (s, 3H, N^1 -CH₃), 4.21 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, CH₂), 4.28 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 8.18 (d, $^3J = 10.9$ Hz, 1H, CH), 10.40 (br s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 14.13 (OCH₂CH₃), 27.20 (*N*^β-CH₃), 27.88 (*N*^l-CH₃), 50.45 (CH₂), 62.39 (OCH₂CH₃), 92.23 (C-5), 152.91 (C-2), 159.95 (CH), 162.82 (C-4), 164.90 (C-6), 167.49 (COOCH₂CH₃).

IR (KBr):

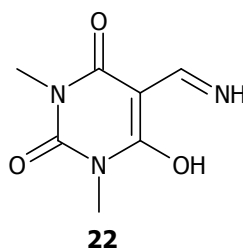
ν/cm^{-1} = 3244 (s, v, NH), 2958 (m, v, CH₃), 1732 (s, v, C=O), 1714 (s, v, RNCONR), 1652 (s, v, RNCONR), 1480 (m, δ , N-CH₃).

MS (EI):

m/z = 269 M⁺ (40), 196 (100), 182 (19), 139 (46), 110 (32), 53 (26).

8.5.3 5-Iminomethyl-6-hydroxy-1,3-dimethylpyrimidin-2,4-dion (22)*

0.54 g (2 mmol) **21** wurden 15 min lang zusammen mit 1.24 g (20 mmol) Ammoniumformiat aufgeschmolzen. Nach dem Abkühlen wurde dem Reaktionsansatz Eis hinzugefügt, das Rohprodukt abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert.



Ausbeute: 0.36 g (98 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 229 °C (Wasser)

Lit.: 228 - 229 °C [CLARK-LEWIS ET AL, 1959]

C₇H₉N₃O₃ (183.17 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3.13 (s, 6H, *N*^β-CH₃, *N*^l-CH₃), 8.10 (d, ³*J* = 16.4 Hz, 1H, CH), 9.19 (br s, 1H, OH), 9.58 (br s, 1H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 26.56 (*N*^β-CH₃), 27.23 (*N*^l-CH₃), 90.26 (C-5), 151.62 (C-2), 158.57 (CH), 162.40 (C-4), 163.64 (C-6).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3400-3200 (br s, v, OH), 3304 (s, v, NH), 1756 (s, v, C=O), 1704 (s, v, RNCONR), 1628 (s, v, C=NH), 1448 (m, δ , N-CH₃).

MS (EI):

m/z = 183 M⁺ (100), 155 (17), 127 (16), 97 (29), 69 (90), 41 (44).

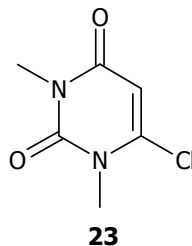
8.6 Synthese von 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbonsäureethylester (26)*

Die Darstellung des 1,3 Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbonsäureethylester erfolgte in vier Schritten.

8.6.1 6-Chlor-1,3-dimethyluracil (23)*

Synthesevorschrift in Anlehnung an PFLEIDERER, SCHÜNDEHÜTTE [1958]:

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



Ausbeute: 4.13 g (74 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 110 °C
 Lit.: 110 - 111 °C [PFLEIDERER ET AL., 1958]
 $C_6H_7N_2O_2Cl$ (174.59 g/mol)

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

δ/ppm (TMS) = 3.34 (s, 3H, N^3 -CH₃), 3.57 (s, 3H, N^1 -CH₃), 5.94 (s, 1H, H-5).

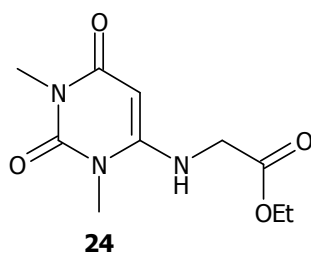
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 28.4 (N^3 -CH₃), 33.6 (N^1 -CH₃), 101.8 (C-5), 146.0 (C-6), 151.3 (C-2), 160.8 (C-4).

8.6.2 1,3-Dimethyl-6-[*N*-(ethoxycarbonylmethyl)amino]-uracil (24)*

Synthesevorschrift in Anlehnung an PFLEIDERER ET AL. [1957b]:

Eine Lösung von 11.5 g (66 mmol) **23** in 18 ml Dimethylformamid wurde bei 70 °C mit 14 g (136 mmol) Glycinethylester in 15 ml Ethanol versetzt. Die klare Lösung wurde 5 min auf 70 °C gehalten und anschließend zwei Tage bei 25 - 30 °C in einer Kristallisierschale aufbewahrt. Der Kristallbrei wurde abgesaugt und aus wenig n-Butanol mit Aktivkohle umkristallisiert.



Ausbeute: 7.2 g (45 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 184 °C

Lit.: 183 - 184 °C [PFLEIDERER ET AL., 1957b]

C₁₀H₁₅N₃O₄ (241.25 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.21 (t, ³J = 7.09 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 3.09 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3.29 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 3.94 (d, ³J = 5.84 Hz, 2H, NHCH₂COOCH₂CH₃), 4.15 (q, ³J = 7.17 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.55 (s, 1H, H-5), 7.14 (t, ³J = 5.72 Hz, 1H, NHCH₂COOCH₂CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 13.98 (OCH₂CH₃), 27.02 (*N*³-CH₃), 29.24 (*N*¹-CH₃), 43.76 (NHCH₂COOCH₂CH₃), 60.72 (OCH₂CH₃), 74.17 (C-5), 151.29 (C-2), 153.40 (C-6), 161.39 (C-4), 169.14 (COOCH₂CH₃).

IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3338 (m, ν NH), 2984 (m, ν , OCH₂CH₃) 1738 (s, ν , COOCH₂CH₃), 1632 (s, ν , RNCONR), 1554 (m, δ , NH), 1446 (m, δ , CH₂).

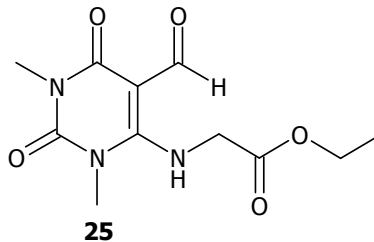
MS (EI):

m/z = 241 M⁺ (38), 168 (33), 155 (4), 140 (35), 111 (44), 82 (100), 55 (98).

8.6.3 1,3-Dimethyl-6-[*N*-(ethoxycarbonylmethyl)amino]-5-formyluracil (**25**)*

Synthesevorschrift in Anlehnung an SENDA ET AL. [1974]:

Dazu wurden 0.9 g (5.86 mmol) POCl₃ langsam unter stetigem Rühren zu einer Lösung von 1.4 g (5.81 mmol) **24** in 20 ml Dimethylformamid bei RT getropft. Anschließend wurde noch 1 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand nahm man vorsichtig mit Wasser auf und neutralisierte mit festem NaHCO₃, wobei das Rohprodukt ausfiel. Nach dem Absaugen und Trocknen erfolgte die Umkristallisation aus Ethanol.



Ausbeute: 0.94 g (60 % der Theorie)

Lit.: 0.99 g (63 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 200 °C (Ethanol)

Lit.: 200 °C [SENDA ET AL., 1974]

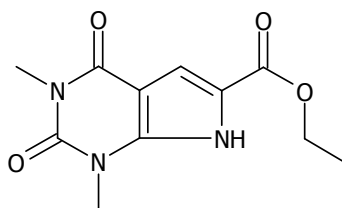
C₁₁H₁₅N₃O₅ (269.26 g/mol)

Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur [SENDA ET AL., 1974] überein.

8.6.4 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbonsäure-ethylester (**26**)*

Synthesevorschrift in Anlehnung an SENDA ET AL. [1974]:

0.10 g (1.2 mmol) 2-Cyanoessigsäure wurden in 5 ml Pyridin gelöst (exotherm!). Dann fügte man 0.22 g (0.82 mmol) **25** sowie 0.01 g (0.1 mmol) Piperidin hinzu und erhitze am Rückfluss. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Pyridin im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Eis aufgenommen und mit Eisessig aus pH 3 - 4 eingestellt. Das Rohprodukt saugte man ab und kristallisierte aus Ethanol um.



26

Ausbeute: 144 mg (70 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 281 °C [Ethanol]

Lit.: 280 °C [SENDA ET AL., 1974]

$C_{11}H_{13}N_3O_4$ (251.24 g/mol)

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.30 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.20 (s, 3H, N^3 -CH₃), 3.48 (s, 3H, N^2 -CH₃), 4.27 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.02 (s, 1H, CH), 12.40 (br s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

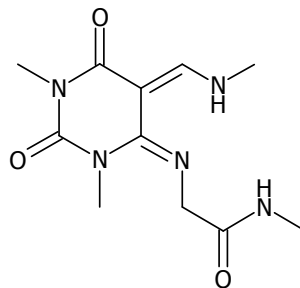
δ /ppm (TMS) = 14.21 (OCH_2CH_3), 27.59 (N^3 -CH₃), 30.89 (N^2 -CH₃), 60.15 (OCH_2CH_3), 100.17 (C-4a), 111.58 (C-6), 120.58 (C-6), 141.13 (C-7a), 150.80 (C-2), 158.15 (C-4), 160.07 ($COOCH_2CH_3$).

MS (ESI):

$m/z = 252 [M+H]^+$, $525 [2M+Na]^+$.

8.7 Synthese von 1,3-Dimethyl-5-methylaminomethylen-6-methylaminocarbonylmethyliminoperhydro-pyrimidin-2,4-dion (28)

5.2 g (33.89 mmol) POCl_3 , gelöst in 14 ml trockenem Dichlormethan, wurden über einen Zeitraum von 10 min bei RT zu einer Lösung von 5 g (68.49 mmol) getrocknetem Dimethylformamid in 20 ml getrocknetem Dichlormethan getropft. Anschließend rührte man 1 h bei Raumtemperatur, bevor 23 ml trockenes Dichlormethan ergänzt wurden und auf 0 °C herunter gekühlt wurde. Nach Erreichen der 0 °C, trug man in die Vilsmeiermischung 2.88 g (13.5 mmol) 6-(*N*-Carboxymethyl)amino-1,3-dimethyluracil ein und rührte für weitere 45 min bei 0 °C. Im Anschluss wurden 75 ml einer 0 °C kalten Methylaminlösung dem Reaktionsansatz hinzugefügt. Es bildeten sich zwei Phasen. Die wässrige Phase wurde verworfen, die Dichlormethanphase mit 75 ml einer salzsauren Lösung versetzt und kräftig durchgeschüttelt. Die Phasen wurden erneut getrennt. Die Dichlormethanphase wurde verworfen, die saure wässrige Phase wurde mit NaHCO_3 alkalisiert und dreimal mit jeweils 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte trocknete man über Na_2SO_4 , filtrierte und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Die zweimalige Rekristallisation des Rückstands erfolgte aus viel Isopropanol.



28

Ausbeute: 63 mg (7 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 165.0 °C

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ (267.29 g/mol)

HRMS:

ber.: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ 267.13315

gef.: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ 267.13311

ber.: $\text{C}_{10}^{13}\text{CH}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ 268.13651

gef.: $\text{C}_{10}^{13}\text{CH}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ 268.13668

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2.88 (d, ³J = 5.0 Hz, 3H, NHCH₃), 3.18 (br s, 3H, CONHCH₃), 3.25 (s, 3H, N²-CH₃), 3.36 (s, 3H, N¹-CH₃), 3.66 (s, 2H, CH₂), 4.12 (s, 2H, CH₂), 7.34 (br s, 1H, NH), 7.59 (br s, 1H, CH), 10.16 (br s, 1H, CONHCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 25.79 (CONHCH₃), 27.38 (N²-CH₃), 30.39 (N¹-CH₃), 36.39 (NHCH₃), 54.23 (CH₂), 88.79 (C-5), 149.14 (C-6), 151.66 (C-2), 157.74 (CH), 165.40 (C-4), 171.61 (CO).

MS (ESI):

m/z = 268 [M+H⁺]⁺, 557 [2M+Na⁺]⁺.

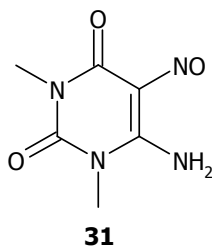
8.8 Synthese von 5-(Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4,5,7-hexahydroimidazo[4,5-d]pyrimidin-2,4-dion (35)

Die Verbindung **35** wurde in insgesamt sechs Stufen hergestellt.

8.8.1 6-Amino-1,3-dimethyl-5-nitrosouracil (31)*

Synthesevorschrift in Anlehnung an KALLA ET AL. [2006]:

4.00 g (25.8 mmol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil wurden in 160 ml 50%-iger Essigsäure 30 min bei 75 °C erwärmt. Als eine homogene Mischung vorlag, kühlte man auf 50 °C ab und fügte 3.56 g (51.6 mmol) NaNO₂ in kleinen Portionen hinzu. Anschließend wurde auf RT abgekühlt und für eine weitere Stunde gerührt. Das Produkt wurde abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.



Ausbeute: 2.61 g (55 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 258 °C (Wasser)

Lit.: 252 - 260 °C [Valenzuela ET AL., 1977]

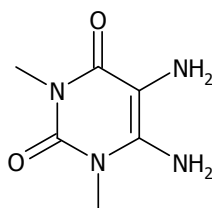
C₆H₈N₄O₃ (184.16 g/mol)

Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur [Valenzuela ET AL., 1977] überein.

8.8.2 5,6-Diamino-1,3-dimethyluracil (32)*

Synthesevorschrift in Anlehnung an KALLA ET AL. [2006]:

Eine Suspension von 1.1 g (6.0 mmol) **31** in 40 ml 14.5-%iger NH_4OH -Lösung wurde bei 70 °C für 30 min gerührt, so dass eine homogene Mischung entstand. Dann kühlte man auf 50 °C ab, fügte 3.13 g (18 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ in kleinen Portionen hinzu und rührte weitere 30 min. Die Reaktionsmischung sollte eine gelbgrüne Farbe annehmen. Anschließend engte man das Volumen unter Vakuum auf die Hälfte ein und rührte die Reaktionsmischung 1 h im Eisbad. Das Rohprodukt wurde abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen.



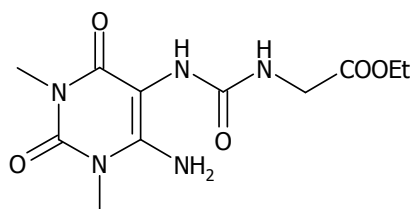
32

Ausbeute: 46 mg (45 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 210 °C
 Lit.: 210 °C [Goldner ET AL., 1966]
 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ (170.17 g/mol)

Die Reinheit sowie Identität der Substanz wurde mittels Dünnschichtchromatographie und über den Schmelzpunkt bestimmt. Das Produkt war für weitere Umsetzungen rein genug.

8.8.3 6-Amino-5-ethoxycarbonylmethylureido-1,3-dimethyluracil (33)

Zu 1.6 g (9.4 mmol) **32** in 60 ml getrocknetem Dichlormethan wurden 2.4 g (18.6 mmol) Isocyanatoessigsäureethylester langsam bei RT zugetropft. Nach 1 h Rühren bei RT war die Umsetzung vollständig. Das Rohprodukt wurde abgesaugt und aus Ethanol mit wenig Wasser umkristallisiert.



33

Ausbeute: 2.76 g (98 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 228.5 °C (Ethanol/Wasser)

$C_{11}H_{17}N_5O_5$ (299.29 g/mol)	ber.: C 44.15	H 5.73	N 23.40
	gef.: C 44.43	H 5.84	N 23.51

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

δ/ppm (TMS) = 1.20 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.11 (s, 3H, $N^{\beta}\text{-CH}_3$), 3.29 (s, 3H, $N^{\delta}\text{-CH}_3$), 3.75 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 2H, CH_2), 4.08 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.50 (m_c, 3H, NH_2 , NHCH_2), 6.78 (br s, 1H, NH).

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

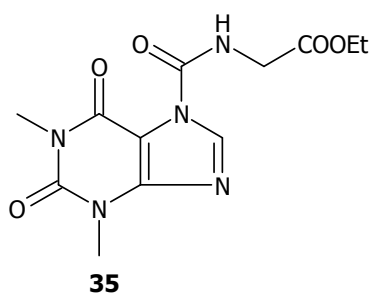
δ/ppm (TMS) = 14.02 (OCH_2CH_3), 27.46 ($N^{\beta}\text{-CH}_3$), 29.97 ($N^{\delta}\text{-CH}_3$), 41.70 (CH_2), 60.11 (OCH_2CH_3), 88.51 (C-5), 150.57 (C-2), 152.89 (HNCONH), 157.70 (C-6), 159.84 (C-4), 170.79 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

MS (ESI):

$m/z = 300$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 599 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 197 $[\text{M} - \text{NHCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3]^+$.

8.8.4 5-(Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-*d*]pyrimidin-2,4-dion (35)

100 mg (0.33 mmol) **33** und 100 mg (1.07 mmol) Eschenmosers Salz wurden in 5 ml Dimethylformamid 1 h lang auf 125 °C im Ölbad erhitzt (Kontrolle des Reaktionsverlaufs mittels DC). Anschließend rotierte man das Dimethylformamid möglichst quantitativ ab, versetzte den Rückstand mit Eis, schüttelte dreimal mit jeweils 50 ml Dichlormethan aus. Die vereinigten Dichlormethanphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Rekrystallisation des Rohproduktes erfolgte aus Ethanol.



Ausbeute: 87 mg (85 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 138.3 °C (Ethanol)

$C_{12}H_{15}N_5O_5$ (309.28 g/mol)	ber.: C 46.60	H 4.89	N 22.64
	gef.: C 47.03	H 5.09	N 23.03

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

δ/ppm (TMS) = 1.31 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.47 (s, 3H, $N^{\beta}\text{-CH}_3$), 3.65 (s, 3H, $N^{\delta}\text{-CH}_3$), 4.20 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 2H, CH_2), 4.26 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3),

8.58 (s, 1H, CH), 11.06 (br s, 1H, NH).

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

δ/ppm (TMS) = 14.83 (OCH_2CH_3), 29.71 ($N^{\beta}\text{-CH}_3$), 31.04 ($N^{\alpha}\text{-CH}_3$), 43.41 (CH_2), 62.41 (OCH_2CH_3), 144.78 (C-6), 149.11 (C-7a), 151.35 (C-2), 152.23 (NCONH), 157.19 (C-4a), 160.03 (C-4), 169.41 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

MS (ESI):

$m/z = 310$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

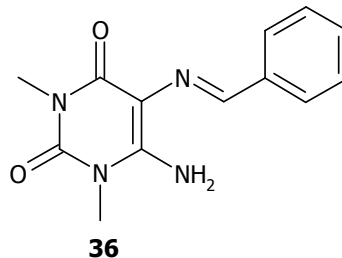
8.9 Synthese von 6-Amino-5-(benzyl)amino-1,3-dimethyluracil (37)*

Die Synthese von 6-Amino-5-benzylamino-1,3-dimethyluracil erfolgte ausgehend von 32 in zwei Schritten.

8.9.1 6-Amino-5-benzylidenamino-1,3-dimethyluracil (36)*

Synthesevorschrift in Anlehnung an EL-SABBAGH ET AL. [2007]:

Der pH-Wert einer Lösung von 247 mg (1.45 mmol) **32** in 20 ml heißem Wasser wurde mit Hilfe von NH_4OH auf pH 8 eingestellt. Nach dem Abkühlen fügte man 154 mg (1.45 mmol) Benzaldehyd hinzu und rührte bei RT für 15 min. Das Rohprodukt wurde abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

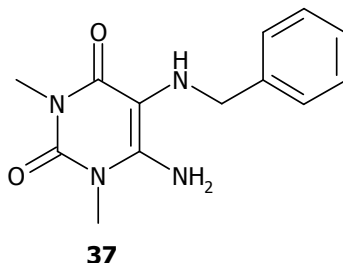


Ausbeute: 340 mg (91 % der Theorie)
 Lit.: 360 mg (94 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 222.9 °C (Ethanol)
 Lit.: 221 - 223 °C [Yoneda ET AL., 1977]
 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ (258.28 g/mol)

Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein [El-Sabbagh ET AL., 2007].

8.9.2 6-Amino-5-benzylamino-1,3-dimethyluracil (37)*

100 mg (0.39 mmol) **36** wurden mit 2 ml BH_3 -THF-Komplex versetzt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzte man den Reaktionsansatz mit Eis, rührte kräftig durch, saugte das Rohprodukt ab und kristallisierte aus Ethanol um.



Ausbeute: 85 mg (84 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 184 °C (Ethanol)
 Lit.: 184 - 186 °C [BHUSHAN ET AL., 1976]
 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ (260.30 g/mol)

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

δ/ppm (TMS) = 3.14 (br s, 4H, $N^3\text{-CH}_3$, NH), 3.27 (s, 3H, $N^1\text{-CH}_3$), 3.82 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 6.38 (s, 2H, NH_2), 7.27 (m_c, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.41 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, H-2', H-6').

MS (EI):

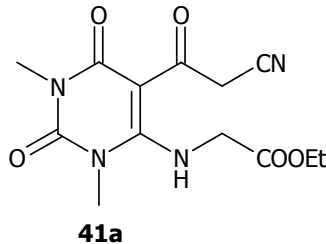
m/z = 260 M^+ (4), 169 (91), 142 (15), 91 (23), 57 (100).

8.10 Synthese 8-substituierter 6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-pyrimido[4,5-b]azepin-2,4,7-trione

Die Synthese der 8-substituierten 6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4,7,8-hexahydro-9H-pyrimido[4,5-b]azepin-2,4,7-trione erfolgte in drei Stufen. Eine Ausnahme bildete die Synthesereihe unter Verwendung der Aminosäure Valin, die zunächst als Säure eingesetzt wurde, so dass sich durch die notwendige Veresterung vier Syntheseschritte ergaben. Zur dreistufigen Darstellung des 6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-8-naphthylmethyl-1,2,3,6,7,8-hexahydro-9H-pyrimido[4,5-b]azepin-2,4,6-trions wurde im Vorfeld zudem noch der Naphthylmethylglycinethylester in drei Schritten hergestellt.

8.10.1 5-(2-Cyanoacetyl)-6-ethoxycarbonylmethylamino-1,3-dimethyluracil (41a)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.4.



Edukte: 4.83 g (20 mmol) **24**, 3.4 g (40 mmol) Cyanessigsäure, 20 g (196 mmol) Acetanhydrid; Methode A

Ausbeute: 4.0 g (65 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 160.8 °C

C₁₃H₁₆N₄O₅ (308.30 g/mol)

ber.: C 50.65 H 5.23 N 18.17

gef.: C 50.59 H 5.34 N 18.07

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.31 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 3.32 (s, 3H, N²-CH₃), 3.49 (s, 3H, N⁴-CH₃), 4.26 (m_c, 6H, NHCH₂COOCH₂CH₃, COCH₂CN, OCH₂CH₃), 11.64, (1H, NHCH₂COOCH₂CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 14.02 (OCH₂CH₃), 28.32 (N²-CH₃), 33.83 (COCH₂CN), 35.32 (N⁴-CH₃), 47.93 (NHCH₂COOCH₂CH₃), 62.69 (OCH₂CH₃), 94.03 (C-5), 115.15 (CN), 150.72 (C-2), 161.52 (C-4), 162.53 (C-6), 167.66 (COOCH₂CH₃), 187.52 (CO).

IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 2986 (m, ν , CH₂), 2258 (w, ν , CN) 1740 (s, ν , COOCH₂CH₃), 1652 (s, ν , RNCONR), 1596 (m, δ , NH), 1456 (m, δ , CH₂).

MS (ESI):

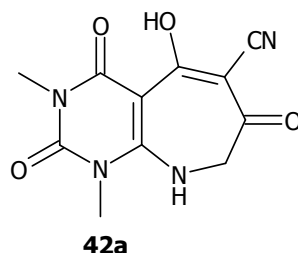
m/z = 309 [M+H]⁺, 331 [M+Na]⁺.

MS (EI):

m/z = 308 M⁺ (9), 268 (100), 235 (14), 208 (22), 194 (69), 82 (34), 69 (52), 42 (18).

8.10.2 6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-pyrimido[4,5-b]azepin-2,4,7-trion (42a)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.5.



Edukte: 308 mg g (1 mmol) **41a**; 10 min Rühren bei RT; Methode A

Ausbeute: 0.35 g (82 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 281 - 282 °C (Ethanol/Wasser)

$C_{11}H_{10}N_4O_4$ (262.23 g/mol)	ber.:	C 50.38	H 3.84	N 21.37
	gef.:	C 50.45	H 3.94	N 21.31

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

δ/ppm (TMS) = 3.29 (s, 3H, $N^2\text{-CH}_3$), 3.44 (s, 3H, $N^4\text{-CH}_3$), 3.81 (s, 2H, CH_2), 9.57 (s, 1H, NH), 15.42 (OH).

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

δ/ppm (TMS) = 28.35 ($N^2\text{-CH}_3$), 30.95 ($N^4\text{-CH}_3$), 51.86 (CH_2), 87.10 (C-4a), 89.33 (C-6), 116.47 (CN), 148.15 (C-2), 156.87 (C-9a), 167.29 (C-4), 176.60 (C-5), 183.72 (C-7).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3225 (m, ν , OH), 2226 (s, ν , CN) 1716 (s, ν , CO), 1652 (s, ν , RNCONR), 1596 (m, δ , NH), 1480 (m, δ , CH_2).

MS (ESI):

m/z = 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 524 $[\text{M}+\text{M}^+]^+$.

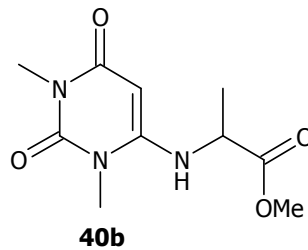
MS (EI):

m/z = 262 M^+ (3), 218 (5), 164 (5), 82 (22), 57 (27), 44 (100).

8.10.3 2[*N*-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]propionsäuremethylester (40b)

2.2 g (12 mmol) 6-Chlor-1,3-dimethyluracil wurden mit 5.0 g (36 mmol) Alanin-methylesterhydrochlorid, 4.52 g (20.6 mmol) 1-Butyl-3-methylimidazoliumbromid (Bmim-Br) und 3.6 g (36 mmol) Triethylamin auf dem Ölbad bei 125 °C für 2 h erhitzt. Anschließend kühlte man ab und ergänzte 160 ml Wasser, bevor dreimal mit 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt wurde. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zu dem erhaltenen Öl fügte man Diethylether hinzu und evakuierte erneut, bis weiße Kristalle ausfielen. Diese wurden abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.



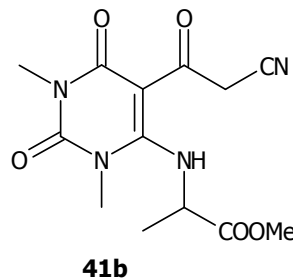
Ausbeute: 2.4 g (83 % der Theorie)

$C_{10}H_{15}N_3O_4$ (241.25 g/mol)

Das Zwischenprodukt war für die folgende Umsetzung rein genug und wurde ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

8.10.4 2[*N*-(5-Cyanomethylcarbonyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-pyrimid-6-yl)amino]propionsäuremethylester (**41b**)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.4.



Edukte: 4.83 g (20 mmol) **40b**, 3.4 g (40 mmol) Cyanessigsäure, 20 g (196 mmol) Acetanhydrid; Methode A

Ausbeute: 3.2 g (52 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 124.3 °C (Methanol)

$C_{13}H_{16}N_4O_5$ (308.30 g/mol)

ber.: C 50.65 H 5.23 N 18.17

gef.: C 50.44 H 5.27 N 18.04

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

δ/ppm (TMS) = 1.63 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.10 (s, 3H, $N^2\text{-CH}_3$), 3.43 (s, 3H, $N^3\text{-CH}_3$), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.32 [z (1295.93 Hz), AB-System, $J_{AB} = 19.5$ Hz, C = 9.9 Hz, $\nu_0\delta = 0.039$ ppm (11.79 Hz), $\nu_a = 4.34$ ppm (1301.9 Hz), $\nu_b = 4.30$ ppm (1290.1 Hz), 2H, COCH₂CN], 4.49 (dq, $^3J_{\text{CH}/\text{NH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{CH}/\text{CH}^3} = 7.1$, 1H, CH), 11.43 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, NH).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 20.11 (CH₃), 28.96 (*N*^{*β*}-CH₃), 34.54 (CH₂), 36.38 (*N*^{*l*}-CH₃), 53.85 (OCH₃), 55.52 (CH), 94.98 (C-5), 115.83 (CN), 151.23 (C-2), 162.19 (C-4), 162.77 (C-6), 171.89 (COOCH₃), 188.41 (CO).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 2956 (w, v, CH₂), 2260 (m, v, CN), 1716 (s, v, CO), 1652 (s, v, RNCONR), 1522 (m, δ , NH), 1464 (m, δ , CH₂).

MS (ESI):

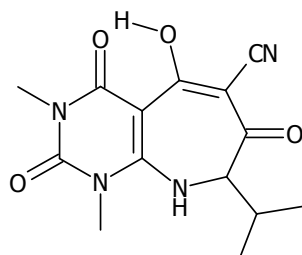
m/z = 309 [M+H]⁺, 331 [M+Na]⁺.

MS (EI):

m/z = 308 M⁺ (5), 268 (68), 249 (27), 208 (100), 110 (44), 82 (61), 68 (32), 42 (36).

8.10.5 6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-8-methyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-pyrimido[4,5-*b*]azepin-2,4,7-trion (42b)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.5.



42b

Edukte: 308 mg (1 mmol) **41b**; 15 min Rühren bei RT; Methode A; Umkristallisation aus Ethanol

Ausbeute: 144 mg (52 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 237.5 °C (Ethanol)

C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₄ (276.25 g/mol)	ber.: C 52.17	H 4.38	N 20.28
	gef.: C 51.88	H 4.46	N 19.92

HRMS:

ber.: C₁₂H₁₂N₄O₄ 276.08585

gef.: C₁₂H₁₂N₄O₄ 276.08568

ber.: C₁₁¹³CH₁₂N₄O₄ 277.08920

gef.: C₁₁¹³CH₁₂N₄O₄ 277.08899

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

δ/ppm (TMS) = 1.36 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.26 (s, 3H, $N^2\text{-CH}_3$), 3.43 (s, 3H, $N^1\text{-CH}_3$), 3.82 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, CH), 8.63 (br s, 1H, NH), 15.54 (br s, 1H, OH).

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

δ/ppm (TMS) = 18.11 (CH_3), 28.34 ($N^2\text{-CH}_3$), 31.24 ($N^1\text{-CH}_3$), 56.11 (C-8), 87.83 (C-4a), 88.65 (C-6), 116.71 (CN), 148.35 (C-2), 155.54 (C-9a), 167.16 (C-4), 175.81 (C-5), 188.41 (C-7).

 ^1H , $^{13}\text{C-HSQC}$ (DMSO- d_6):

Kreuzsignale: 1.36/18.11, 3.26/28.34, 3.4/31.24, 3.82/56.11.

 ^1H , $^{13}\text{C-HMBC}$ (DMSO- d_6):

Kreuzsignale: 1.36/18.11 (1J), 1.36/56.11 (2J), 1.36/188.41 (3J), 3.26/28.34 (1J), 3.26/148.35 (3J), 3.43/31.24 (1J), 3.43/148.35 (3J), 3.43/155.54 (3J), 3.82/18.11 (2J), 3.82/56.11 (1J), 3.82/88.65 (3J), 3.82/155.54 (3J).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 2956 (w, v, CH_2), 2260 (m, v, CN), 1716 (s, v, CO), 1652 (s, v, RNCONR), 1522 (m, δ , NH), 1464 (m, δ , CH_2).

MS (ESI):

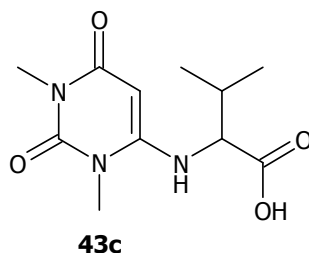
m/z = 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 331 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

MS (EI):

m/z = 276 M^+ (1), 82 (17), 44 (100).

8.10.6 2[*N*-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-3-methylbuttersäure (43c)

1.74 g (10 mmol) 6-Chlor-1,3-dimethylaminouracil, 2.34 g (20 mmol) *L*-Valin und 4 g (40 mmol) Triethylamin wurden in 20 ml Wasser sowie 50 ml Acetonitril 8 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum, gab Wasser auf den Rückstand und filtrierte die unlöslichen Bestandteile ab. In das Filtrat wurde Kieselgel 60 gegeben und erneut zur Trockne einrotiert. Die weitere Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol (3:1)).



Ausbeute: 1.8 g (71 % der Theorie)

$C_{11}H_{17}N_3O_4$ (255.28 g/mol)

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

δ/ppm (TMS) = 0.89 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 0.98 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 2.13 (m_c , 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 3.08 (s, 3H, $N^2\text{-CH}_3$), 3.36 (s, 3H, $N^1\text{-CH}_3$), 3.44 (m_c , 1H, NHCHRCOOH), 4.62 (s, 1H, H-5), 6.41 (d, $^3J = 6.68$ Hz, 1H, NH), 11.1 (br s, 1H, COOH).

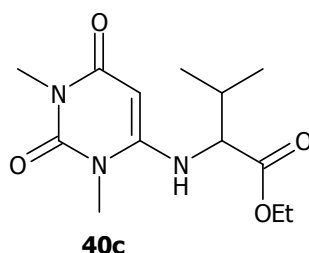
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 18.84 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 19.18 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 27.00 ($N^2\text{-CH}_3$), 28.90 ($N^1\text{-CH}_3$), 29.68 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 62.66 (NHCHRCOOH), 74.20 (C-5), 151.41 (C-2), 152.70 (C-6), 161.51 (C-4), 173.21 (COOH).

Das Zwischenprodukt war für die folgende Umsetzung rein genug und wurde ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

8.10.7 2[*N*-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-3-methylbuttersäureethylester (40c)

1.8 g (7.1 mmol) 2[*N*-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-3-methylbuttersäure wurden in 50 ml Ethanol mit 1.27 g (13 mmol) H_2SO_4 (konz.) 10 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum, versetzte den Rückstand mit 30 ml Eiswasser und neutralisierte mit festem NaHCO_3 . Nach viermaliger Extraktion mit jeweils 20 ml Dichlormethan wurde über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel einrotiert und der Rückstand säulenchromatographiert (Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol (19:1)). Der ölige Rückstand war für die weitere Umsetzung rein genug.



Ausbeute: 1.1 g (55 % der Theorie)

$C_{13}H_{21}N_3O_4$ (283.33 g/mol)

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 0.97 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 1.05 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 1.32 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.22 (m_c , 1H, $CH(CH_3)_2$), 3.30 (s, 3H, N^{β} - CH_3), 3.47 (s, 3H, N^{α} - CH_3), 3.82 (m_c , 1H, $NHCHR$ COOH), 4.26 (m_c , 2H, OCH_2CH_3), 4.81 (s, 1H, C^5 -H), 4.97 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, NH).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

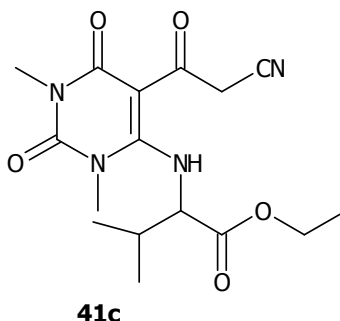
δ /ppm (TMS) = 18.84 ($CH(CH_3)_2$), 19.18 ($CH(CH_3)_2$), 27.00 (N^{β} - CH_3), 28.90 (N^{α} - CH_3), 29.68 ($CH(CH_3)_2$), 62.66 ($NHCHR$ COOH), 74.20 (C-5), 151.41 (C-2), 152.70 (C-6), 161.51 (C-4), 173.21 (COOH).

MS (ESI):

$m/z = 284 [M+H]^+$, $589 [2M+Na]^+$.

8.10.8 2[*N*-(5-Cyanomethylcarbonyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-pyrimid-6-yl)amino]-3-methylbuttersäureethylester (41c)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.4.



Edukte: 5.66 g (20 mmol) **40c**, 3.4 g (40 mmol) Cyanessigsäure, 20 g (196 mmol) Acetanhydrid; Methode A; Umkristallisation aus Ethanol

Ausbeute: 1.9 g (27 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 132.6 °C

$C_{16}H_{22}N_4O_5$ (350.58 g/mol)

ber.:	C 54.85	H 6.33	N 15.99
gef.:	C 54.53	H 6.40	N 15.60

1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.04 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 1.08 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 1.28 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.37 (m_c , 1H, $CH(CH_3)_2$), 3.30 (s, 3H, N^{β} - CH_3), 3.42 (s, 3H, N^{α} - CH_3), 4.26 (m_c , 5H, $NHCHR$ COOCH₂CH₃, COCH₂CN, OCH_2CH_3), 11.47 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, NH).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 14.83 (OCH₂CH₃), 18.40 (CH(CH₃)₂), 19.73 (CH(CH₃)₂), 28.95 (*N*^β-CH₃), 33.27 (CH(CH₃)₂), 34.49 (COCH₂CN), 37.08 (*N*^l-CH₃), 62.84 (OCH₂CH₃), 66.24 (NHCHR₂COOCH₂CH₃), 94.74 (C-5), 115.86 (CN), 151.43 (C-2), 162.22 (C-4), 163.55 (C-6), 170.34 (COOCH₂CH₃), 188.23 (COCH₂CN).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 2984 (m, v, OCH₂CH₃) 2254 (w, v, CN), 1724 (s, v, CO), 1652 (s, v, RNCONR), 1512 (m, δ , NH), 1456 (m, δ , CH₂).

MS (ESI):

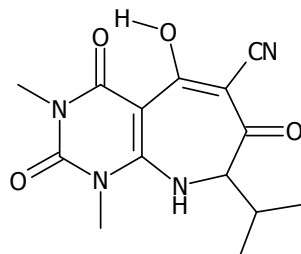
m/z = 351 [M+H]⁺, 331 [M+Na]⁺.

MS (EI):

m/z = 350 M⁺ (2), 310 (20), 277 (31), 236 (50), 208 (13), 156 (25), 129 (42), 110 (34), 82 (100), 55 (85), 41 (44).

8.10.9 6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-2-isopropyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-pyrimido[4,5-*b*]azepin-2,4,7-trion (42c)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.5.



42c

Edukte: 350 mg (1 mmol) **41c**; 15 min Rühren bei RT; Methode A; Umkristallisation aus Ethanol

Ausbeute: 250 mg (82 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 268.2 °C

C₁₄H₁₆N₄O₄ (304.31 g/mol)

ber.: C 55.26 H 5.30 N 18.41

gef.: C 55.31 H 5.43 N 18.36

 ^1H -NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 0.84 (d, ³*J* = 6.1 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0.86 (d, ³*J* = 6.0 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.99 (m_c, 1H, CH(CH₃)₂), 3.25 (s, 3H, *N*^β-CH₃), 3.45 (m_c, 4H, *N*^l-CH₃, CH), 8.88 (br s, NH), 15.85 (br s, OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 18.62 (\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2), 19.43 (\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2), 25.66 (\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2), 28.41 (N^{\beta}\text{-CH}_3), 31.20 (N^{\alpha}\text{-CH}_3), 67.78 (\text{C-8}), 87.50 (\text{C-4a}), 88.23 (\text{C-6}), 116.64 (\text{CN}), 148.36 (\text{C-2}), 154.11 (\text{C-9a}), 166.96 (\text{C-4}), 175.23 (\text{C-5}), 184.99 (\text{C-7}).$

IR (KBr):

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3236 (\text{m}, \nu, \text{OH}), 2222 (\text{w}, \nu, \text{CN}), 1712 (\text{s}, \nu, \text{CO}), 1636 (\text{s}, \nu, \text{RNCONR}), 1574 (\text{m}, \delta, \text{NH}), 1360 (\text{m}, \delta, \text{OH}).$

MS (ESI):

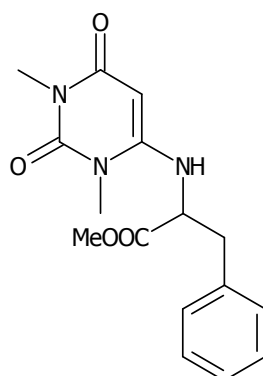
$m/z = 305 [\text{M}+\text{H}]^+, 609 [2\text{M}+\text{H}]^+.$

MS (EI):

$m/z = 259 (10), 246 (7), 221 (5), 138 (5), 82 (20), 55 (25), 44 (100).$

8.10.10 2[*N*-(1,3-dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-3-phenylpropionsäuremethylester (40d)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.3.



40d

Edukte: 1.75 g (10 mmol) **23**; 4.31 (20 mmol) *L*-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid, 4.04g (40 mmol) Triethylamin, 2.5 h bei 165 °C; Kieselgel 60, Ethylacetat/Cyclohexan (9:1).

Ausbeute: 1.3 g (41 % der Theorie)

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ (317.35 g/mol)

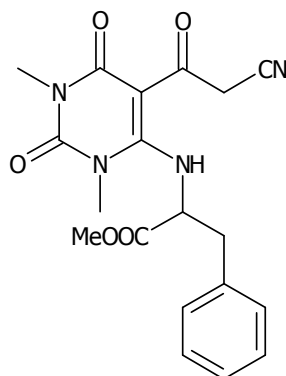
MS (ESI):

$m/z = 318 [\text{M}+\text{H}]^+.$

Das Zwischenprodukt war für die folgende Umsetzung rein genug und wurde ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

8.10.11 2[*N*-(5-Cyanomethylcarbonyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-pyrimid-6-yl)amino]-3-phenylpropionsäuremethylester (41d)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.4.



41d

Edukte: 6.36 g (20 mmol) 40d, 3.4 g (40 mmol) Cyanessigsäure, 20 g (196 mmol) Acetanhydrid; Methode C; Umkristallisation aus Methanol

Ausbeute: 3.91 g (51 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 152.3 °C

C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₅ (384.40 g/mol)	ber.: C 59.37	H 5.24	N 14.58
	gef.: C 59.68	H 5.33	N 14.53

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3.21 [*z*_{AB} (962.32 Hz), AB-Teil des ABX-Systems, J_{AX} = 4.3 Hz, J_{BX} = 10.0 Hz, J_{AB} = 14.0 Hz, C = 53.26 Hz, $\nu_0\delta$ = 0.352 ppm (106.59 Hz), ν_a = 3.39 ppm (1015.80 Hz), ν_b = 3.03 ppm (910.20 Hz), 2H, CH₂-Ar], 3.23 (s, 3H, *N*^β-CH₃), 3.26 (s, 3H, *N*^l-CH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.21 [*z* (1263.18 Hz), AB-System, J_{AB} = 19.6 Hz, C = 10.44 Hz, $\nu_0\delta$ = 0.024 ppm (7.18 Hz), ν_a = 4.22 ppm (1266.6 Hz), ν_b = 4.20 ppm (1259.4 Hz), 2H, COCH₂CN], 4.62 [dt, X-Teil des ABX-Systems, $^3J_{AX}$ = 4.3 Hz, $^3J_{BX}$ = $^3J_{XNH}$ = 9.5 Hz, 1H, CH], 7.25 (m_c, 5H, Ar-H), 11.32 (d, 3J = 9.4 Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 28.15 (*N*^β-CH₃), 33.75 (COCH₂CN), 36.18 (*N*^l-CH₃), 40.44 (CH₂-Ar), 53.26 (OCH₃), 61.24 (CH), 87.23 (C-5), 115.14 (CN), 127.00 (C-4'), 128.70 (C-2', C-6'), 129.42 (C-3', C-5'), 135.75 (C-1'), 153.00 (C-2), 161.12 (C-6), 163.65 (C-4), 171.91 (COOCH₃), 187.70 (COCH₂CN).

MS (ESI):

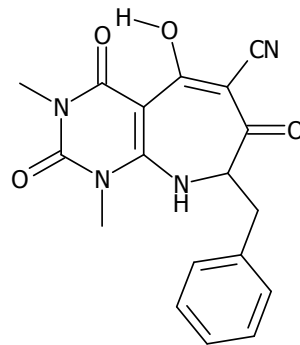
m/z = 385 [M+H]⁺, 791 [2M+Na]⁺.

MS (EI):

m/z = 384 M^+ (4), 344 (11), 293 (10), 284 (12), 233 (33), 208 (11), 162 (100), 131 (23), 91 (47), 82 (37), 42 (11).

8.10.12 6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-8-methylphenyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-pyrimido[4,5-*b*]azepin-2,4,7-trion (42d)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.5.



42d

Edukte: 385 mg (1 mmol) **41d**; 1 h Rühren bei RT; Methode A

Ausbeute: 282 mg (80 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 252.8 °C

$C_{18}H_{16}N_4O_4$ (352.35 g/mol)

ber.: C 61.36 H 4.58 N 15.90

gef.: C 61.27 H 4.61 N 15.98

 1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3.09 [z (925.88 Hz), ABX-System, $J_{AX} = 5.1$ Hz, $J_{BX} = 10.4$ Hz, $J_{AB} = 14.2$ Hz, C = 25.27 Hz, $\nu_0\delta = 0.162$ ppm (48.50 Hz), $\nu_a = 3.17$ ppm (951.25 Hz), $\nu_b = 3.01$ ppm (902.75 Hz), 2H, CH_2 -Ar], 3.09 (s, 3H, N^2 -CH₃), 3.24 (s, 3H, N^1 -CH₃), 4.02 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, 1H, CH), 7.24 (m_c, 5H, Ar-H), 8.56 (br s, 1H, NH), 15.74 (br s, 1H, OH).

 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 28.76 (N^2 -CH₃), 31.14 (N^1 -CH₃), 33.42 (CH_2 -Ar), 62.27 (CH), 88.53 (C-4a), 89.09 (C-6), 116.99 (CN), 127.00 (C-4'), 128.70 (C-2', C-6'), 129.42 (C-3', C-5'), 136.92 (C-1'), 148.56 (C-2), 155.22 (C-9a), 167.21 (C-4), 175.83 (C-5), 185.44 (C-7).

MS (ESI):

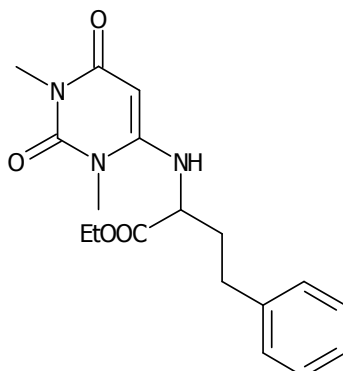
m/z = 353 [M+H]⁺, 705 [M+H]⁺.

MS (EI):

m/z = 259 (2), 111 (11), 91 (20), 83 (32), 55 (100), 43 (80).

8.10.13 2[*N*-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-4-phenylbuttersäuremethylester (40e)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.3.



40e

Edukte: 1.75 g (10 mmol) **23**; 4.59 (20 mmol) *L*-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid, 4.04 (40 mmol) Triethylamin, 2.5 h bei 165 °C; Kieselgel 60, Ethylacetat/Cyclohexan (9:1)

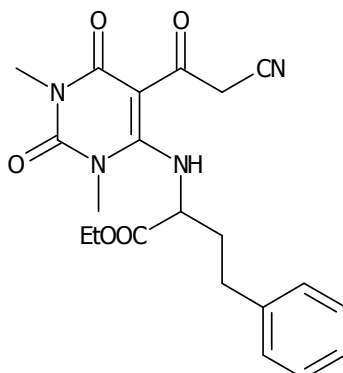
Ausbeute: 1.80 g (52 % der Theorie)

$C_{18}H_{23}N_3O_4$ (345.40 g/mol)

Das Zwischenprodukt war für die folgende Umsetzung rein genug und wurde ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

8.10.14 [*N*-(5-Cyanomethylcarbonyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-4-phenylbuttersäuremethylester (41e)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.4.



41e

Edukte: 6.91 g (20 mmol) **40e**, 3.4 g (40 mmol) Cyanessigsäure, 20 g (196 mmol) Acetanhydrid; Methode C

Ausbeute: 6.0 g (75 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 116.9 °C

C₂₁H₂₄N₄O₅ (412.45 g/mol)

ber.: C 61.16

H 5.87

N 13.58

gef.: C 61.35

H 6.09

N 13.94

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.28 (t, $^3J = 7.13$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.31 (m_c, 2H, CH₂CH₂-Ar), 2.81 (m_c, 2H, CH₂CH₂-Ar), 3.21 (s, 3H, N³-CH₃), 3.31 (s, 3H, N¹-CH₃), 4.24 (m_c, 3H, CH, OCH₂CH₃), 4.31 [z (1293.41 Hz), AB-System, $J_{AB} = 19.7$ Hz, C = 16.58 Hz, $\nu_0\delta = 0.089$ ppm (26.67 Hz), $\nu_a = 4.35$ ppm (1306.4 Hz), $\nu_b = 4.27$ ppm (1279.7 Hz), 2H, COCH₂CN], 7.21 (m_c, 5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 11.59 (d, $^3J = 8.52$ Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

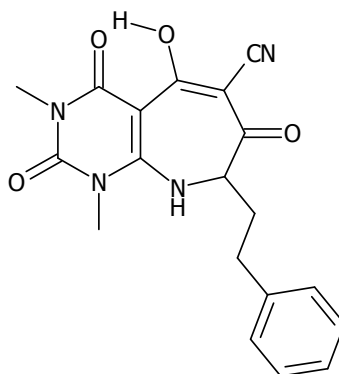
δ /ppm (TMS) = 14.78 (OCH₂CH₃), 28.95 (N³-CH₃), 32.24 (COCH₂CN), 34.58 (CH₂CH₂-Ar), 35.60 (CH₂CH₂-Ar), 36.38 (N¹-CH₃), 59.13 (OCH₂CH₃), 63.14 (CH), 94.74 (C-5), 115.86 (CN), 127.48 (C-4'), 129.09 (C-2', C-6'), 129.47 (C-3', C-5'), 139.60 (C-1'), 151.16 (C-2), 162.17 (C-6), 163.11 (C-4), 170.86 (COOCH₂CH₃), 188.45 (COCH₂CN).

MS (ESI):m/z = 413 [M+H]⁺.**MS (EI):**

m/z = 308 (6), 268 (6), 208 (27), 117 (13), 91 (100), 68 (11), 41 (16).

8.10.15 6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-8-(2-phenylethyl)-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-pyrimido[4,5-*b*]azepin-2,4,7-trion (42e)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.5.



42e

Edukte: 412 mg (1 mmol) **41e**; 1 h Rühren bei RT; Methode A

Ausbeute: 300 mg (82 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 230.5 °C

$C_{19}H_{18}N_4O_4$ (366.38 g/mol)	ber.: C 62.29	H 4.95	N 15.29
	gef.: C 62.01	H 5.01	N 15.21

HRMS:

ber.: $C_{19}H_{18}N_4O_4$	366.13281
gef.: $C_{19}H_{18}N_4O_4$	366.13264
ber.: $C_{18}^{13}CH_{18}N_4O_4$	367.13617
gef.: $C_{18}^{13}CH_{18}N_4O_4$	367.13617

 1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2.07 (m_c , 1H, CH_2CH_2 -Ar), 2.61 (m_c , CH_2CH_2 -Ar), 3.25 (s, 3H, N^β -CH₃), 3.38 (s, 3H, N^l -CH₃), 3.78 (t, $^3J = 7.3$ Hz, CH), 7.22 (m_c , 5H, Ar-H), 8.74 (br s, 1H, NH), 15.76 (br s, 1H, OH).

 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 28.38 (N^β -CH₃), 28.85 (CH_2CH_2 -Ar), 31.18 (N^l -CH₃), 31.34 (CH_2CH_2 -Ar), 60.51 (CH), 87.80 (C-4a), 88.53 (C-6), 116.65 (CN), 125.90 (C-4'), 128.20 (C-2', C-6'), 128.23 (C-3', C-5'), 140.72 (C-1'), 148.25 (C-2), 155.08 (C-9a), 167.07 (C-4), 175.72 (C-5), 185.05 (C-7).

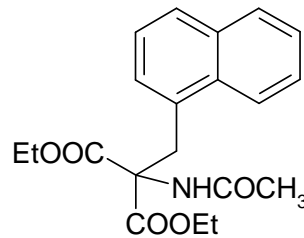
MS (EI):

m/z = 366 M^+ (1), 104 (12), 91 (53), 65 (16), 44 (100).

8.10.16 1-Acetamido-2-naphthyl-1,1-ethandicarbonsäure-diethylester *

Synthesevorschrift in Anlehnung an Danthi ET AL., [1996]:

Zu einer Lösung aus 0.65 g (28.3mmol) Natrium in 30 ml Ethanol wurden 5.95 g (27.4 mmol) Diethylacetamidomalonat gegeben. Nach Lösen des Malonats ergänzte man 4.51 g (25.6 mmol) 1-(Chlormethyl)naphthalin und rührte 24 h unter Stickstoff bei RT. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 50 ml Ethylacetat und 10 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Das Ethylacetat wurde im Vakuum entfernt, der zunächst ölige Rückstand mit Petrolether versetzt und im Eisbad kräftig durchgerührt. Die dabei anfallenden Kristalle wurden abgesaugt und getrocknet.



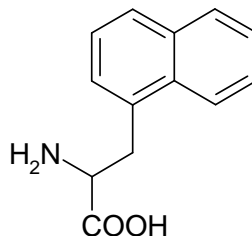
Ausbeute: 7.14 g (78 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 144 - 145 °C
 Lit.: 142 - 145 °C [RODRIGUEZ ET AL., 1991]
 $C_{20}H_{23}NO_5$ (357.41 g/mol)

Die Reinheit sowie Identität der Substanz wurde mittels Dünnschichtchromatographie und über den Schmelzpunkt bestimmt. Das Produkt war für weitere Umsetzungen rein genug.

8.10.17 Naphthylmethylglycin*

Synthesevorschrift in Anlehnung an Danthi ET AL., [1997]:

30 g (84 mmol) 1-Acetamido-2-naphthyl-1,1-ethandicarbonsäurediethylster wurden in 75 ml konzentrierter Salzsäure, 50 ml Ethanol und 25 ml Wasser 24 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum, nahm den festen Rückstand mit 50 ml Aceton auf, kochte auf und saugte das Produkt ab.



Ausbeute: 10 g (55 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 240 °C
 Lit.: 237 - 238 °C [Reimann ET AL., 1976]
 $C_{13}H_{13}NO_2$ (215.25 g/mol)

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

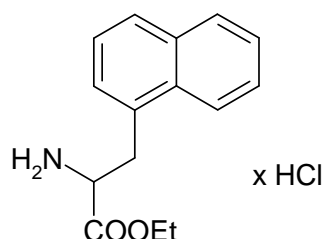
δ/ppm (TMS) = 3.63 [z (1098.08 Hz), ABX-System, $J_{AX} = 6.6$ Hz, $J_{BX} = 8.1$ Hz, $J_{AB} = 14.1$ Hz, C = 33.08, $\nu_0\delta = 0.215$ ppm (64.63 Hz), $\nu_a = 3.74$ ppm (1121.31 Hz), $\nu_b = 3.52$ ppm (1056.69 Hz), 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$], 4.07 (m_c , X-Teil des ABX-Systems, 1H, CH), 7.43 (m_c , 2H, H-2', H-3'), 7.57 (m_c , 2H, H-6', H-7'), 7.81 (m_c , 1H, H-4'), 7.96 (m_c , 1H, H-5'), 8.26 (m_c , 1H, H-8'), 8.78 (br s, 3H, NH_2 , OH).

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

δ/ppm (TMS) = 33.44 (CH_2), 52.83 (CH), 123.46 (C-8'), 125.47 (C-3'), 125.77 (C-6'), 126.41 (C-7'), 127.88 (C-4'), 128.14 (C-2'), 128.71 (C-5'), 131.19 (C-8a), 131.40 (C-1'), 133.49 (C-4a'), 170.20 (COOH).

8.10.18 Naphthylmethylglycinethylester*

620 mg (2.46 mmol) Naphthylmethylglycin wurden in 20 ml Ethanol gelöst und 710 mg (6 mmol) Thionylchlorid langsam zugetropft. Man rührte zunächst 1 h bei 60 °C Badtemperatur im Ölbad und dann bei RT über Nacht. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Aceton aufgenommen und abgesaugt.



Ausbeute: 44 mg (64 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 152 °C

Lit.: 150 – 152 °C [MORISHIMA ET AL., 1993]

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Cl}$ (280.78 g/mol)

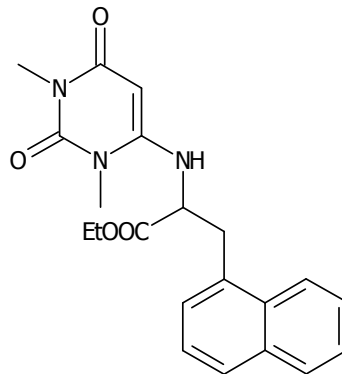
MS (ESI):

$m/z = 244$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 487 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Reinheit sowie Identität der Substanz wurde mittels Dünnschichtchromatographie und über den Schmelzpunkt bestimmt. Das Produkt war für weitere Umsetzungen rein genug.

8.10.19 2[*N*-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxypyrimid-6-yl)amino]-3-naphthylpropionsäuremethylester (40f)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.3.



40f

Edukte: 1.75 g (10 mmol) **23**; 5.62 (20 mmol) Naphthylmethylglycinethyl-esterhydrochlorid, 4.04 (40 mmol) Triethylamin, 2.5 h bei 165 °C; Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol (19.5:0.5)

Ausbeute: 3.5 g (43 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 114.2 °C

C₂₁H₂₃N₃O₄ (381.44 g/mol)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.21 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 3.13 (s, 3H, *N*^β-CH₃), 3.28 (s, 3H, *N*^l-CH₃), 3.66 [z (1098 Hz), ABMX-System, *J*_{AX} = 5.7, *J*_{BX} = 6.6 Hz, *J*_{AB} = 14.3 Hz, C = 36.45, $\nu_0\delta$ = 0.238 ppm (71.48 Hz), ν_a = 3.78 ppm (1133.74 Hz), ν_b = 3.54 ppm (1062.26 Hz), 2H, CH₂], 4.15 [z_{AB} (1278 Hz), ABX₃-System, *J*_{AX3} = *J*_{BX3} = 7.2 Hz, *J*_{AB} = 10.8 Hz, C = 10.86 Hz, $\nu_0\delta$ = 0.063 ppm (18.83 Hz), ν_a = 4.18 ppm (1254.20 Hz), ν_b = 4.12 ppm (1235.58 Hz), 2H, Ar-COOCH₂CH₃], 4.39 [dt, X-Teil des ABX-Systems ³*J*_{AX} = 5.7 Hz, ³*J*_{BX} = ³*J*_{XNH} = 6.7 Hz, 1H, CH], 4.81 (br s, M-Teil des ABMX-Systems, 1H, NH), 4.82 (s, 1H, H-5), 7.29 (m_c, 1H, H-2'), 7.42 (m_c, 1H, H-3'), 7.50 (m_c, 2H, H-6', H-7'), 7.78 (m_c, 1H, H-4'), 7.89 (m_c, 1H, H-5'), 7.95 (m_c, 1H, H-8').

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

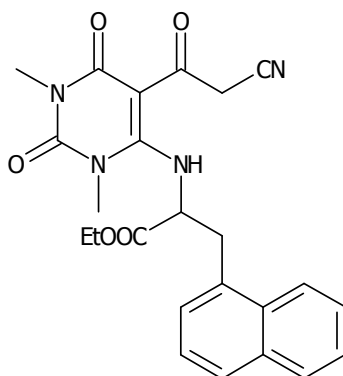
δ /ppm (TMS) = 13.93 (OCH₂CH₃), 27.77 (*N*^β-CH₃), 28.37 (*N*^l-CH₃), 34.07 (CH₂), 56.04 (CH), 62.29 (OCH₂CH₃), 76.59 (C-5), 122.81 (C-8'), 125.28 (C-3'), 126.06 (C-6'), 126.38 (C-7'), 127.61 (C-4'), 128.48 (C-2'), 128.15 (C-5'), 131.19 (C-8a'), 132.08 (C-1'), 133.97 (C-4a'), 151.62 (C-2), 151.70 (C-6), 162.76 (C-4), 170.99 (COOCH₂CH₃).

MS (ESI): $m/z = 382 [M+H]^+$.

Das Zwischenprodukt war für die folgende Umsetzung rein genug und wurde ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

8.10.20 2[*N*-(5-Cyanomethylcarbonyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-pyrimid-6-yl)amino]-3-naphthylpropionsäure-methylester (41f)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.4.

**41f**

Edukte: 7.63 g (20 mmol) **40f**, 3.4 g (40 mmol) Cyanessigsäure, 20 g (196 mmol) Acetanhydrid; Methode A

Ausbeute: 2.96 g (79 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 116.0 °C

$C_{24}H_{24}N_4O_5$ (448.48 g/mol)	ber.: C 64.28	H 5.39	N 12.49
	gef.: C 64.30	H 5.51	N 12.88

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

δ/ppm (TMS) = 1.34 (t, $^3J = 7.20$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.95 (s, 3H, $N^3\text{-CH}_3$), 3.10 (s, 3H, $N^1\text{-CH}_3$), 3.67 [z_{AB} (1100.89 Hz), AB-Teil des ABMX-Systems, $J_{AX} = 4.1$ Hz, $J_{BX} = 10.1$ Hz, $J_{AB} = 14.3$ Hz, C = 91.61 Hz, $\nu_0\delta = 0.609$ ppm (182.67 Hz), $\nu_a = 3.97$ ppm (1192.33 Hz), $\nu_b = 3.36$ ppm (1009.67 Hz), 2H, CH_2], 4.16 [z (1249.26 Hz), AB-System, $J_{AB} = 19.75$ Hz, C = 11.6 Hz, $\nu_0\delta = 0.04$ ppm (12.17 Hz), $\nu_a = 4.14$ ppm (1243.17 Hz), $\nu_b = 4.18$ ppm (1255.35 Hz), 2H, COCH_2CN], 4.26 (q, $^3J = 7.1$ Hz 2H, OCH_2CH_3), 4.88 [dt, X-Teil des ABMX-Systems, $^3J_{AX} = 4.1$ Hz, $^3J_{BX} = ^3J_{XNH} = 10.1$ Hz, 1H, CH], 7.29 (m_c , 2H, H-2', H-3'), 7.53 (m_c , 2H, H-6', H-7'), 7.68 (m_c , 1H, H-4'), 7.84 (m_c , 1H, H-5'), 7.98 (m_c , 1H, H-8'), 11.41 (d, M-Teil des ABMX-Systems, 1H, $^3J = 9.9$ Hz, NH).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz):

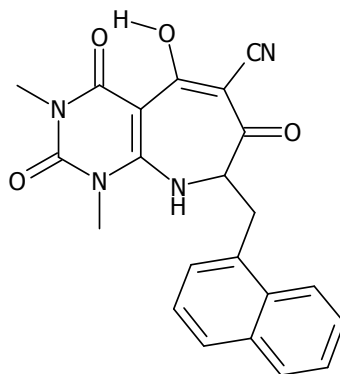
δ/ppm (TMS) = 14.11 (OCH₂CH₃), 27.88 (*N*^β-CH₃), 33.73 (COCH₂CN), 35.91 (*N*^γ-CH₃), 38.06 (CH₂), 59.96 (CH), 62.69 (OCH₂CH₃), 94.58 (C-5), 115.20 (CN), 122.28 (C-8'), 125.32 (C-3'), 126.16 (C-6'), 126.97 (C-7'), 128.65 (2C, C-4', C-2'), 129.24 (C-5'), 130.95 (C-8a'), 131.20 (C-1'), 133.82 (C-4a'), 149.85 (C-2), 162.29 (C-6), 162.29 (C-4), 169.52 (COOCH₂CH₃), 187.41 (CO).

MS (EI):

m/z = 448 M⁺ (1), 307 (2), 226 (23), 153 (24), 141 (45), 82 (26), 55 (95), 41 (100).

8.10.21 6-Cyano-5-hydroxy-1,3-dimethyl-8-methylnaphthyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-pyrimido[4,5-*b*]azepin-2,4,7-trion (42f)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.5.



42f

Edukte: 448 mg (1 mmol) **41f**; 1 h Rühren bei RT; Methode A

Ausbeute: 6.0 g (75 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 291.2 °C

C₂₂H₁₈N₄O₄ (402.41 g/mol)

ber.: C 65.67 H 4.51 N 13.92

gef.: C 65.88 H 4.59 N 14.05

 ^1H -NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3.04 (s, 3H, *N*^γ-CH₃), 3.24 (s, 3H, *N*^β-CH₃), 3.52 [z_{AB} (1056 Hz), AB-Teil des ABX-Systems, J_{AX} = 4.6 Hz, J_{BX} = 9.9 Hz, J_{AB} = 14.7 Hz, C = 36.42 Hz, $\nu_0\delta$ = 0.24 ppm (71 Hz), ν_a = 3.64 ppm (1092 Hz), ν_b = 3.40 ppm (1020 Hz), 2H, CH₂], 4.19 (X-Teil des ABX-Systems, dd, 3J = 4.6 Hz, 3J = 9.9 Hz, 1H, CH), 7.43 (m_c, 2H, H-2', H-3'), 7.55 (m_c, 2H, H-6', H-7'), 7.84 (d, 3J = 7.3 Hz, 1H, H-4'), 7.94 (d, 3J = 7.2 Hz, 1H, H-5'), 8.06 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, H-8'), 8.54 (br s, 1H, NH), 15.91 (br s, 1H, OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)}$ = 28.47 (*N*^β-CH₃), 30.65 (CH₂), 30.92 (*N*^α-CH₃), 61.55 (CH), 88.18 (C-4a), 89.01 (C-6), 116.66 (CN), 123.20 (C-8'), 125.33 (C-3'), 125.74 (C-6'), 126.30 (C-7'), 127.54 (C-4'), 127.58 (C-2'), 128.72 (C-5'), 131.17 (C-8a'), 132.51 (C-1'), 133.46 (C-4a'), 148.18 (C-2), 154.73 (C-9a), 167.10 (C-4), 175.64 (C-5), 185.18 (C-7).

¹H, ¹³C-HSQC (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

Kreuzsignale: 3.04/30.92, 3.24/28.47, 3.52/30.65, 4.19/61.55, 7.43/125.33, 7.43/127.58, 7.55/125.74, 7.55/126.30, 7.84/127.54, 7.94/128.72, 8.06/123.20.

¹H, ¹³C-HMBC (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

Kreuzsignale: 3.04/30.92 (¹J), 3.04/148.18 (³J), 3.04/154.73 (³J), 3.24/28.47 (¹J), 3.24/148.18 (³J), 3.24/167.10 (³J), 3.52/61.55 (²J), 3.52/127.58 (³J), 3.52/131.17 (³J), 3.52/132.51 (²J), 3.52/185.18 (³J), 4.19/132.51 (³J), 4.19/185.18 (²J), 7.43/30.65 (³J), 7.43/127.54 (³J), 7.43/131.17 (³J), 7.43/132.51 (²J), 7.55/123.20 (³J), 7.55/128.72 (³J), 7.55/131.17 (³J), 7.55/133.46 (³J), 7.84/127.58 (³J), 7.84/128.72 (³J), 7.84/131.17 (³J), 7.94/126.30 (³J), 7.94/127.54 (²J), 7.94/131.17 (³J), 8.06/125.74 (³J), 8.06/132.51 (³J), 8.06/133.46 (³J).

MS (ESI):

m/z = 403 [M+H]⁺, 805 [2M+H]⁺.

MS (EI):

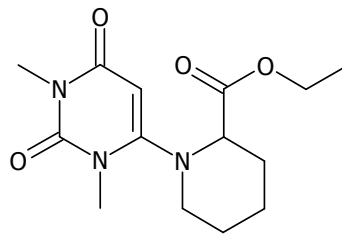
m/z = 402 M⁺ (1), 141 (8), 57 (26), 44 (100).

8.11 Darstellung annelierter Azepin-(*N*-methyl)amid-Derivate

Die Darstellung von annelierten Azepin-(*N*-methyl)amid-Derivaten erfolgte in drei Stufen.

8.11.1 1,3-Dimethyl-6-(2-ethoxycarbonylpiperidino)uracil (40g)

3.48 g (20 mmol) 6-Chlor-1,3-dimethyluracil, 6.2 g (40 mmol) *D/L*-Pipicolinsäure-ethylester und 6.1 g (60 mmol) Triethylamin wurden in 20 ml DMF 4 h auf dem Ölbad bei 160 °C Badtemperatur erwärmt. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel möglichst vollständig im Vakuum. Der ölige Rückstand wurde mit 35 ml Eiswasser versetzt und kräftig im Eisbad durchgerührt (ca. 30 min). Man saugte die ausgefallenen Kristalle ab und kristallisierte das getrocknete Rohprodukt aus Diethylether um.



40g

Ausbeute: 4.6 g (78 % der Theorie)

$C_{14}H_{21}N_3O_4$ (295.34 g/mol)

HRMS:

ber.: $C_{14}H_{21}N_3O_4$ 295.15320

gef.: $C_{14}H_{21}N_3O_4$ 295.15310

ber.: $C_{13}^{13}CH_{21}N_3O_4$ 296.15656

gef.: $C_{13}^{13}CH_{21}N_3O_4$ 296.15627

 1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.21 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.67 (m_c, 4H, Piperidin-H_a-3, H_a-4, H_{a,e}-5), 1.94 (2H, Piperidin-H_e-3, H_e-4), 2.74 (m_c, 1H, Piperidin-H_a-6), 3.27 (m_c, 1H, Piperidin-H_e-6), 3.28 (s, 3H, N^2 -CH₃), 3.39 (s, 3H, N^1 -CH₃), 3.74 (t, 1H, Piperidin-N-H-5), 4.13 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.26 (s, 1H, CH).

 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 14.19 (OCH_2CH_3), 21.74 (Piperidin-C-4), 24.81 (Piperidin-C-5), 27.81 (N^2 -CH₃), 28.42 (Piperidin-C-3), 32.33 (N^1 -CH₃), 49.55 (Piperidin-C-6), 60.55 (OCH_2CH_3), 61.29 (Piperidin-C-2), 90.21 (C-5), 153.10 (C-2), 159.54 (C-6), 163.20 (C-4), 170.97 ($COOCH_2CH_3$).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 2940 (m, ν , CH₂, CH₃), 2984 (w, ν , CH₂, CH₃), 1732 (s, ν , $COOCH_2CH_3$), 163 (s, ν , RNCONR), 1494 (m, δ , NH), 1454 (m, δ , CH₂, CH₃).

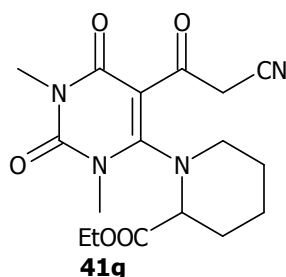
MS (ESI):

m/z = 296 [M+H]⁺, 613 [2M+Na]⁺.

Das Zwischenprodukt war für die folgende Umsetzung rein genug und wurde ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

8.11.2 5-(2-Cyanoacetyl)-1,3-dimethyl-6-(2-ethoxycarbonylpiperidino)uracil (**41g**)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.4.



Edukte: 5.9 g (20 mmol) **40g**, 3.4 g (40 mmol) Cyanessigsäure, 20 g (196 mmol) Acetanhydrid; Methode C, Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol (19:1).

Ausbeute: 3.6 g (50 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 102.4 °C

$C_{17}H_{22}N_4O_5$ (362.39 g/mol)	ber.:	C 56.35	H 6.12	N 15.48
	gef.:	C 56.28	H 6.17	N 15.42

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

δ/ppm (TMS) = 1.20 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.67 (m_c , 4H, Piperidin- H_{a-3} , H_{a-4} , $H_{a,e-5}$), 1.92 (m_c , 1H, Piperidin- H_{e-4}), 2.09 (m_c , 1H, Piperidin- H_{e-3}), 3.15 (m_c , 2H, Piperidin-N- H_{a-6} , H_{e-6}), 3.33 (s, 3H, $N^2\text{-CH}_3$), 3.58 (s, 3H, $N^4\text{-CH}_3$), 3.78 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, 1H, Piperidin-N-H-2), 4.11 [z (1231.55 Hz), AB-System, $J_{AB} = 19.6$ Hz, C = 64.9 Hz, $\nu_0\delta = 0.299$ ppm (89.69 Hz), $\nu_a = 4.26$ ppm (1277.85 Hz), $\nu_b = 3.96$ ppm (1188.15 Hz), 2H, COCH_2CN], 4.12 (m_c , 2H, OCH_2CH_3).

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

δ/ppm (TMS) = 13.95 (OCH_2CH_3), 22.47 (Piperidin-C-4), 24.26 (Piperidin-C-5), 28.38 ($N^2\text{-CH}_3$), 29.53 (Piperidin-C-3), 33.40 ($N^4\text{-CH}_3$), 34.09 (COCH_2CN), 50.80 (Piperidin-C-6), 60.94 (Piperidin-C-2), 61.59 (OCH_2CH_3), 104.57 (C-5), 114.74 (CN), 151.51 (C-2), 161.80 (C-6), 162.82 (C-4), 171.38 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 186.86 (COCH_2CN).

^1H , $^{13}\text{C-HSQC}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

Kreuzsignale: 1.20/13.95, 1.67/22.47, 1.67/24.26, 1.67/29.53, 1.92/22.47, 2.09/29.53, 3.15/50.80, 3.33/28.38, 3.58/33.40, 3.78/60.94, 4.11/34.09, 4.12/61.59.

^1H , $^{13}\text{C-HMBC}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

Kreuzsignale: 1.20/13.95 (1J), 1.20/61.59 (2J), 3.15/60.94 (3J), 3.33/28.38 (1J), 3.58/33.40 (1J), 3.33/151.51 (3J), 3.33/161.80 (3J), 3.58/151.51 (3J), 3.58/162.82 (3J), 4.11/34.09 (1J), 4.11/186.86 (2J), 4.12/61.59 (1J), 4.12/171.38 (2J).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 2936 (m, ν , CH₂, CH₃), 2200 (s, ν , CN), 1736 (s, ν , COOCH₂CH₃), 1646 (s, ν , RNCONR), 1474 (m, δ , NH), 1430 (m, δ , CH₂, CH₃).

MS (ESI):

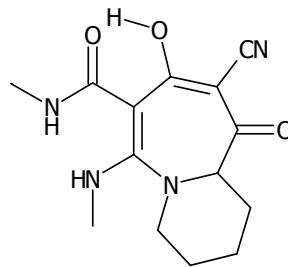
m/z = 363 [M+H]⁺, 747 [2M+Na]⁺.

MS (ES):

m/z = 362 M⁺ (1), 322 (47), 289 (52), 248 (21), 191 (36), 156 (22), 149 (16), 110 (17), 82 (100), 55 (40), 41 (27).

8.11.3 9-Cyano-8-hydroxy-6-methylamino-10-oxo-2,3,4,5,10,10a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]azepin-7-(N-methyl)amid (45g)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.5.



45g

Edukte: 362 mg (1 mmol) **41g**; 6 h Rückfluss; Methode B

Ausbeute: 3.6 g (50 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 243 °C (Isopropanol)

C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃ (290.32 g/mol)	ber.: C 57.92	H 6.25	N 19.30
	gef.: C 57.37	H 6.34	N 19.49

HRMS:

ber.: C₁₄H₁₈N₄O₃ 290.13788

gef.: C₁₄H₁₈N₄O₃ 290.13793

ber.: C₁₃¹³CH₁₈N₄O₃ 291.14124

gef.: C₁₃¹³CH₁₈N₄O₃ 291.14131

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1.63 (m_c, 4H, H_a-1, H_a-2, H_{a,e}-3), 2.11 (m_c, 1H, H_e-2), 2.73 (m_c, 5H, H_e-1, H_a-4, HNCH₃), 2.89 (m_c, 1H, H_e-4), 3.31 (s, 3H, H₃CNHCO), 3.86 (m_c, H-10a), 7.78 (br s, NH), 8.02 (br s, 1H, NH), 15.86 (br s, 1H, OH).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 19.06$ (C-2), 21.89 (C-3), 23.18 (C-1), 25.79 (HNCH₃), 32.32 (H₃CNHC_O), 44.49 (C-4), 58.87 (C-10a), 79.34 (C-9), 84.76 (C-7), 118.99 (CN), 162.55 (H₃CNHC_O), 170.77 (C-6), 177.24 (C-8), 187.02 (C-10).

MS (ESI):

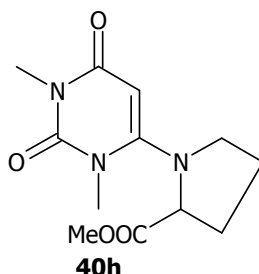
$m/z = 290$ [M+H⁺]⁺, 580 [M+M⁺]⁺.

MS (EI):

$m/z = 223$ (70), 193 (61), 137 (28), 84 (100), 58 (63), 41 (45).

8.11.4 1,3-Dimethyl-6-(2-methoxycarbonylpyrrolidino)uracil (40h)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.3.



Edukte: 1.75 g (10 mmol) **23**; 3.03 (20 mmol) Prolinmethylesterhydrochlorid, 4.04 g (40 mmol) Triethylamin, 2 h bei 165 °C; Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol (18:2)

Ausbeute: 1.25 g (47 % der Theorie)

C₁₂H₁₇N₃O₄ (267.29 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 2.00$ (m_c, 3H, Pyrrolidin-H_a-3, H_{a,e}-4), 2.45 (m, 1H, Pyrrolidin-H_e-3), 3.20 (m_c, 1H, Pyrrolidin-H_a-5), 3.30 (s, 3H, N²-CH₃), 3.43 (s, 3H, N¹-CH₃), 3.62 (m_c, 1H, Pyrrolidin-H_e-5), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.23 (m_c, 1H, Pyrrolidin-H-2), 5.15 (s, 1H, CH).

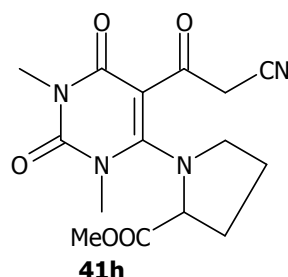
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 24.79$ (Pyrrolidin-C-4), 27.69 (N²-CH₃), 30.45 (Pyrrolidin-C-3), 34.42 (N¹-CH₃), 52.37 (OCH₃), 52.42 (Pyrrolidin-C-5), 61.74 (Pyrrolidin-C-2), 84.92 (C-5), 153.12 (C-2), 156.40 (C-6), 162.96 (C-4), 171.68 (COOCH₃).

Das Zwischenprodukt war für die folgende Umsetzung rein genug und wurde ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

8.11.5 5-Cyanomethylcarbonyl-1,3-dimethyl-6-(2-ethoxycarbonylpyrrolidino)uracil (**41h**)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.4



Edukte: 5.35 g (20 mmol) **40h**, 3.4 g (40 mmol) Cyanessigsäure, 20 g (196 mmol) Acetanhydrid; Methode C, Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol (19:1)

Ausbeute: 3.21 g (48 % der Theorie)

Schmelzpunkt: nicht bestimmt, da die Substanz als Öl vorliegt

$C_{15}H_{18}N_4O_5$ (334.33 g/mol)

HRMS:

ber.: $C_{15}H_{18}N_4O_5$ 334.12772

gef.: $C_{15}H_{18}N_4O_5$ 334.12780

ber.: $C_{14}^{13}CH_{18}N_4O_5$ 335.13107

gef.: $C_{14}^{13}CH_{18}N_4O_5$ 335.13100

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

δ /ppm (TMS) = 2.06 (m_c , 3H, Pyrrolidindin- H_a -3, $H_{a,e}$ -4), 2.60 (m_c , 1H, Pyrrolidindin- H_e -3), 3.22 (m_c , 1H, Pyrrolidindin- H_a -5), 3.33 (s, 3H, N^2 - CH_3), 3.58 (s, 3H, N^1 - CH_3), 3.58 (m_c , 1H, Pyrrolidindin- H_e -5), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 4.14 [z (1240.90 Hz), AB-System, J_{AB} = 19.4 Hz, C = 16.01, $\nu_0\delta$ = 0.085 ppm (25.47 Hz), ν_a = 4.18 ppm (1253.63 Hz), ν_b = 4.09 ppm (1228.16 Hz), 2H, $COCH_2CN$], 4.27 (dd, 3J = 6.1, 3J = 8.3, 1H, Pyrrolidindin-H-2).

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

δ /ppm (TMS) = 25.48 (Pyrrolidindin-C-4), 28.46 (N^2 - CH_3), 30.37 (Pyrrolidindin-C-3), 34.42 ($COCH_2CN$), 35.11 (N^1 - CH_3), 52.54 (OCH_3), 52.84 (Pyrrolidindin-C-5), 62.99 (Pyrrolidindin-C-2), 100.67 (C-5), 115.06 (CN), 151.59 (C-2), 160.11 (C-4), 162.52 (C-6), 172.80 ($COOCH_3$), 185.40 ($COCH_2CN$).

MS (ESI):

m/z = 335 $[M+H]^+$.

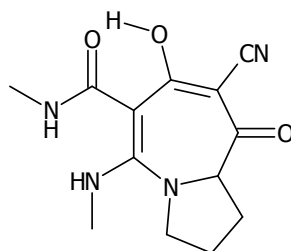
MS (EI):

m/z = 334 M^+ (1), 294 (42), 275 (24), 234 (23), 207 (11), 177 (24), 149 (24), 82 (100),

68 (86), 41 (90).

8.11.6 8-Cyano-7-hydroxy-5-methylamino-9-oxo-1,2,3,4,9,9a-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]azepin-3-(*N*-methyl)amid (45h)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.5.



45h

Edukte: 334 mg (1 mmol) **41h**; 6 h Rückfluss; Methode B

Ausbeute: 28 mg (10 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 240.1 °C

C₁₃H₁₆N₄O₃ (276.30 g/mol)

HRMS:

ber.: C₁₃H₁₆N₄O₃ 276.12225

gef.: C₁₃H₁₆N₄O₃ 276.12224

ber.: C₁₂¹³CH₁₆N₄O₃ 277.12561

gef.: C₁₂¹³CH₁₆N₄O₃ 277.12557

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1.77 (m_c, 2H, Pyrrolildin-H_a-1, -H_a-2), 2.01 (m_c, 1H, Pyrrolidin-H_e-2), 2.58 (m_c, 1H, H_e-1), 2.73 (m_c, 3H, HNCH₃), 3.32 (s, 3H, CONHCH₃), 3.34 (m, 1H, H_a-3), 3.48 (m_c, 1H, H_e-3), 3.99 (d, 1H, H-9a), 7.42 (br s, 1H, NH), 7.92 (br s, 1H, NH), 15.55 (br s, 1H, OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 23.25 (C-2), 24.60 (C-1), 25.68 (CONHCH₃), 32.30 (NHCH₃), 47.95 (C-3), 64.26 (C-9a), 81.03 (C-8), 84.31 (C-6), 119.39 (CN), 158.12 (C-5), 170.10 (CONHCH₃), 175.61 (C-7), 184.74 (C-9).

¹H, ¹³C-HSQC (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

Kreuzsignale: 1.77/23.25, 1.77/24.60, 2.01/23.25, 2.58/24.60, 2.73/32.30, 3.32/25.68, 3.34/47.95, 3.48/47.95, 3.99/64.26.

¹H, ¹³C-HMBC (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

Kreuzsignale: 1.77/23.25 (²J), 1.77/184.74 (³J), 2.01/64.26 (³J), 2.58/64.26 (²J),

2.58/184.74 (3J), 2.73/32.30 (1J), 2.73/158.12 (3J), 3.32/25.68 (1J), 3.32/170.10 (3J), 3.99/23.25 (3J), 3.99/47.95 (3J), 3.99/158.12 (4J), 7.42/84.31 (3J).

MS (ESI):

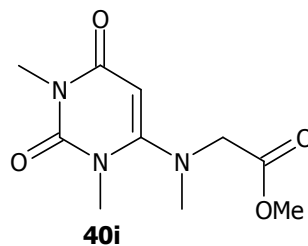
$m/z = 277 [M+H]^+$, $553 [2M+H]^+$.

MS (EI):

$m/z = 241 M^+$ (38), 168 (33), 155 (4), 140 (35), 111 (44), 82 (100), 55 (98).

8.11.7 (6-Ethoxycarbonylmethyl-*N*-methyl)amino-1,3-dimethyluracil (40i)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.3.



Edukte: 1.75 g (10 mmol) **23**; 2.77 (20 mmol) Prolinmethylesterhydrochlorid, 4.04 g (40 mmol) Triethylamin, 2 h bei 165 °C; Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol (19:1)

Ausbeute: 1.4 g (58 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 90.2 °C

$C_{10}H_{15}N_3O_4$ (241.25 g/mol)	ber.:	C 49.79	H 6.27	N 17.42
	gef.:	C 49.99	H 6.74	N 17.53

 1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 2.82 (s, 3H, N-CH₃), 3.30 (s, 3H, *N*²-CH₃), 3.39 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 3.73 (s, 2H, CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 5.24 (s, 1H, CH).

 ^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz):

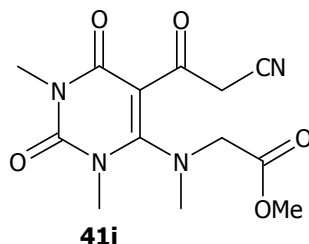
δ/ppm (TMS) = 27.74 (*N*²-CH₃), 34.42 (*N*¹-CH₃), 40.04 (N-CH₃), 52.29 (OCH₃), 54.51 (CH₂), 88.22 (C-5), 153.07 (C-2), 158.79 (C-6), 162.95 (C-4), 168.84 (C=O).

MS (ESI):

$m/z = 242 [M+H]^+$, $505 [2M+Na]^+$.

8.11.8 5-(Cyanomethylcarbonyl)-6-[*N*-(ethoxycarbonylmethyl)-*N*-methyl]amino-1,3-dimethyluracil (**41i**)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.4.



Edukte: 4.83 g (20 mmol) **40i**, 3.4 g (40 mmol) Cyanessigsäure, 20 g (196 mmol) Acetanhydrid; Ölbad 90 °C, 15 min; Methode B

Ausbeute: 3.9 g (63 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 154.6 °C

$C_{13}H_{16}N_4O_5$ (308.30 g/mol)	ber.: C 50.65	H 5.23	N 18.17
	gef.: C 50.41	H 5.19	N 18.46

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

δ/ppm (TMS) = 2.91 (s, 3H, N-CH₃), 3.27 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3.57 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 3.72 (s, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.17 (s, 2H, COCH₂CN).

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

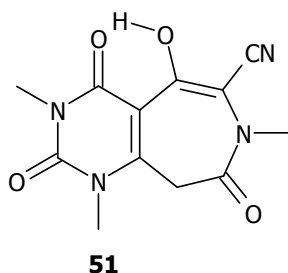
δ/ppm (TMS) = 28.52 (*N*³-CH₃), 34.46 (COCH₂CN), 34.79 (*N*¹-CH₃), 40.97 (N-CH₃), 52.47 (OCH₃), 54.40 (CH₂), 100.77 (C-5), 115.03 (CN), 151.56 (C-2), 162.26 (C-4), 163.34 (C-6), 169.48 (COOCH₃), 185.31 (COCH₂CN).

MS (ESI):

m/z = 309 [M+H]⁺, 639 [2M+Na]⁺.

8.11.9 6-Cyano-5-hydroxy-1,2,7-trimethyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-pyrimido[4,5-*d*]azepin-2,4,8-trion (**51**)

Die allgemeine Arbeitsvorschrift befindet sich im Kapitel 8.2.5.



Edukte: 308.3 mg (1 mmol) **41i**; 1.5 h Rückfluss; Methode B

Ausbeute: 69 mg (25 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 251.9 °C (Dioxan)

$C_{12}H_{12}N_4O_4$ (276.25 g/mol)	ber.: C 52.17	H 4.38	N 20.28
	gef.: C 52.42	H 4.49	N 20.15

HRMS:

ber.: $C_{12}H_{12}N_4O_4$ 276.08585

gef.: $C_{12}H_{12}N_4O_4$ 276.08584

ber.: $C_{11}^{13}CH_{12}N_4O_4$ 277.08920

gef.: $C_{11}^{13}CH_{12}N_4O_4$ 277.08917

 1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2.54 (s, 3H, N-CH₃), 3.23 (s, 3H, N^2 -CH₃), 3.68 (s, 3H, N^4 -CH₃), 5.00 (br s, 2H, CH₂), 13.44 (s, 1H, OH).

 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 27.48 (N^2 -CH₃), 34.90 (N^4 -CH₃), 36.28 (N-CH₃), 66.28 (C-9), 84.00 (C-4a), 93.02 (C-6), 114.18 (CN), 140.17 (C-9a), 151.07 (C-2), 162.55 (C-5), 164.80 (C-8), 165.44 (C-4).

 1H , ^{13}C -HSQC (DMSO- d_6):

Kreuzsignale: 2.54/36.28, 3.23/27.48, 3.68/34.90.

 1H , ^{13}C -HMBC (DMSO- d_6):

Kreuzsignale: 2.54/36.28 (1J), 2.54/114.18 (3J), 3.23/27.48 (1J), 3.23/151.07 (3J), 3.23/165.44 (3J), 3.68/34.90 (1J), 3.68/140.17 (3J), 3.68/151.07 (3J), 13.44/84.00 (3J), 13.44/93.02 (3J), 13.44/162.55 (2J).

IR (KBr):

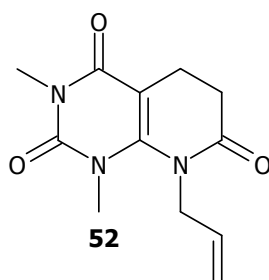
ν/cm^{-1} = 3176 (m, v, OH), 2906 (m, v, CH₂, CH₃), 2206 (CN), 1702 (s, v, CO), 1644 (s, v, RNCONR), 1552 (m, δ , NH), 1454 (m, δ , CH₂).

MS (ESI):

m/z = 277 [M+H]⁺, 553 [2M+H]⁺.

8.11.10 1,3-Dimethyl-8-allyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion (52)

0.36 g (2 mmol) 6-Allylamino-1,3-dimethyluracil, 0.18 g (2 mmol) Acrylsäurechlorid und 0.21 g Na₂CO₃ wurden in 5 ml trockenem Dichlormethan 2 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum. Die weitere Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol (19:1)). Die Umkristallisation erfolgte aus Isopropanol.



Ausbeute: 1 g (% der Theorie)

Schmelzpunkt: 117.5 °C

C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ (249.27 g/mol)	ber.:	C 57.82	H 6.07	N 16.86
	gef.:	C 57.79	H 6.23	N 17.22

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2.63 (m_c, 4H, H₂-2, H₂-6), 3.34 (s, 3H, N³-CH₃), 3.37 (s, 3H, N¹-CH₃), 4.34 (dt, ³J = 5.9 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 2H, H₂-1), 5.18 (ddt, ²J = 6.8 Hz, ³J = 0.9 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, H_a-3'), 5.23 (dt, ³J = 0.4 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, H_b-3'), 5.77 (m_c, 1H, H-2').

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 17.28 (C-5), 28.19 (C-6), 28.18 (N³-CH₃), 30.08 (N¹-CH₃), 48.08 (C-1'), 99.94 (C-4a), 119.02 (C-3'), 131.52 (C-2'), 148.90 (C-8a), 152.56 (C-2), 161.40 (C-4), 172.62 (C-7).

MS (ESI):

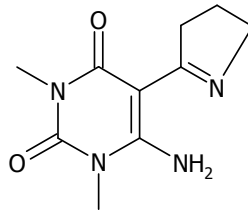
m/z = 250 [M+H]⁺, 521 [2M+Na]⁺.

8.12 Synthese von 8,10-Dimethyl-1,2,3,4,5,6,8,9,10,11-decahydro-pyrimido[4,5-f]pyrrolo[1,2-d]diazepin-5,6,9,11-tetraon (57)

Die Darstellung von Verbindung **57** gelang in zwei Schritten.

8.12.1 6-Amino-1,3-dimethyl-5-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydrouracil (56)

0.85 g (10 mmol) Pyrrolidin-2-on und 5 ml (0.46 mol) Phosphorylchlorid wurden 1 h bei 80 °C im Ölbad erhitzt. Anschließend fügte man 0.78 g (5 mmol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil hinzu und hielt die Temperatur für weitere 8 h auf 80 °C. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegeben und mittels NaHCO₃ neutralisiert. Den feinen Niederschlag filtrierte man ab und kristallisierte aus Dioxan um.

**56**

Ausbeute: 0.72 g (65 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 215.0 °C (Dioxan)

C₁₀H₁₄N₄O₂ (222.25 g/mol)

ber.: C 54.04 H 6.35 N 25.21

gef.: C 53.93 H 6.42 N 25.05

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.42 (quint, ³J = 7.7 Hz, 2H, H₂-4'), 3.08 (t, z. T. überlappend mit dem N^β-CH₃, 2H, H₂-5'), 3.14 (s, 3H, N^β-CH₃), 3.32 (s, 3H, N^l-CH₃), 3.75 (t, ³J = 7.7 Hz, 2H, H₂-3'), 7.83 (s, 1H, NH), 12.20 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 21.58 (C-4'), 27.42 (N^β-CH₃), 29.39 (N^l-CH₃), 38.40 (C-2'), 57.21 (C-5'), 83.73 (C-5), 150.02 (C-2), 155.81 (C-6), 160.84 (C-4), 173.34 (C-1').

IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3328 (s, ν , NH), 2952 (m, ν , CH₃), 1608 (s, ν , C=N), 1470 (m, δ , CH₃).

MS (ESI):

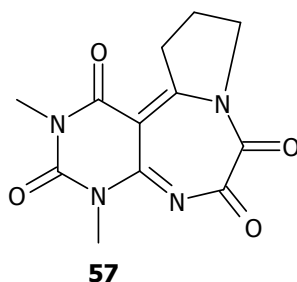
m/z = 223 [M+H]⁺.

MS (EI):

m/z = 222 M⁺ (87), 194 (45), 137 (29), 109 (27), 80 (50), 57 (100), 41 (51).

8.12.2 8,10-Dimethyl-1,2,3,4,5,6,8,9,10,11-decahydropyrimido[5,4-*f*]pyrrolo[1,2-*d*]diazepin-5,6,9,11-tetraon (57)

0.44 g (2 mmol) **56** wurden in 30 ml Dioxan suspendiert. Man ergänzte soviel Dimethylformamid, bis eine Lösung eintrat. Anschließend fügte man 0.55 g (4 mmol) K₂CO₃ sowie 0.51 g (4 mmol) Oxalylchlorid unter Eiskühlung hinzu. Es wurde 12 h bei RT gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat auf Eis gegeben. Nach dreimaligem Ausschütteln mit jeweils 50 ml Dichlormethan und Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt fiel rein genug an.



Ausbeute: 0.72 g (65 % der Theorie)

$C_{12}H_{12}N_4O_4$ (276.25 g/mol)

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

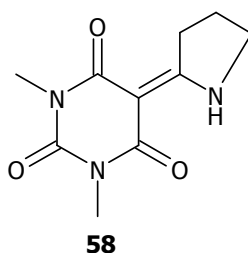
δ /ppm (TMS) = 2.15 (quint, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, H₂-6), 3.21 (s, 3H, N^β-CH₃), 3.39 (s, 3H, N^α-CH₃), 3.55 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, H₂-5), 4.02 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, H₂-7).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 19.68 (C-6), 27.48 (N^β-CH₃), 29.33 (N^α-CH₃), 33.69 (C-5), 49.86 (C-7), 93.40 (C-4a), 150.96 (C-4b), 152.88 (2C, C-2, C-11a), 159.00 (C-9), 159.15 (C-4), 169.17 (C-10).

8.13 Synthese von 1,3-Dimethyl-5-pyrrolid-2-enyl-barbitursäure(58)

7.8 g (50 mmol) 1,3-Dimethylbarbitursäure und 12.75 g (150 mmol) Pyrrolidin-2-on wurden im Ölbad 1 h bei 180 °C gehalten. Nach dem Abkühlen ergänzte man 250 ml Eiswasser, saugte das Rohprodukt ab und wusch mehrmals mit Wasser nach. Die Umkristallisation erfolgte aus Dioxan.



Ausbeute: 2.3 g (21 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 224 - 225 °C (Dioxan)

$C_{10}H_{13}N_3O_3$ (223.23 g/mol)

ber.: C 53.81 H 5.87 N 18.82

gef.: C 53.59 H 5.94 N 18.49

1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2.15 (quint, $^3J = 7.7$, 2H, H₂-4'), 3.29 (s, 3H, N^β-CH₃), 3.31 (s, 3H, N^α-CH₃), 3.45 (m_c, 2H, H₂-5'), 3.75 (m_c, 2H, H₂-3'), 11.05 (s, 1H, NH).

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

δ/ppm (TMS) = 20.81 (C-4'), 27.51 (N^{β} -CH₃), 27.64 (N^{α} -CH₃), 35.10 (C-5'), 48.14 (C-3'), 88.44 (C-5), 151.91 (C-2), 162.77 (C-4), 165.47 (C-6), 176.98 (C-1').

 ^1H , ^{13}C -HSQC (CDCl_3):

Kreuzsignale: 2.15/20.81, 3.29/27.51, 3.31/27.64, 3.45/35.10, 3.75/48.14.

 ^1H , ^{13}C -HMBC (CDCl_3):

Kreuzsignale: 2.15/20.81 (1J), 2.15/35.10 (2J), 2.15/48.14 (2J), 2.15/176.98 (3J), 3.29/27.51 (1J), 3.29/151.91 (3J), 3.29/162.77 (3J), 3.31/27.64 (1J), 3.31/151.91 (3J), 3.31/165.47 (3J), 3.45/20.81 (2J), 3.45/35.10 (1J), 3.45/48.14 (3J), 3.45/176.98 (2J), 3.75/20.81 (2J), 3.75/176.98 (3J).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3264 (s, v, NH), 2950 (m, v, CH₃), 1704 (s, v, C=O), 1628 (s, v, C=N), 1458 (m, δ , CH₃).

MS (EI):

m/z = 223 M^+ (100), 195 (9), 165 (13), 138 (9), 109 (40), 80 (20), 53 (25), 41 (24).

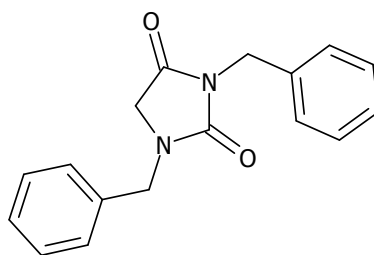
8.14 Synthese von 6,8-Dibenzyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1*H*-imidazo[5',4':5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion (65)

Die Darstellung des 6,8-Dibenzyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1*H*-imidazo[5',4':5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trions (**65**) erfolgte in drei Syntheseschritten.

8.14.1 1,3-Dibenzylhydantoin (**63**)*

Synthesevorschrift in Anlehnung an BA ET AL. [2007]:

37.95 ml (0.33 mol) Benzylchlorid wurden zu einer Lösung von 15 g (0.15 mol) Hydantoin und 45.57 g (0.33 mol) K_2CO_3 in 100 ml Dimethylformamid gegeben und 16 h bei 153 °C auf dem Ölbad erhitzt. Nach dem Abkühlen gab man zu dem Reaktionsansatz 1 Liter Wasser, so dass das Rohprodukt ausfiel. Es wurde abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

**63**

Ausbeute: 37.42 g (89 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 68 °C

Lit.: 66 - 68 °C [BA ET AL., 2007]

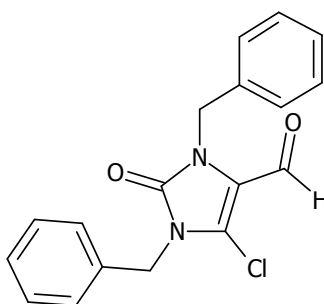
$C_{17}H_{16}N_2O_2$ (280.33 g/mol)

Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein [BA ET AL., 2007].

8.14.2 1,3-Dibenzyl-5-chlor-4-formylhydantoin (64)*

Synthesevorschrift in Anlehnung an BA ET AL. [2007]:

27.3 ml (0.35 mol) Dimethylformamid wurden bei 0 °C vorgelegt und 32.9 ml (0.35 mol) $POCl_3$ so zugetropft, dass die Temperatur 15 °C nicht überschreitet. Nach 30-minütigem Rühren bei 0 °C wurden 10 g (35 mmol) **63** hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 50 min auf 90 °C im Ölbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden zu dem Ansatz 300 ml Eis gegeben, der pH-Wert mit NaOAc auf 4 eingestellt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wusch man mit gesättigter NaCl-Lösung, trocknete über $MgSO_4$, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Die weitere Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Cyclohexan/Ethylacetat (9:1)).

**64**

Ausbeute: 9.72 g (85 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 80 °C

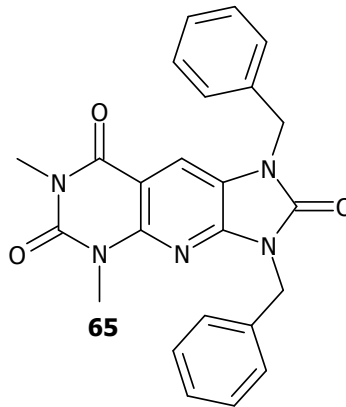
Lit.: 80 °C [BA ET AL., 2007]

$C_{18}H_{15}N_2O_2Cl$ (326.79 g/mol)

Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein [BA ET AL., 2007].

8.14.3 6,8-Dibenzyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1*H*-imidazo-[5',6':5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion (65)

950 mg (3 mmol) **64** und 940 mg (6 mmol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil wurden in 45 ml Ethanol für 3 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach Zusatz von 80 ml Wasser wurde kräftig durchgerührt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Der Niederschlag wurde viermal mit jeweils 50 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol (19.5:0.5)).



Ausbeute: 449 mg (35 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 168.9 °C

C₂₄H₂₁N₅O₃ (427.47 g/mol)

ber.: C 67.44 H 4.95 N 16.38

gef.: C 67.62 H 4.78 N 16.20

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3.39 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3.69 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 5.16 (s, 2H, *N*⁶-CH₂-Ar), 5.19 (s, 2H, *N*⁸-CH₂-Ar), 7.30 (m_c, 8H, H-2', H-2'', H-3', H-3'', H-5', H-5'', H-6', H-6''), 7.52 (m_c, 2H, H-4', H-4''), 7.72 (s, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 29.13 (*N*³-CH₃), 30.50 (*N*¹-CH₃), 45.03 (*N*⁶-CH₂-Ar), 46.03 (*N*⁸-CH₂-Ar), 105.09 (C-4a), 114.47 (C-5), 121.04 (C-5a), 128.38 (2C, C-2', C-6'), 128.89 (2C, C-4', C-4''), 128.99 (2C, C-3', C-5'), 129.45 (2C, C-3'', C-5''), 129.74 (2C, C-2'', C-6''), 135.68 (C-1'), 136.49 (C-1''), 147.48 (C-8a), 147.85 (C-9a), 151.91 (C-2), 154.42 (C-7), 162.23 (C-4).

¹H, ¹³C-HSQC (CDCl₃):

Kreuzsignale: 3.39/29.13, 3.69/30.50, 5.16/46.03, 5.19/45.03, 7.30/128.89, 7.30/128.99, 7.72/114.47.

^1H , ^{13}C -HMBC (CDCl_3):

Kreuzsignale: 3.39/29.13 (^1J), 3.39/151.91 (^3J), 3.39/162.23 (^3J), 3.69/30.50 (^1J), 3.69/147.85 (^3J), 3.69/151.91 (^3J), 5.16/46.03 (^1J), 5.16/121.04 (^3J), 5.16/128.38 (^3J), 5.16/135.68 (^2J), 5.16/154.42 (^3J), 5.19/45.03 (^1J), 5.19/129.45 (^3J), 5.19/136.49 (^2J), 5.19/147.48 (^3J), 5.19/154.42 (^3J), 7.30/128.38 (^2J , ^3J), 7.30/135.68 (^2J , ^3J), 7.72/114.47 (^1J), 7.72/147.48 (^3J), 7.72/147.85 (^3J), 7.72/162.23 (^3J).

MS (ESI):

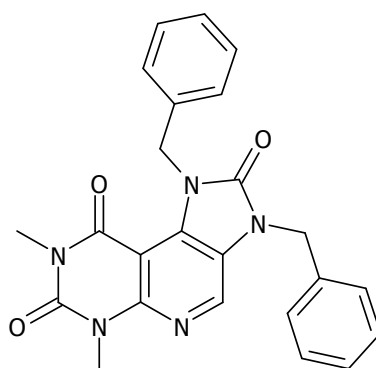
$m/z = 428$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

MS (EI):

$m/z = 427$ M^+ (39), 336 (12), 308 (8), 91 (100), 65 (20).

8.15 Synthese von 5,7-Dibenzyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4,6-trion (66)

950 mg (3 mmol) **64** und 940 mg (6 mmol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil wurden in 20 ml Dimethylformamid für 30 min bei 125 °C Badtemperatur auf dem Ölbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Zusatz von 80 ml Wasser wurde kräftig durchgerührt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Der Niederschlag wurde viermal mit jeweils 50 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol (19.5:0.5)).

**66**

Ausbeute: 577 mg (45 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 163.8 °C

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ (427.47 g/mol)

ber.: C 67.44

H 4.95

N 16.38

gef.: C 67.39

H 4.87

N 16.47

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3.43 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3.62 (s, 3H, *N*⁴-CH₃), 5.16 (s, 2H, *N*⁷-CH₂-Ar), 6.03 (s, 2H, *N*⁶-CH₂-Ar), 7.17 (m_c, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.32 (m_c, 5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 8.05 (s, 1H, H-8).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 28.64 (*N*³-CH₃), 30.44 (*N*⁴-CH₃), 45.57 (*N*⁷-CH₂-Ar), 48.96 (*N*⁶-CH₂-Ar), 97.19 (C-4a), 123.95 (C-7a), 127.38 (C-4', C-4''), 127.48 (C-2', C-2''), 128.33 (C-6', C-6''), 128.46 (C-3', C-5'), 129.10 (C-3'', C-5''), 130.88 (C-8), 134.96 (C-1''), 136.83 (C-4b), 137.66 (C-1''), 147.04 (C-9a), 150.80 (C-2), 155.20 (C-6), 160.08 (C-4).

¹H, ¹H-NOESY (CDCl₃, 75 MHz):

Kreuzsignale: 3.43/3.43, 3.62/3.62, 5.16/5.16, 5.16/7.32, 5.16/8.05, 6.03/6.03, 6.03/7.17, 8.05/8.05.

¹H, ¹H-LR (CDCl₃, 75 MHz):

Kreuzsignale: 3.43/3.43 (²J), 3.62/3.62 (²J), 5.16/5.16 (²J), 5.16/7.32 (⁴J, ⁵J), 5.16/8.05 (⁵J), 6.03/7.17 (⁴J, ⁵J), 7.17/7.17 (²J, ³J, ⁴J, ⁵J), 7.32/7.32 (²J, ³J, ⁴J, ⁵J), 8.05/8.05 (²J).

¹³C, ¹H-COSY (CDCl₃, 75 MHz):

Kreuzsignale: 28.64/3.43, 30.44/3.62, 45.57/5.16, 48.96/6.03, 127.38/7.17, 127.38/7.32, 127.48/7.17, 127.48/7.32, 128.33/7.17, 128.33/7.32, 128.46/7.17, 129.10/7.32, 130.88/8.05.

¹³C, ¹H-COLOG (CDCl₃, 75 MHz):

Kreuzsignale: 28.64/3.43 (¹J), 30.44/3.62 (¹J), 45.57/5.16 (¹J), 48.96/6.03 (¹J), 123.95/5.16 (³J), 123.95/8.05 (²J), 127.38/7.17 (¹J, ²J, ³J), 127.38/7.32 (³J), 127.48/5.16 (³J), 127.48/6.03 (³J), 128.33/7.17 (¹J, ²J, ³J), 128.33/7.32 (¹J, ²J, ³J), 128.46/7.17 (¹J, ²J, ³J), 129.10/7.32 (¹J, ²J, ³J), 130.88/8.05 (¹J), 134.96/5.16 (²J), 134.96/7.32 (²J, ³J), 136.83/6.03 (³J), 136.83/8.05 (³J), 137.66/6.03 (²J), 137.66/7.17 (²J, ³J), 147.04/8.05 (³J), 150.80/3.43 (³J), 150.80/3.62 (³J), 155.20/5.16 (³J), 155.20/6.03 (³J), 160.08/3.43 (³J).

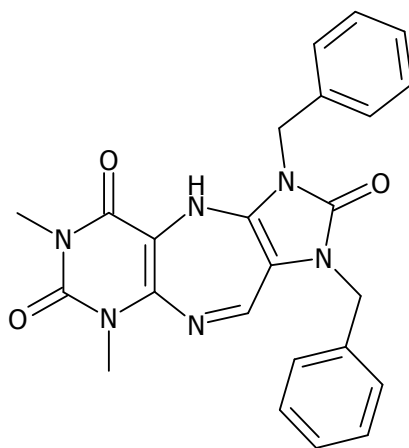
MS (ESI):

m/z = 428 [M+H]⁺.

8.16 Synthese von 1,3-Dimethyl-6,8-dibenzyl-1,2,3,4,5,6,7,8 octahydroimidazo[5,4-*e*]pyrimido[4,5-*b*]diazepin-2,4,7-trion (67)

Bei der Umsetzung von 1,3-Dibenzyl-4-Chlor-5-formylhydantoin mit 5,6-Diaminouracil entstanden zwei isolierbare Produkte, von denen **67** das Hauptprodukt darstellt.

950 mg (3 mmol) **64** und 1.02 g (6 mmol) 5,6-Diamino-1,3-dimethyluracil wurden in 25 ml Dimethylformamid bei 100 °C Badtemperatur auf dem Ölbad erhitzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 50 ml Eiswasser versetzt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Die weitere Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Ethylacetat/Cyclohexan (19:1)). Die erste Fraktion ergibt das **67**. **67** wurde aus DMSO umkristallisiert.



67

Ausbeute: 372 mg (28 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 166.0 °C

C ₂₄ H ₂₂ N ₆ O ₃ (442.48 g/mol) x DMSO	ber.:	C 59.98	H 5.42	N 16.14
	gef.:	C 59.86	H 5.38	N 16.36

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3.11 (s, 3H, *N*³-CH₃), 3.29 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 4.95 (s, 2H, *N*⁶-CH₂-Ar), 5.35 (s, 2H, *N*⁸-CH₂-Ar), 6.54 (br s, 1H, NH), 7.02 (m_c, 2H, H-2', H-6'), 7.32 (m_c, 8H, H-2'', H-3', H-3'', H-4', H-4'', H-5', H-5'', H-6''), 9.55 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 26.98 (*N*³-CH₃), 30.24 (*N*¹-CH₃), 44.40 (*N*⁶-CH₂-Ar), 45.33 (*N*⁸-CH₂-Ar), 99.30 (C-4a), 113.96 (C-5a), 118.09 (C-8a), 125.86 (C-2', C-6'), 126.92 (C-2'', C-6''), 127.03 (C-4', C-4''), 127.56 (C-3', C-5'), 128.64 (C-3'', C-5''), 136.59 (C-1''), 136.94 (C-9), 137.86 (C-1'), 149.38 (C-2), 151.75 (C-7), 152.81 (C-10a), 157.13 (C-4).

^1H , ^{13}C -HSQC (DMSO- d_6):

Kreuzsignale: 3.11/26.98, 3.29/30.24, 4.95/44.50, 5.35/45.33, 7.02/125.86, 7.32/126.92, 7.32/127.03, 7.32/127.56, 7.32/128.64, 9.55/136.94.

 ^1H , ^{13}C -HMBC (DMSO- d_6):

Kreuzsignale: 3.11/26.98 (1J), 3.11/149.38 (3J), 3.11/157.13 (3J), 3.29/30.24 (1J), 3.29/149.38 (3J), 3.29/152.81 (3J), 4.95/44.40 (1J), 4.95/126.92 (3J), 4.95/136.59 (2J), 4.95/151.75 (3J), 4.95/118.09 (3J), 5.35/113.96 (3J), 5.35/125.86 (3J), 5.35/137.86 (2J), 5.35/151.75 (3J), 7.02/127.03 (3J), 7.32/127.03 (2J , 3J), 7.32/127.56 (2J), 7.32/128.64 (2J), 7.32/136.59 (2J , 3J), 7.32/137.86 (3J), 9.55/136.94 (1J), 9.55/152.81 (3J).

MS (ESI):

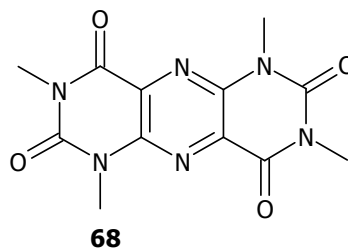
$m/z = 443$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

MS (EI):

$m/z = 442$ M^+ (3), 351 (5), 91 (100).

8.17 Synthese von 1,3,6,8-Tetramethyl-1,2,3,4,6,7,8,9,10-octahydropyrimido[4',5'-5,6]pyrazino[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,9,11-tetraon (68)*

950 mg (3 mmol) **64** und 1.02 g (6 mmol) 5,6-Diamino-1,3-dimethyluracil wurden in 25 ml Dimethylformamid bei 100 °C Badtemperatur auf dem Ölbad erhitzt. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 50 ml Eiswasser versetzt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Die weitere Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Ethylacetat/Cyclohexan (19:1)). Die zweite Fraktion ergab dabei das **68**.



Ausbeute: 137 mg (15 % der Theorie)

Schmelzpunkt: > 350 °C

Lit.: 350 °C [YOUSSEFYEY ET AL., 1975]

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_4$ (304.27 g/mol)

 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz; 300 Kelvin):

δ/ppm (TMS) = 3.34 (s, 6H, $N^2\text{-CH}_3$, $N^8\text{-CH}_3$), 3.59 (s, 6H, $N^1\text{-CH}_3$, $N^6\text{-CH}_3$).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz, 300 Kelvin):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 28.64 (N^{\beta}\text{-CH}_3, N^{\beta}\text{-CH}_3), 29.37 (N^{\alpha}\text{-CH}_3, N^{\alpha}\text{-CH}_3), 128.94 (\text{C-5a}, \text{C-10a}), 143.81 (\text{C-4a}, \text{C-9a}), 150.15 (\text{C-2}, \text{C-7}), 158.75 (\text{C-4}, \text{C-9}).$

MS (EI):

$m/z = 304 \text{ M}^{++} (70), 219 (39), 192 (73), 162 (18), 134 (40), 67 (100).$

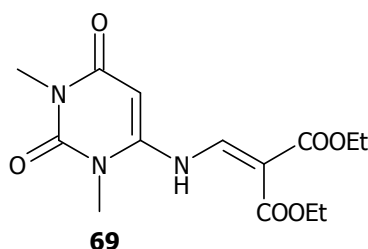
8.18 Synthese von 6-Ethoxycarbonyl-7-hydroxy-1,3-dimethyl-5-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (77)

Die Darstellung von 6-Ethoxycarbonyl-7-hydroxy-1,3-dimethyl-5-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (**77**) erfolgte in sechs Synthesestufen.

8.18.1 6-(β,β -Diethoxycarbonylvinylamino)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2,4-dion (**69**)*

Synthesevorschrift in Anlehnung an ANDERSON [1985]:

15.5 g (100 mmol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil und 23.6 g Diethylethoxymethylenmalonat wurden vorgelegt und eine 400 ml Natriumethanolatlösung (4.2 g (100 mmol) Natrium in 400 ml Ethanol) langsam zugetropft. Dann erhitze man 8 h unter Rückfluss. Der nach dem Abkühlen entstehende Niederschlag wurde abgesaugt, in 500 ml Wasser gelöst und der pH-Wert der Lösung mit Eisessig auf pH 4.75 eingestellt. Das ausgefallene Rohprodukt saugte man ab und kristallisierte nach mehrmaliger Waschung mit Wasser und sich anschließender Trocknung aus Ethanol/Dichlormethan um.



Ausbeute: 28.0 g (86 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 176 °C (Ethanol/Dichlormethan)

Lit.: 176 °C [ANDERSON, 1985]

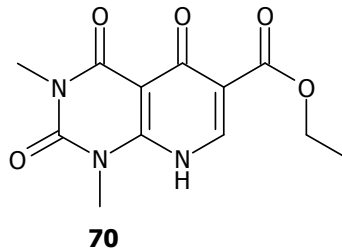
$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_6$ (325.32 g/mol)

Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein [ANDERSON ET AL., 1985].

8.18.2 6-Ethoxycarbonyl-1,3-dimethyl-1,2,3,4,5,8-hexahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidon-2,4,5-trion (70)*

Synthesevorschrift in Anlehnung an ANDERSON [1985]:

28 g (86 mmol) **69** wurden in 500 ml Diphenylether 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Petrolether bis zur quantitativen Fällung des Rohproduktes hinzugegeben. Anschließend saugte man das Rohprodukt ab, wusch mehrmals mit Petrolether und kristallisierte aus Ethanol um.



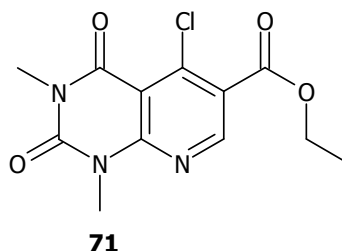
Ausbeute: 21.0 g (87 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 170 °C (Ethanol/Dichlormethan)
 Lit.: 171 °C [ANDERSON, 1985]
 $C_{12}H_{13}N_3O_5$ (279.25 g/mol)

Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein [ANDERSON ET AL., 1985].

8.18.3 6-Ethoxycarbonyl-5-chlor-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (71)*

Synthesevorschrift in Anlehnung an HEBER [1993]:

21 g (75 mmol) **70** wurden in 53 ml DMF vorgelegt und mittels einer Eis/Salz-Mischung auf 0 °C abgekühlt. Dann tropfte man langsam 158 ml $POCl_3$ hinzu, so dass die Temperatur 15 °C nicht überstieg. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Ölbad 3 h auf 65 °C erhitzt, bevor man den Inhalt auf Eis gab und den entstehenden Niederschlag absaugte. Das angefallene Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert.



Ausbeute: 19.6 g (88 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 114 °C

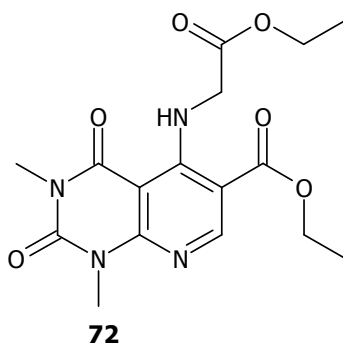
Lit.: 114 °C [HEBER ET AL., 1993]

$C_{12}H_{12}N_3O_4Cl$ (297.70 g/mol)

Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein [HEBER ET AL., 1993].

8.18.4 6-Ethoxycarbonyl-5-(*N*-carbethoxy-methyl)-amino-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido-[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (72)

1,2 g (4 mmol) 6-Carboethoxy-5-chlor-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion, 2.02 g (20 mmol) Triethylamin und 2.24 g (16 mmol) Glycin-ethylesterhydrochlorid wurden 40 min in 20 ml Ethanol am Rückfluss erhitzt. Der nach dem Abkühlen entstehende Niederschlag wurde abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.



Ausbeute: 1.38 g (95 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 125.3 °C

$C_{16}H_{20}N_4O_6$ (364.36 g/mol)

ber.: C 52.74 H 5.53 N 15.38

gef.: C 53.01 H 5.57 N 15.67

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

δ /ppm (TMS) = 1.30 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.39 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, Ar- $COOCH_2CH_3$), 3.45 (s, 3H, N^3-CH_3), 3.65 (s, 3H, N^1-CH_3), 4.00 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 2H, CH_2), 4.27 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.37 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Ar- $COOCH_2CH_3$), 8.61 (s, 1H, CH), 10.80 (br s, 1H, NH).

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

δ /ppm (TMS) = 14.12 (OCH_2CH_3), 14.21 (Ar- $COOCH_2CH_3$), 28.18 (N^3-CH_3), 30.08 (N^1-CH_3), 48.08 (CH_2), 61.39 (Ar- $COOCH_2CH_3$), 61.85 (OCH_2CH_3), 95.36 (C-4a), 107.96 (C-6), 150.83 (C-2), 153.87 (C-8a), 154.98 (C-5), 156.12 (C-7), 163.97 (C-4), 165.83 (Ar- $COOCH_2CH_3$), 169.39 ($COOCH_2CH_3$).

^1H , ^{13}C -HSQC (CDCl_3):

Kreuzsignale: 1.30/14.12, 1.39/14.21, 3.45/28.18, 3.65/30.08, 4.00/48.08, 4.27/61.85, 4.37/61.39, 8.61/156.12.

 ^1H , ^{13}C -HMBC (CDCl_3):

Kreuzsignale: 1.30/61.85 (^2J), 1.39/61.39 (^2J), 3.45/28.18 (^1J), 3.45/150.83 (^3J), 3.45/163.97 (^3J), 3.65/150.83 (^3J), 3.65/30.08 (^1J), 3.65/153.87 (^3J), 4.00/154.98 (^3J), 4.00/48.08 (^1J), 4.00/169.39 (^2J), 4.27/14.12 (^2J), 4.27/61.39 (^1J), 4.27/169.39 (^2J), 4.37/14.21 (^2J), 4.37/61.85 (^1J), 4.37/165.83 (^2J), 8.61/156.12 (^1J).

MS (ESI):

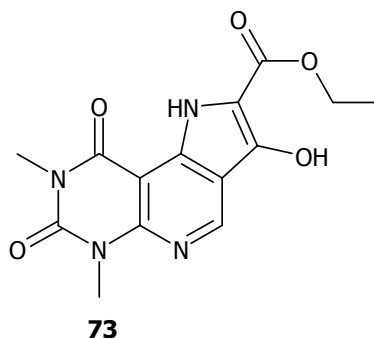
$m/z = 365$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

MS (EI):

$m/z = 364$ M^+ (6), 318 (5), 290 (35), 261 (17), 245 (100), 216 (17), 188 (29), 79 (19), 44 (18).

8.18.5 6-Ethoxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-7-hydroxy-1,3-dimethylpyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (73)

Man löst 184 mg (8 mmol) Natrium in 5 ml Ethanol und gab zu dieser Lösung in kleinen Portionen 364 mg (1 mmol) **72**. Nach 1 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der feste Rückstand mit Eis versetzt. Die klare Lösung stellte man mit Eisessig auf pH 4.75 ein, so dass das Rohprodukt ausfiel und aus Ethanol umkristallisiert werden konnte.



Ausbeute: 310 mg (97 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 244.6 °C

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$ (318.29 g/mol)

ber.: C 52.83 H 4.43 N 17.60

gef.: C 53.26 H 4.49 N 17.56

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.35 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 3.27 (s, 3H, N²-CH₃), 3.54 (s, 3H, N¹-CH₃), 4.32 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 8.94 (s, 1H, CH), 9.45 (s, 1H, NH), 10.49 (br s, 1H, OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 14.29 (COOCH₂CH₃), 27.41 (N²-CH₃), 29.70 (N¹-CH₃), 60.03 (OCH₂CH₃), 93.07 (C-6), 109.57 (C-4a), 113.83 (C-7), 134.86 (C-4b), 143.67 (C-7a), 147.94 (C-8), 148.33 (C-9a), 150.54 (C-2), 160.08 (COOCH₂CH₃), 161.20 (C-4).

¹H, ¹³C-HSQC (DMSO-*d*₆):

Kreuzsignale: 1.35/14.29, 3.27/27.41, 3.54/29.70, 4.32/60.03, 8.94/147.94.

¹H, ¹³C-HMBC (DMSO-*d*₆):

Kreuzsignale: 1.35/14.29 (¹J), 1.35/60.03 (²J), 3.27/27.41 (¹J), 3.27/148.33 (³J), 3.27/161.20 (³J), 3.54/29.70 (¹J), 3.54/150.54 (³J), 3.54/150.54 (³J), 4.32/14.29 (²J), 4.32/60.03 (²J), 4.32/160.08 (²J).

MS (ESI):

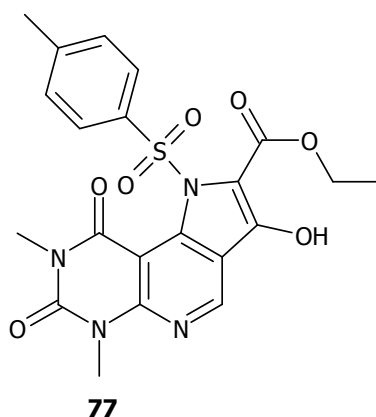
m/z = 319 [M+H]⁺, 659 [2M+Na]⁺.

MS (ESI):

m/z = 318 M⁺ (5), 272 (6), 216 (17), 83 (15), 55 (55), 44 (100).

8.18.6 6-Ethoxycarbonyl-7-hydroxy-1,3-dimethyl-*N*-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (77)

In 5 ml trockenem Dichlormethan wurden 318 mg (1 mmol) **73** sowie 250 mg (2 mmol) Hünig-Base vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde in kleinen Portionen 229 mg (1.2 mmol) Toluolsulfonylchlorid hinzugegeben und der Ansatz 1 h bei RT gerührt.



Ausbeute: 310 mg (97 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 207.1 °C

C₂₁H₂₀N₄O₇S (472.48 g/mol)

ber.: C 53.39 H 4.27 N 11.86 S 6.79

gef.: C 53.28 H 4.27 N 12.17 S 6.80

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1.33 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃), 3.51 (s, 3H, N^β-CH₃), 3.79 (s, 3H, N^γ-CH₃), 4.26 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.33 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.78 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H-2', H-6'), 8.80 (s, 1H, CH), 10.28 (br s, 1H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 14.15 (COOCH₂CH₃), 21.73 (CH₃), 27.99 (N^β-CH₃), 30.34 (N^γ-CH₃), 61.68 (OCH₂CH₃), 94.32 (C-6), 115.31 (C-7), 119.89 (C-4a), 128.79 (C-2', C-6'), 129.76 (C-3', C-5'), 131.06 (C-7a), 131.73 (C-1'), 135.56 (C-4b), 146.06 (C-4'), 148.78 (C-9a), 148.96 (C-8), 151.29 (C-2), 158.73 (COOCH₂CH₃), 162.02 (C-4).

¹H, ¹³C-HSQC (CDCl₃):

Kreuzsignale: 1.33/14.15, 2.46/21.73, 3.51/27.99, 3.79/30.34, 4.26/61.68, 7.78/128.79, 8.80/129.76, 8.80/148.96.

¹H, ¹³C-HMBC (CDCl₃):

Kreuzsignale: 1.33/61.68 (²J), 2.46/129.76 (³J), 2.46/146.06 (²J), 3.51/27.99 (¹J), 3.51/151.29 (³J), 3.51/162.02 (²J), 3.79/30.34 (¹J), 3.79/148.78 (³J), 3.79/151.29 (³J), 4.26/14.15 (²J), 4.26/61.68 (²J), 4.26/158.73 (²J), 7.33/129.76 (¹J), 7.33/131.73 (³J), 7.78/128.79 (¹J), 7.78/146.06 (³J), 8.80/135.56 (³J), 8.80/148.96 (¹J).

MS (ESI):

m/z = 473 [M+H]⁺.

MS (ESI):

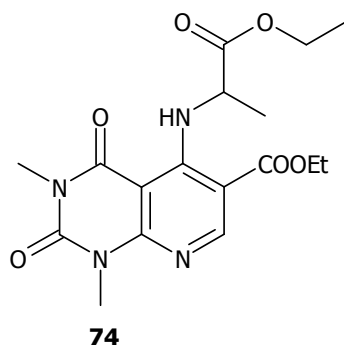
m/z = 472 M⁺ (0.1), 318 (32), 272 (32), 245 (7), 216 (100), 104 (13), 77 (11).

8.19 Synthese von 5-[*N*-(1-methyl-1-carboxymethyl)amino]-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbonsäure (**80**)

Die Darstellung von **80** erfolgte ausgehend von **71** in zwei Synthesestufen.

8.19.1 5-[*N*-(1-Methyl-1-ethoxycarbonylmethyl)amino]-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbonsäureethylester (**74**)

1,2 g (4 mmol) **71**, 2.02 g (20 mmol) Triethylamin und 2.46 g (16 mmol) Alaninethylesterhydrochlorid wurden 40 min in 20 ml Ethanol am Rückfluss erhitzt. Der nach dem Abkühlen entstehende Niederschlag wurde abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.



Ausbeute: 1.25 g (83 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 70.5 °C

C₁₇H₂₂N₄O₆ (378.39 g/mol)

ber.: C 53.96

H 5.86

N 14.81

gef.: C 53.83

H 6.05

N 14.74

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.24 (t, X-Teil des ABX₃-Systems, ³J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.37 (t, X-Teil des ABX₃-Systems, ³J = 7.1 Hz, 3H, Ar-COOCH₂CH₃), 1.47 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 3.43 (s, 3H, N^β-CH₃), 3.64 (s, 3H, N^l-CH₃), 4.19 [z_{AB} (1257.05 Hz), AB-Teil des ABX₃-Systems, J_{AX3} = J_{BX3} = 7.1 Hz, J_{AB} = 10.6 Hz, C = 5.68 Hz, ν₀δ = 0.014 ppm (4.06 Hz), ν_a = 4.20 ppm (1232.76 Hz), ν_b = 4.18 ppm (1239.24 Hz), 2H, OCH₂CH₃), 4.28 [z_{AB} (1282.6 Hz), AB-Teil des ABX₃-Systems, J_{AX3} = J_{BX3} = 7.1 Hz, J_{AB} = 10.8 Hz, C = 10.72 Hz, ν₀δ = 0.062 ppm (18.49 Hz), ν_a = 4.31 ppm (1273.36 Hz), ν_b = 4.24 ppm (1292.36 Hz), 2H, Ar-COOCH₂CH₃), 4.58 (quint, ³J = 7.1 Hz, 1H, CH), 8.57 (s, 1H, H-7), 10.70 (br s, 1H, NH).

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

δ/ppm (TMS) = 13.92 (OCH_2CH_3), 14.04 ($\text{Ar-COOCH}_2\text{CH}_3$), 18.47 (CH_3), 28.02 ($N^3\text{-CH}_3$), 29.96 ($N^1\text{-CH}_3$), 53.41 (CH), 61.30 ($\text{Ar-COOCH}_2\text{CH}_3$), 61.42 (OCH_2CH_3), 95.44 (C-4a), 108.32 (C-6), 150.62 (C-2), 153.90 (C-8a), 154.44 (C-5), 155.65 (C-7), 163.99 (C-4), 165.92 ($\text{Ar-COOCH}_2\text{CH}_3$), 172.32 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

 ^1H , ^{13}C -HSQC (CDCl_3):

δ/ppm (TMS) = 1.24/13.92, 1.37/14.04, 1.47/18.47, 3.43/28.02, 3.64/29.96, 4.19/61.42, 4.28/61.30, 4.58/53.41, 8.57/155.65.

 ^1H , ^{13}C -HMBC (CDCl_3):

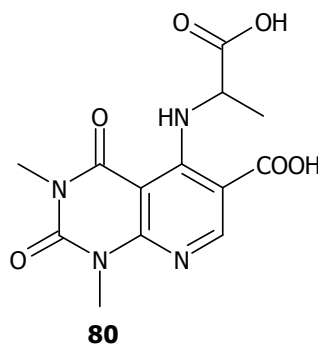
δ/ppm (TMS) = 1.24/13.92 (1J), 1.24/61.42 (2J), 1.37/14.04 (1J), 1.37/61.30 (2J), 1.47/18.47 (1J), 1.47/53.41 (2J), 1.47/170.32 (1J), 3.43/28.02 (1J), 3.43/150.62 (3J), 3.43/163.99 (3J), 3.64/29.96 (1J), 3.64/150.62 (3J), 3.64/153.90 (3J), 4.19/13.92 (2J); 4.19/61.42 (1J), 4.19/172.32 (3J), 4.28/61.30 (1J), 4.28/165.92 (3J), 4.58/18.47 (2J), 4.58/172.32 (3J), 8.57/108.32 (2J), 8.57/154.44 (3J), 8.57/155.65 (3J), 8.57/165.92 (3J).

MS (ESI):

m/z = 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 379 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$.

8.19.2 5-[*N*-(1-Methyl-1-carboxymethyl)amino]-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbonsäure (80)

Man löste 184 mg (8 mmol) Natrium in 5 ml Ethanol und gab zu dieser Lösung in kleinen Portionen 378 mg (1 mmol) **74**. Nach 1 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der feste Rückstand mit Eis versetzt. Die klare Lösung stellte man mit Eisessig auf pH 4.75 ein, so dass das Rohprodukt ausfiel und aus Wasser umkristallisiert werden konnte.



Ausbeute: 48 mg (15 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 232.9 °C

$C_{13}H_{14}N_4O_6$ (322.28 g/mol)	ber.: C 48.45	H 4.38	N 17.38
	gef.: C 48.22	H 4.42	N 17.33

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

δ/ppm (TMS) = 1.38 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.30 (s, 3H, $N^3\text{-CH}_3$), 3.53 (s, 3H, $N^1\text{-CH}_3$), 4.58 (quint, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, CH), 8.52 (s, 1H, H-7), 10.55 (br s, 1H, NH), 12.96 (br s, 1H, OH).

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

δ/ppm (TMS) = 17.52 (CH_3), 26.98 ($N^3\text{-CH}_3$), 28.90 ($N^1\text{-CH}_3$), 51.76 (CH), 94.13 (C-4a), 108.23 (C-6), 149.34 (C-2), 152.69 (C-8a), 152.85 (C-5), 153.97 (C-7), 162.49 (C-4), 166.56 (Ar-COOH), 172.57 (COOH).

MS (ESI):

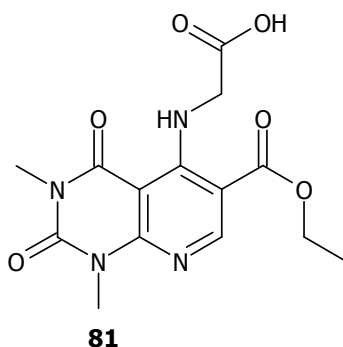
$m/z = 323$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8.20 Synthese von 6-Ethoxycarbonyl-5-[*N*-(*N*-naphthylmethylamino)oxaloylamino]-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (84)

Die Darstellung von Verbindung **84** ausgehend von **71** erfolgte in drei Synthesestufen.

8.20.1 6-Ethoxycarbonyl-5-(*N*-carbethoxymethyl)amino-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (81)

1.2 g (4 mmol) **71**, 3.23 g (32 mmol) Triethylamin und 2.40 g (32 mmol) Glycin wurden 5 h unter Rückfluss in einer Mischung aus 30 ml Ethanol und 20 ml Wasser am Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum gab man zu dem Rückstand wenig Eis, säuerte mit Eisessig an, saugte den entstehenden Niederschlag ab und kristallisierte aus Eisessig um.



Ausbeute: 1.02 g (76 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 207.7 °C

C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₆ (336.31 g/mol)	ber.: C 50.00	H 4.80	N 16.66
	gef.: C 49.65	H 4.84	N 16.74

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.32 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, Ar-COOCH₂CH₃), 3.28 (s, 3H, *N*²-CH₃), 3.51 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 3.94 (d, ³J = 4.8 Hz, 2H, CH₂), 4.30 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, Ar-COOCH₂CH₃), 8.48 (s, 1H, CH), 10.48 (br s, 1H, NH), 13.11 (br s, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 14.12 (OCH₂CH₃), 14.21 (Ar-COOCH₂CH₃), 28.18 (*N*²-CH₃), 30.08 (*N*¹-CH₃), 48.08 (CH₂), 61.39 (Ar-COOCH₂CH₃), 61.85 (OCH₂CH₃), 95.36 (C-4a), 107.96 (C-6), 150.83 (C-2), 150.83 (C-2), 153.87 (C-8a), 154.98 (C-5), 156.12 (C-7), 163.97 (C-4), 165.83 (Ar-COOCH₂CH₃), 169.39 (COOCH₂CH₃).

MS (ESI):

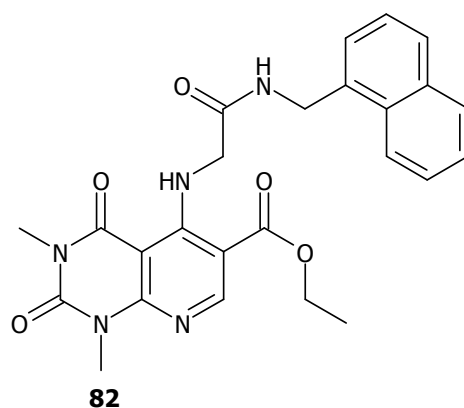
m/z = 337 [M+H]⁺, 337 [2M+Na]⁺.

MS (EI):

m/z = 336 M⁺ (1), 275 (1), 261 (2), 246 (17), 79 (25), 44 (100).

8.20.2 6-Ethoxycarbonyl-5-[*N*-(*N*-naphthylmethylamino)carbonylmethylamino]-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (82)

336 mg (1 mmol) **81** wurden mit 0.220 ml (1.5 mmol) 1-(Aminomethyl)naphthalin in 80 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Anschließend tropfte man über 20 min 0.146 ml (2 mmol) Thionylchlorid, gelöst in 20 ml trockenem Dichlormethan, hinzu. Die Reaktionsmischung wurde weitere 100 min bei RT gerührt, bevor der entstehende Feststoff abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Eis versetzt wurde. Das anfallende Rohprodukt wurde abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.



Ausbeute: 258 mg (54 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 171.6 °C

C₂₅H₂₅N₅O₅ (475.51 g/mol)

ber.: C 63.15 H 5.03 N 14.73

gef.: C 62.79 H 5.36 N 14.99

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1.29 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, Ar-COOCH₂CH₃), 3.30 (s, 3H, N²-CH₃), 3.51 (s, 3H, N¹-CH₃), 3.85 (d, ³J = 4.4 Hz, 2H, CH₂), 4.28 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, Ar-COOCH₂CH₃), 4.79 (d, ³J = 5.49 Hz, 2H, CH₂-Ar), 7.48 (m_c, 2H, H-3', H-6'), 7.57 (m_c, 2H, H-2', H-7'), 7.86 (m_c, 1H, H-4'), 7.95 (m_c, 1H, H-5'), 8.05 (m_c, 1H, H-8'), 8.47 (s, 1H, H-7), 8.70 (t, ³J = 5.49 Hz, 1H, CONH), 10.60 (br s, 1H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 13.91 (Ar-COOCH₂CH₃), 27.90 (N²-CH₃), 29.69 (N¹-CH₃), 40.43 (CH₂-Ar), 48.20 (CH₂), 60.97 (Ar-COOCH₂CH₃), 94.65 (C-4a), 108.11 (C-6), 123.35 (C-8'), 125.34 (C-3'), 125.77 (C-6'), 125.93 (C-2'), 126.28 (C-7'), 127.72 (C-4'), 128.45 (C-5'), 130.83 (C-8a'), 133.25 (C-4a'), 133.93 (C-1'), 150.26 (C-2), 153.29 (C-8a), 153.82 (C-5), 154.66 (C-7), 163.41 (C-4), 165.57 (Ar-COOCH₂CH₃), 167.21 (CONH).

¹H, ¹³C-HSQC (DMSO-*d*₆):

Kreuzsignale: 1.29/13.91, 3.30/27.90, 3.51/29.69, 3.85/48.20, 4.28/60.97, 4.79/40.43, 7.48/125.34, 7.48/125.77, 7.57/125.93, 7.57/126.28, 7.86/127.72, 7.95/128.45, 8.05/123.35, 8.47/154.66.

¹H, ¹³C-HMBC (DMSO-*d*₆):

Kreuzsignale: 1.29/13.91 (¹J), 1.29/60.97 (²J), 3.30/27.90 (¹J), 3.30/150.26 (³J), 3.30/163.41 (³J), 3.51/29.69 (¹J), 3.51/150.26 (³J), 3.51/153.29 (³J), 3.85/153.82 (³J), 3.85/167.36 (²J), 4.28/13.91 (²J), 4.28/60.97 (¹J), 4.28/165.57 (²J), 4.79/48.20 (¹J), 4.79/125.93 (³J), 4.79/133.93 (²J), 4.79/167.21 (³J), 7.48/133.25 (³J), 7.86/125.93 (³J), 7.95/126.28 (³J), 8.05/125.77 (³J), 8.47/108.11 (²J), 8.47/153.82 (¹J), 8.49/154.66 (¹J), 8.49/165.57 (³J), 8.70/167.21 (²J).

MS (ESI):

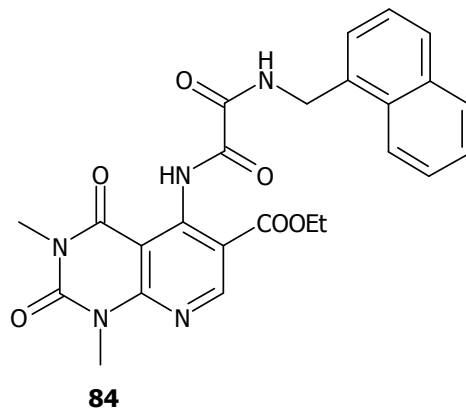
m/z = 476 [M+H]⁺.

MS (EI):

m/z = 475 (5), 334 (7), 291 (37), 279 (44), 245 (100), 233 (7), 141 (94), 115 (42), 45 (70).

8.20.3 6-Ethoxycarbonyl-5-[*N*-(*N*-naphthylmethylamino)oxoylamino]-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyri-do[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (**84**)

Man löste 100 mg Natrium in 5 ml Ethanol und gab zu dieser Lösung in kleinen Portionen 100 mg (0.2 mmol) **82**. Es wurde so lange bei RT gerührt, bis sich eine Lösung einstellte. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und versetzte den festen Rückstand mit Eis. Die klare Lösung stellte man mit Eisessig auf pH 4.75 ein, so dass das Produkt ausfiel, welches abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen wurde.



Ausbeute: 85 mg (81 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 185.2 °C

C₂₅H₂₃N₅O₆ (498.49 g/mol)

HRMS:

ber.: C₂₅H₂₃N₅O₆ 489.16483

gef.: C₂₅H₂₃N₅O₆ 489.16532

ber.: C₂₄¹³CH₂₃N₅O₆ 490.16846

gef.: C₂₄¹³CH₂₃N₄O₆ 490.16766

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.12 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, Ar-COOCH₂CH₃), 3.30 (s, 3H, *N*²-CH₃), 3.58 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 4.17 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, Ar-COOCH₂CH₃), 4.87 (d, ³J = 6.1 Hz, 2H, CH₂-Ar), 7.51 (m_c, 4H, H-2', H-3', H-6', H-7'), 7.86 (m_c, 1H, H-4'), 7.94 (m_c, 1H, H-5'), 8.21 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, H-8'), 8.83 (s, 1H, H-7), 9.87 (t, ³J = 6.1 Hz, 1H, NH), 13.07 (br s, 1H, OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 13.65 (OCH₂CH₃), 28.10 (*N*^β-CH₃), 29.91 (*N*^l-CH₃), 40.95 (CH₂), 60.80 (OCH₂CH₃), 99.61 (C-4a), 115.75 (C-6), 123.39 (C-8'), 125.22 (C-3'), 125.73 (C-2'), 125.85 (C-7'), 126.21 (C-6'), 127.73 (C-4'), 128.45 (C-5'), 130.68 (C-8a'), 133.21 (C-1'), 133.24 (C-4a'), 144.23 (C-5), 150.03 (C-2), 152.96 (C-8a), 154.14 (C-7), 158.39 (CO), 158.67 (CO), 162.70 (C-4), 164.41 (COOCH₂CH₃).

¹H, ¹³C-HSQC (DMSO-*d*₆):

Kreuzsignale: 1.12/13.65, 3.30/28.10, 3.58/29.91, 4.17/60.80, 4.87/40.95, 7.51/125.73, 7.51/125.85, 7.86/127.73, 7.94/128.45, 8.21/123.39, 8.83/154.16.

¹H, ¹³C-HMBC (DMSO-*d*₆):

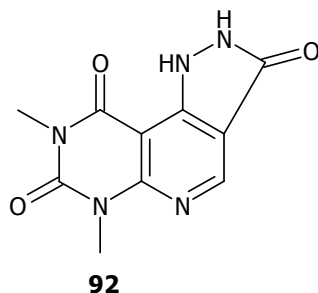
Kreuzsignale: 1.12/13.65 (¹J), 1.12/60.80 (²J), 3.30/28.10 (¹J), 3.30/150.03 (³J), 3.30/162.70 (³J), 3.58/29.91 (¹J), 3.58/150.03 (³J), 3.58/152.96 (³J), 4.17/13.65 (²J), 4.17/60.80 (¹J), 4.17/164.41 (²J), 4.87/40.95 (¹J), 4.87/125.73 (³J), 4.87/130.68 (³J), 4.87/133.21 (²J), 4.87/158.39 (³J), 7.51/40.95 (³J), 7.51/123.39 (³J), 7.51/127.73 (²J, ³J), 7.51/130.68 (²J, ³J), 7.51/133.21 (²J, ³J), 7.51/133.24 (³J), 7.86/125.73 (³J), 7.86/130.68 (³J), 7.94/126.21 (²J), 7.94/130.68 (³J), 8.21/133.21 (³J), 8.21/133.24 (³J), 8.83/99.61 (⁴J), 8.83/115.75 (²J), 8.83/144.23 (³J), 8.83/164.41 (³J), 13.07/99.61 (³J), 13.07/115.75 (³J).

MS (ESI):

m/z = 490 [M+H]⁺.

8.21 Synthese von 1,3-Dimethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion (92)

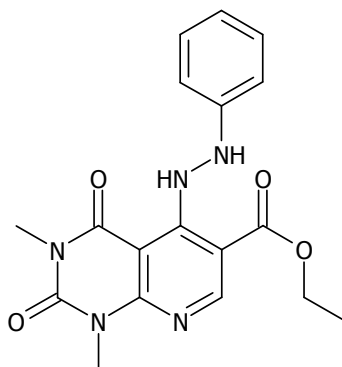
0.6 g (2 mmol) **71** und 0.10 g (20 mmol) Hydrazinmonohydrat wurden 8 h in 20 ml Ethanol am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 100 ml Wasser hinzugegeben und der resultierende Niederschlag abgesaugt. Den Niederschlag erhitzte man in Eisessig kurz zum Sieden. Nach dem Abkühlen saugte man erneut ab.



Ausbeute: 420 mg (85 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 310 °C

C₁₀H₉N₅O₃ (247.21 g/mol)

HRMS:ber.: C₁₀H₉N₅O₃ 247.07054gef.: C₁₀H₉N₅O₃ 247.07067ber.: C₉¹³CH₉N₅O₃ 248.07390gef.: C₉¹³CH₉N₅O₃ 248.07396**¹H-NMR (F₃CCOOD, 300 MHz):** $\delta/\text{ppm (TMS)} = 3.68$ (s, 3H, *N*²-CH₃), 4.03 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 9.52 (s, 1H, C⁸-H).**¹³C-NMR (F₃CCOOD, 75 MHz):** $\delta/\text{ppm (TMS)} = 28.35$ (*N*²-CH₃), 30.80 (*N*¹-CH₃), 93.58 (C-4a), 111.64 (C-7a), 144.93 (C-8), 147.08 (C-4b), 149.46 (C-2), 152.21 (C-8a), 161.89 (C-4), 162.24 (CO).**MS (ESI):**m/z = 248 [M+H]⁺.**8.22 Synthese von 1,3-Dimethyl-6-phenyl-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,7-trion (94)**Die Darstellung von **94** erfolgte ausgehend von **71** in zwei Syntheseschritten.**8.22.1 1,3-Dimethyl-5-phenylhydrazino-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbonsäureethylester (93)**1.2 g (4 mmol) **71** und 2.16 g (20 mmol) Phenylhydrazin wurden 40 min in 20 ml Ethanol am Rückfluss erhitzt. Der nach dem Abkühlen entstehende Niederschlag wurde abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.**93**

Ausbeute: 1.2 g (81 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 169.8 °C (Ethanol)

$C_{18}H_{19}N_5O_4$ (369.38 g/mol)	ber.: C 58.53	H 5.18	N 18.96
	gef.: C 58.65	H 5.31	N 19.22

 1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 0.95 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 3.30 (s, 3H, N^2 -CH₃), 3.53 (s, 3H, N^1 -CH₃), 3.92 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 6.75 (m_c, 2H, H-3',H-5'), 6.83 (m_c, 1H, H-4'), 7.19 (m_c, 2H, H-2',H-6'), 8.05 (s, 1H, CH), 8.14 (br s, 1H, NH), 10.48 (br s, 1H, Ar-NH).

 ^{13}C -NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 13.40 (COOCH₂CH₃), 27.77 (N^2 -CH₃), 29.66 (N^1 -CH₃), 60.80 (Ar-OCH₂CH₃), 93.07 (C-4a), 110.60 (C-6), 112.94 (2C, C-2', C-6'), 120.25 (C-4'), 128.79 (2C, C-3', C-5'), 147.91 (C-1'), 150.35 (C-2), 151.32 (C-7), 152.34 (C-8a), 155.39 (C-5), 163.57 (C-4), 166.91 (COOCH₂CH₃).

MS (ESI):

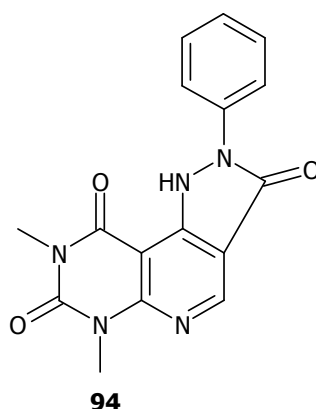
$m/z = 370$ [M+H]⁺.

MS (EI):

$m/z = 369$ M⁺ (8), 323 (35), 294 (6), 105 (33), 77 (100), 65 (14).

8.22.2 1,3-Dimethyl-6-phenyl-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4,7-trion (94)

200 mg (0.54 mmol) **93** wurden in 5 ml Diphenylether für 2 h am Rückfluss erhitzt. Der nach dem Abkühlen erhaltene Niederschlag wurde abgesaugt, sehr gründlich mit Petrolether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.



Ausbeute: 170 mg (97 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 253.1 °C

$C_{16}H_{13}N_5O_3$ (323.31 g/mol)	ber.: C 59.44	H 4.05	N 21.66
	gef.: C 59.24	H 4.09	N 21.49

HRMS:ber.: C₁₆H₁₃N₅O₃ 323.10184gef.: C₁₆H₁₃N₅O₃ 323.10168ber.: C₁₅¹³CH₁₃N₅O₃ 324.10519gef.: C₁₅¹³CH₁₃N₅O₃ 324.10583**¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):**

δ /ppm (TMS) = 3.31 (s, 3H, N^β-CH₃), 3.60 (s, 3H, N^l-CH₃), 7.32 (m_c, 1H, H-4'), 7.52 (m_c, 2H, H-3', H-5'), 7.71 (m_c, 2H, H-2', H-6'), 8.92 (s, 1H, CH), 12.44 (br s, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 27.61 (N^β-CH₃), 30.10 (N^l-CH₃), 93.84 (C-4a), 109.97 (C-7a), 120.99 (2C, C-2', C-6'), 125.74 (C-4'), 128.73 (2C, C-3', C-5'), 136.38 (C-1'), 146.78 (C-4b), 150.46 (C-8), 150.83 (C-2), 152.52 (C-8a), 157.89 (C-7), 159.84 (C-4).

¹H, ¹³C-HSQC (CDCl₃):

Kreuzsignale: 3.31/27.61, 3.60/30.10, 7.32/125.74, 7.52/128.73, 7.71/120.99, 8.92/150.46.

¹H, ¹³C-HMBC (CDCl₃):

Kreuzsignale: 3.31/27.61 (¹J), 3.31/150.83 (³J), 3.31/152.82 (³J), 3.31/159.84 (³J), 3.60/30.10 (¹J), 3.60/150.83 (³J), 7.32/120.99 (³J), 7.52/128.73 (²J), 7.52/136.38 (²J), 7.71/125.74 (²J), 8.92/93.84 (⁴J), 8.92/109.97 (²J), 8.92/146.78 (³J), 8.92/150.46 (¹J), 8.92/152.82 (³J), 8.92/157.89 (³J).

MS (ESI):

m/z = 324 [M+H]⁺.

MS (EI):

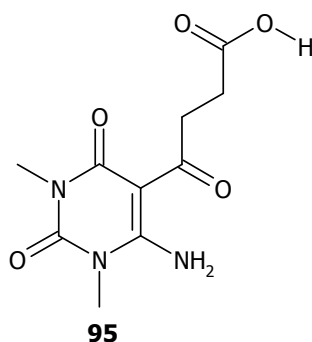
m/z = 323 M⁺ (28), 294 (6), 105 (23), 77 (100), 51 (15).

8.23 Synthese von 7-(*N,N*-Dimethyl)carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylfuro[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (96)

Die Darstellung von **96** erfolgte ausgehend von 6-Amino-1,3-dimethyluracil in zwei Syntheseschritten.

8.23.1 6-Amino-5-(3-hydroxycarbonylpropionyl)-1,3-dimethyluracil (95)

3.10 g (20 mmol) 2-Amino-1,3-dimethyluracil und 12g (120 mmol) Bernsteinsäureanhydrid wurden in 60 ml Pyridin 5 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend entfernte man das Pyridin weitestgehend im Vakuum, nahm den Rückstand mit Wasser auf und säuerte vorsichtig mit konzentrierter Salzsäure an. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Dioxan umkristallisiert.



Ausbeute: 4.14 g (81 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 172.4 °C (Dioxan)

C₁₀H₁₃N₃O₅ (255.23 g/mol)

ber.: C 47.06 H 5.13 N 16.46

gef.: C 46.95 H 5.19 N 16.10

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 2.43 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H, H₂-3'), 3.15 (s, 3H, *N*^β-CH₃), 3.21 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H, H₂-2'), 3.30 (s, 3H, *N*^l-CH₃), 8.16 (br s, 1H, NH), 11.08 (br s, 1H, NH), 11.86 (br s, 1H, COOH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 27.49 (*N*^β-CH₃), 28.36 (C-3'), 29.39 (*N*^l-CH₃), 37.72 (C-2'), 89.97 (C-5), 149.53 (C-2), 158.07 (C-6), 161.18 (C-4), 174.20 (COOH), 197.43 (CO).

¹H, ¹H-NOESY (DMSO-*d*₆):

δ /ppm (TMS) = 2.43/3.21, 3.15/8.16, 3.15/11.08, 3.15/11.86, 8.16/11.08, 8.12/11.86, 11.08/11.86.

IR (KBr)

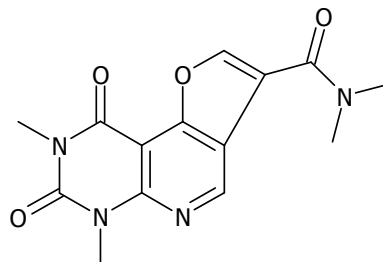
ν/cm^{-1} = 3400 (m, v, NH), 3400 - 3112 (m, v, COOH), 1730 (s, v, CO), 1650 (s, v, RNCONR), 1620 (C=C-C=O), 1526 (m, δ , NH), 1450 (m, δ , CH₂).

MS (ESI):

m/z = 256 [M+H]⁺.

8.23.2 7-(*N,N*-Dimethyl)carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylfuro[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (96)

7.3 g (100 mmol) Dimethylformamid wurden auf 0 °C abgekühlt und 3.05 g (20 mmol) POCl₃ unter Eiskühlung langsam hinzuge tropft, wobei die Temperatur 15 °C nicht überschreiten sollte. Anschließend rührte man 1 h bei RT, bevor 0.51 g (2 mmol) **95** auf einmal hinzugegeben werden. Nach Rühren über Nacht wurde der Reaktionsansatz auf Eis gegeben, mit NaHCO₃ neutralisiert und das Rohprodukt fiel aus. Die Umkristallisation erfolgte aus Dimethylformamid. Das Produkt wurde abgesaugt und mehrmals mit Methanol gewaschen.

**96**

Ausbeute: 340 mg (66 % der Theorie)

Schmelzpunkt: > 348 °C (DMF)

C₁₄H₁₄N₄O₄ (302.29 g/mol)

ber.: C 55.63 H 4.67 N 18.53

gef.: C 55.40 H 4.73 N 18.65

HRMS:

ber.: C₁₄H₁₄N₄O₄ 302.10150

gef.: C₁₄H₁₄N₄O₄ 302.10118

ber.: C₁₃¹³CH₁₄N₄O₄ 303.10486

gef.: C₁₃¹³CH₁₄N₄O₄ 303.10464

¹H-NMR (F₃CCOOD, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3.64 (d, ³J = 1.3 Hz, 6H, N(CH₃)₂), 3.69 (s, 3H, *N*^β-CH₃), 3.96 (s, 3H, *N*^γ-CH₃), 8.17 (s, 1H, H-7), 8.59 (d, ³J = 1.5 Hz, 1H, H-8).

¹³C-NMR (F₃CCOOD, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 31.12 (N^{\beta}\text{-CH}_3), 32.88 (N^{\alpha}\text{-CH}_3), 45.17 (N(\text{CH}_3)_2), 50.33 (N(\text{CH}_3)_2), 81.08 (C\text{-}4a), 99.34 (C\text{-}4b), 118.83 (C\text{-}7a), 122.58 (C\text{-}4b), 129.66 (C\text{-}6), 146.77 (C\text{-}8a), 152.44 (C\text{-}2), 158.50 (C\text{-}8), 160.61 (C\text{-}4), 163.39 (\text{CO}).$

MS (ESI):

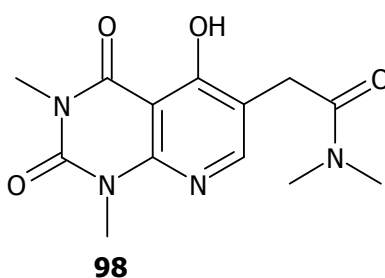
$m/z = 303 [M+H]^+$.

MS (EI):

$m/z = 302 M^+ (100), 273 (27), 259 (13), 230 (7), 190 (13), 42 (58).$

8.24 Synthese von 6-(*N,N*-Dimethyl)carbamoylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-1,3-dimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (98)

1.46 g (20 mmol) Dimethylformamid wurden auf 0 °C abgekühlt und 0.61 g (4 mmol) POCl₃ unter Eiskühlung langsam hinzugegossen, wobei die Temperatur 15 °C nicht überschreiten sollte. Anschließend rührte man 1 h bei RT, bevor 0.51 g (2 mmol) (6-Amino-1,3-dimethyl-5-(2'-carboxyethyl)carbonyluracil) langsam hinzugegeben wurden. Nach Rühren über Nacht wurde der Reaktionsansatz auf Eis gegeben, mit NaHCO₃ neutralisiert und dreimal mit je 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte trocknete man über Na₂SO₄, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Toluol überschichtet, zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Das Produkt kristallisierte in der Kälte aus.



Ausbeute: 29 mg (5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 162 °C

C₁₃H₁₆N₄O₄ (292.30 g/mol)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 2.99 (N(\text{CH}_3)_2), 3.13 (N(\text{CH}_3)_2), 3.45 (s, 3H, N^{\beta}\text{-CH}_3), 3.64 (\text{CH}_2), 3.68 (s, 3H, N^{\alpha}\text{-CH}_3), 7.32 (m_c, 1H, H\text{-}4'), 8.30 (s, 1H, H\text{-}8), 12.57 (s, 1H, OH).$

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 27.83 (\text{CH}_2), 29.83 (N^\beta\text{-CH}_3), 30.69 (N^\alpha\text{-CH}_3), 35.80 (\text{N}(\text{CH}_3)_2), 37.53 (\text{N}(\text{CH}_3)_2), 96.62 (\text{C-4a}), 114.67 (\text{C-6}), 150.76 (\text{C-7}), 150.82 (\text{C-2}), 155.36 (\text{C-8a}), 166.03 (\text{C-4}), 166.23 (\text{CO}), 169.59 (\text{C-5}).$

IR (KBr):

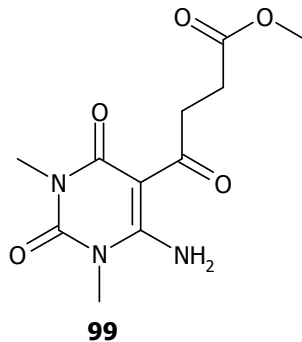
$\nu/\text{cm}^{-1} = 3450 (\text{br, v, OH}), 2952 (\text{w, v, CH}_2/\text{CH}_3), 1634 (\text{s, v, RNCONR}), 1644 (\text{s, v, CON}(\text{CH}_3)_2) 1398 (\text{s, } \delta, \text{OH}).$

MS (ESI):

$m/z = 293 [\text{M}+\text{H}]^+.$

8.25 Synthese von 6-Amino-1,3-dimethyl-5-(3'-ethoxycarbonylpropionyl)uracil (99)

Zu einer Suspension von 1.00 g (3.92 mmol) **95** in 10 ml Ethanol wurden 0.1 ml (1.88 mmol) konzentrierte Schwefelsäure gegeben. Nach siebenstündigem Erwärmen unter Rückfluss, ließ man den Ansatz auf RT abkühlen, saugte das ausgefallene Rohprodukt ab und kristallisierte aus Ethanol um.



Ausbeute: 0.61 g (55 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 170.7 °C

C₁₂H₁₇N₃O₅ (283.29 g/mol)

ber.: C 50.88 H 6.05 N 14.83

gef.: C 51.00 H 6.11 N 14.90

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 1.17 (\text{t, } ^3J = 7.1 \text{ Hz, } 3\text{H, OCH}_2\text{CH}_3), 2.49 (\text{t, } ^3J = 6.5 \text{ Hz, } 2\text{H, H}_2\text{-3}'), 3.15 (\text{s, } 3\text{H, } N^\beta\text{-CH}_3), 3.23 (\text{t, } ^3J = 6.5, 2\text{H, H}_2\text{-2}'), 3.31 (\text{s, } 3\text{H, } N^\alpha\text{-CH}_3), 4.03 (\text{q, } ^3J = 7.1 \text{ Hz, } 3\text{H, OCH}_2\text{CH}_3), 8.18 (\text{s, } 1\text{H, NH}), 11.04 (\text{br s, } 1\text{H, NH}).$

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 14.05 (\text{OCH}_2\text{CH}_3), 27.49 (N^\beta\text{-CH}_3), 28.34 (\text{C-3}'), 29.40 (N^\alpha\text{-CH}_3), 37.60 (\text{C-2}'), 59.50 (\text{OCH}_2\text{CH}_3), 89.93 (\text{C-4a}), 149.52 (\text{C-2}), 158.05 (\text{C-6}), 161.20 (\text{C-4}), 172.69 (\text{COOCH}_2\text{CH}_3), 197.10 (\text{C-1}').$

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3352 (s, v, NH), 3134 (m, v, CH₃), 1706 (s, v, C=O), 1602 (s, v, C=N), 1442 (m, δ , CH₃).

MS (EI):

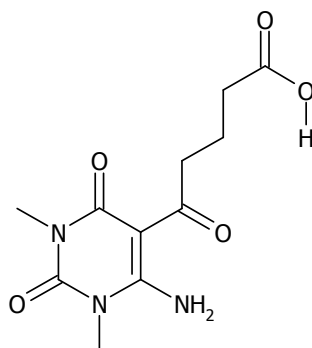
m/z = 283 M⁺ (10), 210 (51), 155 (27), 57 (100).

8.26 Synthese von 6-(2'-Carboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-1,3-dimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (104)

Die Darstellung von **104** erfolgte ausgehend von 6-Amino-1,3-dimethyluracil in drei Syntheseschritten.

8.26.1 6-Amino-1,3-dimethyl-5-(4-carboxybutyryl)uracil (103)

3.10 g (20 mmol) 2-Amino-1,3-dimethyluracil und 13.7 g (120 mmol) Glutarsäureanhydrid wurden in 80 ml Pyridin 5 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend entfernte man das Pyridin weitestgehend im Vakuum, nahm den Rückstand mit Wasser auf und säuerte vorsichtig mit konzentrierter Salzsäure an. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Dioxan umkristallisiert.

**103**

Ausbeute: 2.26 g (42 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 232.7 °C (Dioxan)

C₁₃H₁₉N₃O₅ (269.26 g/mol)

ber.: C 49.07 H 5.62 N 15.61

gef.: C 49.28 H 5.77 N 15.78

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1.75 (quint, ³*J* = 7.3 Hz, 2H, H₂-4'), 2.23 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 2H, H₂-3'), 2.97 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 2H, H₂-2'), 3.14 (s, 3H, N³-CH₃), 3.30 (s, 3H, N¹-CH₃), 8.15 (s, 1H, NH), 11.02 (br s, 1H, NH), 11.93 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

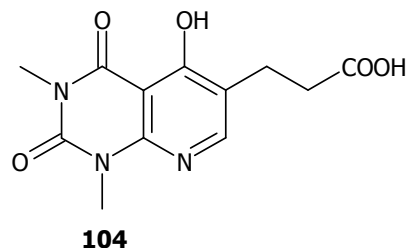
$\delta/\text{ppm (TMS)} = 19.89$ (C-3'), 27.49 (*N*²-CH₃), 29.36 (*N*¹-CH₃), 33.23 (C-4'), 41.65 (C-2'), 90.07 (C-4a), 149.52 (C-2), 158.14 (C-6), 161.10 (C-4), 174.31 (COOH), 198.82 (C-1').

MS (ESI):

$m/z = 270$ [M+H]⁺, 561 [2M+Na]⁺.

8.26.2 6-(2-Carboxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-1,3-dimethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (104)

Zu 38.5 ml (0.5 mol) 0 °C kaltem DMF wurden unter stetem Rühren langsam 9.15 ml (0.1 mol) POCl₃ getropft, dabei dürfte die Temperatur 15 °C nicht überschreiten. Danach ließ man die Reaktionsmischung auf RT erwärmen und rührte 1 h, bevor 2.70 g (10 mmol) **103** portionsweise hinzugegeben wurde. Es wurde über Nacht gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf Eis gegossen, der erhaltene Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocken aus Dioxan umkristallisiert. Der rekristallisierte Feststoff wurde mittels Säulenchromatographie weiter aufgereinigt (Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol (20:1)).



Ausbeute: 1.33 g (48 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 220.8 °C

C₁₂H₁₃N₃O₅ (279.25 g/mol)

HRMS:

ber.: C₁₂H₁₃N₃O₅ 279.08551

gef.: C₁₂H₁₃N₃O₅ 279.08548

ber.: C₁₁¹³CH₁₃N₃O₅ 280.08887

gef.: C₁₃¹³CH₁₄N₄O₄ 280.08884

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 2.58$ (t, ³*J* = 7.5 Hz, 2H, H₂-1'), 2.99 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 2H, H₂-2'), 3.26 (s, 3H, *N*²-CH₃), 3.55 (s, 3H, *N*¹-CH₃), 8.60 (s, 1H, H-7), 12.25 (br s, 1H, OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 25.31$ (C-1'), 28.17 (*N*^β-CH₃), 29.76 (*N*^l-CH₃), 32.65 (C-2'), 107.30 (C-4a), 130.18 (C-6), 144.55 (C-5), 150.23 (C-2), 151.10 (C-8a), 153.83 (C-7), 158.83 (C-4), 173.12 (COOH).

MS (ESI):

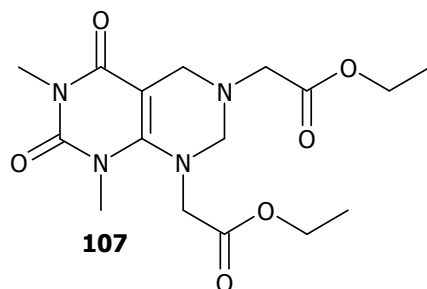
$m/z = 280$ [M+H]⁺.

MS (EI):

$m/z = 279$ M⁺ (1), 261 (100), 232 (79), 205 (34), 190 (5), 149 (27).

8.27 Synthese von 1,3-Dimethyl-6,8-diethoxycarbonylmethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin(107)

Zunächst wurden 0.1g (3 mmol) Paraformaldehyd und 0.28 g (2 mmol) Glycinethylesterhydrochlorid mit sechs Tropfen konz. HCl in 5 ml DMF suspendiert und 1.5 h bei RT gerührt. Anschließend fügte man 1.24 g (1 mmol) **24** hinzu und rührte eine weitere Stunde bei RT. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Eis auf den Rückstand gegeben. Nach dreimaligem Ausschütteln mit jeweils 50 ml Dichlormethan wurden die Extrakte vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, und filtriert. Das Lösungsmittel entfernte man im Vakuum und kristallisierte den Rückstand aus Ethanol um.



Ausbeute: 313 mg (85 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 118.1 °C

C₁₆H₂₄N₄O₆ (368.39 g/mol)

ber.: C 52.17 H 6.57 N 15.21

gef.: C 52.04 H 6.67 N 15.03

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 1.27$ (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.30 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 3.32 (s, 3H, *N*^β-CH₃), 3.34 (s, 3H, *N*^l-CH₃), 3.43 (s, 2H, H-5), 3.50 (s, 2H, H₂-7), 3.78 (s, 2H, H₂-1'), 3.80 (s, 2H, H₂-1''), 4.18 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.25 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

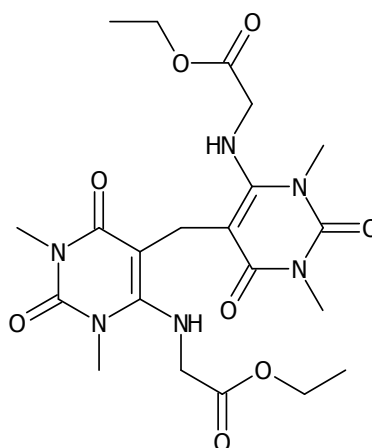
δ /ppm (TMS) = 14.05 (OCH₂CH₃), 14.07 (OCH₂CH₃), 27.73 (*N*²-CH₃), 31.04 (*N*¹-H₃), 47.99 (C-5), 52.90 (C-1''), 54.50 (C-1'), 60.77 (OCH₂CH₃), 61.41 (OCH₂CH₃), 68.92 (C-7), 96.64 (C-4a), 151.87 (C-2), 152.09 (C-8a), 161.66 (C-4), 169.20 (COOCH₂CH₃), 169.85 (COOCH₂CH₃).

MS (EI):

m/z = 367 M⁺ (6), 281 (48), 266 (69), 180 (87), 82 (12), 42 (100).

8.28 Synthese von Bis(1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-5-ethoxycarbonylmethylamino)pyrimidin-5-ylmethan(108)

0.96 g (4 mmol) **24**, 0.36 g (12 mmol) Paraformaldehyd und 1.1 g (8 mmol) Glycinethylesterhydrochlorid wurden in 10 ml Ethanol suspendiert und 2 h am Rückfluss erhitzt. Die nach dem Abkühlen ausfallenden Kristalle wurden abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

**108**

Ausbeute: 1.44 g (73 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 174 °C

C₂₁H₃₀N₆O₈ (494.51 g/mol)

ber.: C 51.01

H 6.11

N 16.99

gef.: C 50.63

H 6.19

N 16.97

HRMS:

ber.: C₂₁H₃₀N₆O₈ 494.21252

gef.: C₂₁H₃₀N₆O₈ 494.21286

ber.: C₂₀¹³CH₃₀N₆O₈ 495.21588

gef.: C₂₀¹³CH₃₀N₆O₈ 495.21556

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1.28 (t, ³J = 7.1 Hz, 6H, 2 × OCH₂CH₃), 3.33 (s, 6H, N^β-CH₃, N^{β'}-CH₃), 3.41 (s, 6H, N^α-CH₃, N^{α'}-CH₃), 3.87 (m_c, 6H, 2 × NHCH₂), 4.21 (q, ³J = 7.1 Hz, 4H, 2 × OCH₂CH₃), 8.09 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

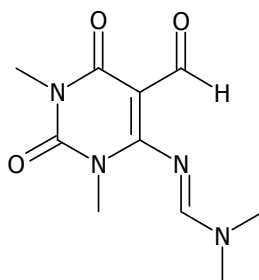
δ /ppm (TMS) = 14.17 (2C, 2 × OCH₂CH₃), 28.50 (2C, N^β-CH₃, N^{β'}-CH₃), 34.16 (2C, N^α-CH₃, N^{α'}-CH₃), 48.13 (2C, 2 × NHCH₂), 61.66 (2C, 2 × OCH₂CH₃), 68.92 (CH₂), 97.87 (2C, C-4a, C-4a'), 150.68 (2C, C-2, C-2'), 152.09 (2C, C-6, C-6'), 164.89 (2C, C-4, C-4'), 169.92 (2C, 2 × COOCH₂CH₃).

MS (ESI):

m/z = 495 [M+H]⁺.

8.29 Synthese von 6-(*N,N*-Dimethylaminomethylenamino)-5-formyl-1,3-dimethyluracil (18)

3.08 ml (40 mmol) Dimethylformamid wurden bei 0 °C vorgelegt und 240 μl (22 mmol) POCl₃ unter Eiskühlung so zugetropft, dass die Temperatur 15 °C nicht überschreitet. Nach 1 h Rühren bei RT wurden 1.55 g (10 mmol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil hinzugefügt und der Reaktionsansatz im Ölbad fünf Stunden bei 70 °C gehalten. Anschließend gab man das Gemisch auf Eis und neutralisierte nach 12 h mit NaHCO₃. Die wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 50 ml Dichlormethan extrahiert. Man vereinigte die Extrakte, trocknete über Na₂SO₄, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt rekristallisierte aus Ethanol.

**18**

Ausbeute: 1.86 g (78 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 191 °C

C₁₀H₁₄N₄O₃ (238.25 g/mol)

ber.: C 50.41 H 5.92 N 23.52

gef.: C 50.37 H 6.00 N 23.16

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3.09 (s, 3H, N^β-CH₃), 3.17 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.29 (s, 3H, N^α-CH₃), 87.83 (s, 1H, CH), 9.72 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 27.19 (*N*^β-CH₃), 29.45 (*N*^α-CH₃), 34.62 (N(CH₃)₂), 40.57 (CH), 96.49 (C-5), 150.96 (C-2), 159.52 (C-6), 163.57 (C-4), 185.43 (CHO).

IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 2944 (m, v, CH₃), 1646 (s, v, CHO), 1506 (s, v, C=N), 1430 (m, δ, CH₃).

MS (EI):

m/z = 238 M⁺(17), 223 (23), 195 (42), 166 (34), 140 (39), 112 (23), 82 (41), 55 (29), 44 (100).

9 LITERATURVERZEICHNIS

AKAHANE, A.; KATAYAMA, H.; MITSUNAGA, T.; KATO, T.; KINOSHITA, T.; KITA, Y.; KUSUNOKI, T.; TERAJ, T.; YOSHIDA, K.; SHIOKAWA, Y.

Discovery of 6-Oxo-3-(2-phenylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)-1(6*H*)-pyridazinebutanoic Acid (FK 838): A Novel Non-Xanthine Adenosine A₁ Receptor Antagonist with Potent Diuretic Activity.

Journal of Medicinal Chemistry **1999**, 42(5), 779-783.

ADERIS PHARMACEUTICALS

Safety and Efficacy Study of an A₁-Adenosine Receptor Agonist to Slow Heart Rate in Atrial Fibrillation

www.clinicaltrials.gov, visited Oktober/2008.

ANDERSON, G. L.

Regioselective synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines.

Journal of Heterocyclic Chemistry **1985**, 22(5), 1469-1470.

ARCH, J. R. S.; NEWSHOLME, E. A.

The control of the metabolism and the hormonal role of adenosine.

Essays in Biochemistry **1978**, 14, 82-123.

BA, L. A.; KIRSCH, G.; CASTELLO, J.

Synthesis of new substituted thieno[2,3-*d*]imidazolones from hydantoin.

ARKIVOC (Gainesville, FL, United States) **2007**, 10, 374-380.

BÄCKSTRÖM, R.; HONKANEN, E.; PIPPURI, A.; KAIRISALO, P.; PYSTYNYN, J.; HEINOLA, K.; NISSINEN, E.; LINDEN, I. B.; MANNISTO, P. T.

Synthesis of some novel potent and selective catechol *O*-methyltransferase inhibitors.

Journal of Medicinal Chemistry **1989**, 32(4), 841-846.

BAKER, R. H.; SCHLESINGER, A. H.

Reduction of amide vinylogs.

Journal of the American Chemical Society **1946**, 68, 2009-2011.

BARALDI, P. G.; MANFREDINI, S.; SIMONI, D.; ZAPPATERRA, L.; ZOCCHI, C.; DIONISOTTI, S.; ONGINI, E.

Synthesis of new pyrazolo[4,3-*e*]1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine and 1,2,3-triazolo[4,5-*e*]1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine displaying potent and selective activity as A_{2A} adenosine receptor antagonists.

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **1994**, 4(21), 2539-2544.

BARALDI, P. G.; CACCIARI, B.; SPALLUTO, G.; BERGONZONI, M.; DIONISOTTI, S.; ONGINI, E.; VARANI, K.; BOREA, P. A.

Design, Synthesis, and Biological Evaluation of a Second Generation of Pyrazolo[4,3-*e*]1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines as Potent and Selective A_{2A} Adenosine Receptor Antagonists.

Journal of Medicinal Chemistry **1998**, 41(12), 2126-2133.

BARALDI, P. G.; CACCIARI, B.; ROMAGNOLI, R.; SPALLUTO, G.; MORO, S.; KLOTZ, K.-N.; LEUNG, E.; VARANI, K.; GESSI, S.; MERIGHI, S.; BOREA, P. A.

Pyrazolo[4,3-*e*]1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine Derivatives as Highly Potent and Selective Human A₃ Adenosine Receptor Antagonists: Influence of the Chain at the N⁸ Pyrazole Nitrogen.

Journal of Medicinal Chemistry **2000**, 43(25), 4768-4780.

BARALDI, P. G.; BOREA, P. A.

Preparation of 8-heteroaryl-xanthine adenosine A_{2B} receptor antagonists for use in pharmaceutical compositions.

PCT Int. Appl. WO 03/063800 A2, **2003**, 1-135.

BARALDI, P. G.; TABRIZI, M. A.; GESSI, S.; BOREA, P. A.

Adenosine Receptor Antagonists: Translating Medicinal Chemistry and Pharmacology into Clinical Utility.

Chemical Reviews (Washington, DC, United States) **2008**, 108 (1), 238-263.

BARBHAIYA, H.; McCLAIN, R.; IJZERMAN, A.; RIVKEES, S. A.

Site-directed mutagenesis of the human A₁ adenosine receptor: influences of acidic and hydroxy residues in the first four transmembrane domains on ligand binding.

Molecular pharmacology **1996**, 50(6), 1635-1642.

BARNES, P. J.

Theophylline: new perspectives for an old drug.

American journal of respiratory and critical care medicine **2003**, 167(6), 813-818.

BELARDINELLI, L.; SHRYOCK, J. C.; SONG, Y.; WANG, D.; SRINIVAS, M.

Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes.

FASEB Journal **1995**, 9(5), 359-365.

BERNIER, J. L.; LEFEBVRE, A.; HENICHART, J. P.; HOUSSIN, R.; LESPAGNOL, C.

Substitutions in the 5-position of 1,3-dimethyl-4-aminouracil.

Bulletin de la Societe Chimique de France **1976**, (3-4, Pt. 2), 616-620.

BERNIER, J. L.; HENICHART, J. P.

Reaction of tetraoxopyrrolo [2,3-d]pyrimidines, isatin analogs, with o-phenylenediamine.

Journal of Heterocyclic Chemistry **1979**, 16(4), 717-720.

BEUKERS, M. W.; CHANG, L. C. W.; VON KUENZEL, J. K.; MULDER-KRIEGER, T.; SPANJERSBERG, R. F.; BRUSSEE, J.; IJZERMAN, A. P.

New, Non-Adenosine, High-Potency Agonists for the Human Adenosine A_{2B} Receptor with an Improved Selectivity Profile Compared to the Reference Agonist N-Ethylcarboxamidoadenosine.

Journal of Medicinal Chemistry **2004**, 47(15), 3707-3709.

BLACK, R. G., JR.; GUO, Y.; GE, Z.-D.; MURPHREE, S. S.; PRABHU, S. D.; JONES, W. K.; BOLLI, R.; AUCHAMPACH, J. A.

Gene dosage-dependent effects of cardiac-specific overexpression of the A₃ adenosine receptor.

Circulation Research **2002**, 91(2), 165-172.

BODANSKY, O.; SCHWARTZ, M. K.

5'-Nucleotidase.

Advances in Clinical Chemistry **1968**, 11, 277-328.

BÖHM, H.-J.; KLEBE, G.; KUBINYI, H.

Wirkstoffdesign.

1. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford **1996**.

BOHLE, E.; EGG, H.; GOLLNER, B.; JUSSEL, C.

Synthesis of 5-substituted 1,7,8,9-tetrahydro-1,3-dimethyl-2H-pyrimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-2,4(3H)-diones.

Scientia Pharmaceutica **1989**, 57(4), 333-338.

BONDAVALLI, F.; BOTTA, M.; BRUNO, O.; CIACCI, A.; CORELLI, F.; FOSSA, P.; LUCACCHINI, A.; MANETTI, F.; MARTINI, C.; MENOZZI, G.; MOSTI, L.; RANISE, A.; SCHENONE, S.; TAFI, A.; TRINCAVELLI, M. L.

Synthesis, Molecular Modeling Studies, and Pharmacological Activity of Selective A₁ Receptor Antagonists.

Journal of Medicinal Chemistry **2002**, 45(22), 4875-4887.

BREDERECK, H.; GOMPPER, R.; EFFENBERGER, F.; POPP, K. H.; SIMCHEN, G.

Über die Umsetzungen von 1,3-Dimethylbarbitursäure mit Carbonsäure- und Thiocarbonsäureamiden.

Chemische Berichte **1961**, 94, 1241-1248.

BREDERECK, H.; SMERZ, O.; GOMPPER, R.

Acid amide reactions. XXVI. New synthesis of 1,3,5-triazines and N-substituted 1,3,5-triazines.

Chemische Berichte **1961**, 94, 1883-1891.

BREDERECK, H.; EFFENBERGER, F.; SAUTER, R.

Umsetzungen von 4-Aminouracilen mit Trisformaminomethan bzw. Formamid: Pyrimidopyrimidine und Dipyrimidopyridine.

Chemische Berichte (1962), 95, 2049-2056.

BREDERECK, H.; SIMCHEN, G.; WAHL, R.; EFFENBERGER, F.

Synthesen von Pyrido[2,3-*d*]- und Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidinen. Über eine Ketimin-Enamin-Tautomerie.

Chemische Berichte **1968**, 101, 512-521.

BROCH, O. J.; UELAND, P. M.

Regional and subcellular distribution of S-adenosylhomocysteine hydrolase in the adult rat brain.

Journal of Neurochemistry **1980**, 35(2), 484-488.

BROWN, R. A.; SPINA, D.; PAGE, C. P.

Adenosine receptors and asthma.

British Journal of Pharmacology **2008**, 153(Suppl. 1), 446-456.

BULICZ, J.; BERTARELLI, D. C. G.; BAUMERT, D.; FUELLE, F.; MUELLER, C. E.; HEBER, D.

Synthesis and pharmacology of pyrido[2,3-*d*]pyrimidinediones bearing polar substituents as adenosine receptor antagonists.

Bioorganic & Medicinal Chemistry **2006**, 14(8), 2837-2849.

BURGUENO, J.; BLAKE, D. J.; BENSON, M. A.; TINSLEY, C. L.; ESAPA, C. T.; CANELA, E. I.; PENELA, P.; MALLOL, J.; MAYOR, F., JR.; LLUIS, C.; FRANCO, R.; CIRUELA, F..

The Adenosine A_{2A} Receptor Interacts with the Actin-binding Protein α -Actinin.

Journal of Biological Chemistry **2003**, 278(39), 37545-37552.

CECCARELLI, S.; D'ALESSANDRO, A.; PRINZIVALLI, S.; ZANARELLA, S.

Imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amines: a novel class of nonxanthine A₁-adenosine receptor antagonists.

European Journal of Medicinal Chemistry **1998**, 33(12), 943-955.

CHANG, L. C. W.; SPANJERSBERG, R. F.; VON KUENZEL, J. K.; MULDER-KRIEGER, T.; VAN DEN HOUT, G.; BEUKERS, M. W.; BRUSSEE, J.; IJZERMAN, A. P.

2,4,6-Trisubstituted pyrimidines as a new class of selective adenosine A₁ receptor antagonists.

Journal of Medicinal Chemistry **2004**, 47(26), 6529-6540.

CHANG, L. C. W.; VON KUENZEL, J. K.; MULDER-KRIEGER, T.; WESTERHOUT, J.; SPANGENBERG, T.; BRUSSEE, J.; IJZERMAN, A. P.

2,6,8-Trisubstituted 1-Deazapurines as Adenosine Receptor Antagonists.

Journal of Medicinal Chemistry **2007**, 50(4), 828-834.

CHENG, Y.; PRUSOFF, W.

Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of the inhibitor which causes 50 % inhibition (IC₅₀) of an enzymatic reaction.

Biochemical Pharmacology **1973**, 22, 3099-3108.

CHILDERS, S. R.; LI, X.; XIAO, R.; EISENACH, J. C.

Allosteric modulation of adenosine A₁ receptor coupling to G-proteins in brain.

Journal of Neurochemistry **2005**, 93(3), 715-723.

CHIRAL TECHNOLOGIES EUROPE

Arbeitsanweisung für das Betreiben von Chiracel® OD-Säulen. 2003.

CIRUELA, F.; CASADÓ, V.; RODRIGUES, R. J.; LUJÁN, R.; BURGUENO, J.; CANALS, M.; BORYCZ, J.; REBOLA, N.; GOLDBERG, S. R.; MALLOL, J.; CORTÉS, A.; CANELA, E. I.; LÓPEZ-GIMÉNEZ, J. F.; MILLIGAN, G.; LLUIS, C.; CUNHA, R. A.; FERRÉ, S.; FRANCO, R.

Presynaptic control of striatal glutamatergic neurotransmission by adenosine A₁-A_{2A} receptor heteromers.

Journal of Neuroscience **2006**, 26(7), 2080-2087.

CLARK-LEWIS, J. W.; THOMPSON, M. J.

5-Aminomethylene-1,3-dimethylbarbituric acids.

Journal of the Chemical Society **1959**, 2401-2408.

CRISTALLI, G.; CACCIARI, B.; DAL BEN, D.; LAMBERTUCCI, C.; MORO, S.; SPALLUTO, G.; VOLPINI, R.

Highlights on the development of A_{2A} adenosine receptor agonists and antagonists.

ChemMedChem **2007**, 2(3), 260-281.

CRONSTEIN, B. N.

Adenosine receptors and wound healing.

The Scientific World **2004**, 4(1), 1-8.

CV-THERAPEUTICS

Safety Study of Tecadenoson to Treat Atrial Fibrillation

www.clinicaltrials.gov, visited Oktober/2008.

CV-THERAPEUTICS/ASTELLAS PHARMA

ADVANCE MPI 2: Study of Regadenoson Versus Adenoscan® in Patients Undergoing Myocardial Perfusion Imaging (MPI)

www.clinicaltrials.gov, visited Oktober/2008.

DANTHI, SATYAVIJAYAN NARASIMHAN; HILL, RONALD A.

Synthesis of chirally pure 2,5-disubstituted diketopiperazines derived from trisubstituted phenylalanines.

Journal of Heterocyclic Chemistry (1997), 34(3), 835-844.

DITTRICH, H. C.; GUPTA, D. K.; HACK, T. C.; DOWLING, T.; CALLAHAN, J.; THOMSON, S.

The Effect of KW-3902, an Adenosine A₁ Receptor Antagonist, on Renal Function and Renal Plasma Flow in Ambulatory Patients With Heart Failure and Renal Impairment.

Journal of Cardiac Failure 2007, 13(8), 609-617.

DRABCZYNSKA, A.; MUELLER, C. E.; KAROLAK-WOJCIECHOWSKA, J.; SCHUMACHER, B.; SCHIEDEL, A.; YUZLENKO, O.; KIEC-KONONOWICZ, K.

N⁹-Benzyl-substituted 1,3-dimethyl- and 1,3-dipropylpyrimido[2,1-f]purinediones: Synthesis and structure-activity relationships at adenosine A₁ and A_{2A} receptors.

Bioorganic & Medicinal Chemistry 2007, 15(14), 5003-5017.

DRABCZYNSKA, A.; MUELLER, C. E.; LACHER, S. K.; SCHUMACHER, B.; KAROLAK-WOJCIECHOWSKA, J.; NASAL, A.; KAWCZAK, P.; YUZLENKO, O.; PEKALA, E.; KIEC-KONONOWICZ, K.

Synthesis and biological activity of tricyclic aryloimidazo-, pyrimido-, and diazepinopurinediones.

Bioorganic & Medicinal Chemistry 2006, 14(21), 7258-7281.

DRABCZYNSKA, A.; MUELLER, C. E.; SCHIEDEL, A.; SCHUMACHER, B.; KAROLAK-WOJCIECHOWSKA, J.; FRUZINSKI, A.; ZOBNINA, W.; YUZLENKO, O.; KIEC-KONONOWICZ, K.

Phenylethyl-substituted pyrimido[2,1-f]purinediones and related compounds: Structure-activity relationships as adenosine A₁ and A_{2A} receptor ligands.

Bioorganic & Medicinal Chemistry 2007, 15(22), 6956-6974.

DUBEY, R. K.; GILLESPIE, D. G.; MI, ZAICHUAN; JACKSON, E. K.

Adenosine inhibits PDGF-induced growth of human glomerular mesangial cells via A_{2B} receptors.

Hypertension 2005, 46(3), 628-634.

EL-SABBAGH, O. I.; EL-SADEK, M. E.; EL-KALYOUBI, S.; ISMAIL, I.

Synthesis, DNA binding and antiviral activity of new uracil, xanthine, and pteridine derivatives.

Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany) 2007, 340(1), 26-31.

ELSNER, K.

Synthese von Glykodendrimeren und Glykokonjugaten als Bausteine zur Untersuchung von glykosylierten Lipiddoppelschichten.

Dissertation, Kiel 2007.

FEDOROVA, I. M.; JACOBSON, M. A.; BASILE, A.; JACOBSON, K. A.

Behavioral Characterization of Mice Lacking the A₃ Adenosine Receptor: Sensitivity to Hypoxic Neurodegeneration.

Cellular and Molecular Neurobiology 2003, 23(3), 431-447.

FEOKTISTOV, I.; RYZHOV, S.; ZHONG, H.; GOLDSTEIN, A. E.; MATAFONOV, A.; ZENG, D.; BIAGGIONI, I.

Hypoxia Modulates Adenosine Receptors in Human Endothelial and Smooth Muscle Cells Toward an A_{2B} Angiogenic Phenotype.

Hypertension **2004**, 44(5), 649-654.

FERRE, S.; KARCZ-KUBICHA, M.; HOPE, B. T.; POPOLI, P.; BURGUEÑO, J.; GUTIERREZ, M. A.; CASADO, V.; FUXE, K.; GOLDBERG, S. R.; LLUIS, C.; FRANCO, R.; CIRUELA, F.

Synergistic interaction between adenosine A_{2A} and glutamate mGlu5 receptors: implications for striatal neuronal function.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **2002**, 99(18), 11940-11945.

FISHMAN, P.; BAR-YEHUDA, S.; MADI, L.; COHN, I.

A₃ adenosine receptor as a target for cancer therapy.

Anti-Cancer Drugs **2002**, 13(5), 437-443.

FREDHOLM, B. B.; ABBRACCHIO, M. P.; BURNSTOCK, G.; DALY, J. W.; HARDEN, T. K.; JACOBSON, K. A.; LEFF, P.; WILLIAMS, M.

VI. Nomenclature and classification of purinoceptors.

Pharmacological Reviews **1994**, 46 (2), 143-156.

FREDHOLM, B. B.; IJZERMAN, A. P.; JACOBSON, K. A.; KLOTZ, K.-N.; LINDEN, J.

International union of pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors.

Pharmacological Reviews **2001**, 53(4), 527-552.

FRIEBOLIN, H.

Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie.

3. Auflage, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **1999**.

FUXE K.; MARCELLINO D.; GENEDANI S.; AGNATI L.

Adenosine A_{2A} receptors, dopamine D₂ receptors and their interactions in Parkinson's disease.

Movement Disorders: Official journal of the Movement Disorder Society **2007**, 22(14), 1990-2017.

GAO, Z.; LI, B.-S.; DAY, Y.-J.; LINDEN, J.

A₃ adenosine receptor activation triggers phosphorylation of protein kinase B and protects rat basophilic leukemia 2H3 mast cells from apoptosis.

Molecular Pharmacology **2001**, 59(1), 76-82.

GAO, Z.-G.; CHEN, A.; BARAK, D.; KIM, S.-K.; MULLER, C. E.; JACOBSON, K. A.

Identification by site-directed mutagenesis of residues involved in ligand recognition and activation of the human A₃ adenosine receptor.

Journal of Biological Chemistry **2002**, 277(21), 19056-19063.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; MONTGOMERY, J. A. JR.; VREVEN, T.; KUDIN, K. N.; BURANT, J. C.; MILLAM, J. M.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; COSSI, M.; SCALMANI, G.; REGA, N.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; KLENE, M.; LI, X.; KNOX, J. E.; HRATCHIAN, H. P.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; AYALA, P. Y.; MOROKUMA, K.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; ZAKRZEWSKI, V. G.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; STRAIN, M. C.; FARKAS, O.; MALICK, D. K.; RABUCK, A. D.; RAGHAVACHARI, K.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CUI, Q.; BABOUL, A. G.; CLIFFORD, S.; CIOSLOWSKI, J.; STEFANOV, B. B.; LIU, G.; LIASHENKO, A.; PISKORZ, P.; KOMAROMI, I.; MARTIN, R. L.; FOX, D. J.; KEITH, T.; AL-LAHAM, M. A.; PENG, C. Y.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; GILL, P. M. W.; JOHNSON, B.; CHEN, W.; WONG, M. W.; GONZALEZ, C.; POPLE, J. A.

Gaussian 03, Revision B.03.

Gaussian, Inc., Pittsburgh PA **2003**.

GERIG, B.

Synthese von Mannich-Basen als potentielle NO-Synthase-Inhibitoren.

Diplomarbeit, Kiel **2005**.

GLAXOSMITHKLINE.

The Study of GW493838, an Adenosine A₁ Agonist, in Peripheral Neuropathic Pain.

www.clinicaltrials.gov, visited Oktober/2008.

GONZALEZ, M. P.; TERAN, C.; TEJEIRA, M.

Search for new antagonist ligands for adenosine receptors from QSAR point of view. How close are we?

Medicinal research reviews **2008**, 28(3), 329-371.

GORDH, T.; KARLSTEN, R.; KRISTENSEN, J.

Intervention with spinal NMDA, adenosine, and NO systems for pain modulation.

Annals of medicine **1995**, 27(2), 229-234.

GÜNTHER, H.

NMR-Spektroskopie. Eine Einführung in die Protonenresonanz-Spektroskopie und ihre Anwendung in der Chemie.

2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York **1983**.

GSANDTNER, I.; CHARALAMBOUS, C.; STEFAN, E.; OGRIS, E.; FREISSMUTH, M.; ZEZULA, J.

Heterotrimeric G protein-independent signaling of a G protein-coupled receptor: direct binding of ARNO/cytohesin-2 to the carboxyl terminus of the A_{2A} adenosine receptor is necessary for sustained activation of the ERK/MAP kinase pathway.

Journal of Biological Chemistry **2005**, 280(36), 31898-31905.

HASKO, G.; LINDEN, J.; CRONSTEIN, B.; PACHER, P.

Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases.

Nature Reviews Drug Discovery **2008**, 7(9), 759-770.

HARADA, H.; ASANO, O.; HOSHINO, Y.; YOSHIKAWA, S.; MATSUKURA, M.; KABASAWA, Y.; NIJIMA, J.; KOTAKE, Y.; WATANABE, N.; KAWATA, T.; INOUE, T.; HORIZOE, T.; YASUDA, N.; MINAMI, H.; NAGATA, K.; MURAKAMI, M.; NAGAOKA, J.; KOBAYASHI, S.; TANAKA, I.; ABE, S.

2-Alkynyl-8-aryl-9-methyladenines as Novel Adenosine Receptor Antagonists: Their Synthesis and Structure-Activity Relationships toward Hepatic Glucose Production Induced via Agonism of the A_{2B} Receptor.

Journal of Medicinal Chemistry **2001**, 44(2), 170-179.

HEADRICK, J. P.; GAUTHIER, N. S.; MORRISON, R.; MATHERNE, G.

Cardioprotection by K_{ATP} channels in wild-type hearts and hearts overexpressing A₁-adenosine receptors.

American Journal of Physiology **2000**, 279(4, Pt. 2), H1690-H1697.

HEBER, D.; RAVENS, U.; SCHULZE, T.

Synthesis of positive inotropic activity of several 5-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines. Part 5: compounds with positive inotropic activity.

Pharmazie **1993**, 48(7), 509-513.

HESSE, M.; MEIER, H.; ZEEH, B.

Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie.

7. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York **2005**.

HILLON J.; CANALS M.; TORVINEN M.; CASADO, V.; SCOTT, R; TERASMAA, A.

Coaggregation, cointernalisation, and codesensitisation of adenosine A_{2A} receptors and dopamine D₂ receptors.

Journal Biologische Chemische **2002**, 277, 18091-18097.

HIRSH, A. J.; STONEBRAKER, J. R.; VAN HEUSDEN, C. A.; LAZAROWSKI, E. R.; BOUCHER, R. C.; PICHER, M.

Adenosine Deaminase 1 and Concentrative Nucleoside Transporters 2 and 3 Regulate Adenosine on the Apical Surface of Human Airway Epithelia: Implications for Inflammatory Lung Diseases.

Biochemistry **2007**, 46(36), 10373-10383.

HOCKEMEYER, J.; BURBIEL, J. C.; MUELLER, C. E.

Multigram-Scale Syntheses, Stability, and Photoreactions of A_{2A} Adenosine Receptor Antagonists with 8-Styrylxanthine Structure: Potential Drugs for Parkinson's Disease.

Journal of Organic Chemistry **2004**, 69(10), 3308-3318.

HYPERCHEM PROFESSIONAL 7.52

Hypercube, Inc. Gainesville, Florida, USA.

JACOBSON, K. A.; GAO, Z.-G.

Adenosine receptors as therapeutic targets.

Nature Reviews Drug Discovery **2006**, 5(3), 247-264.

JIANG, Q.; VAN RHEE, M.; KIM, J.; YEHLE, S.; WESS, J.; JACOBSON, K. A.

Hydrophilic side chains in the third and seventh transmembrane helical domains of human A_{2A} adenosine receptors are required for ligand recognition.

Molecular Pharmacology **1996**, 50(3), 512-521.

JURSIC, BRANKO S.; NEUMANN, DONNA M.

Preparation of 5-formyl- and 5-acetylbarbituric acids, including the corresponding Schiff bases and phenylhydrazones.

Tetrahedron Letters **2001**, 42(48), 8435-8439.

KALLA, R. V.; ELZEIN, E.; PERRY, T.; LI, X.; PALLE, V.; VARKHEDKAR, V.; GIMBEL, A.; MAA, T.; ZENG, D.; ZABLOCKI, J.

Novel 1,3-disubstituted 8-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl) xanthines: high affinity and selective A_{2B} adenosine receptor antagonists.

Journal of Medicinal Chemistry **2006**, 49(12), 3682-3692.

KAPPE, T.; STELZEL, H. P.; ZIEGLER, E.

Synthese von Pyridonen aus Enaminen und Cyanessigsäuren.

Monatshefte für Chemie **1983**, 114, 953-963.

KIEC-KONONOWICZ, K.; DRABCZYNSKA, A.; PEKALA, E.; MICHALAK, B.; MILLER, C. E.; SCHUMACHER, B.; KAROLAK-WOJCIECHOWSKA, J.; Duddeck, H.; Rockitt, S.; Wartchow, R.

New developments in A₁ and A₂ adenosine receptor antagonists.

Pure and Applied Chemistry **2001**, 73(9), 1411-1420.

KIESMAN, W. F.; ZHAO, J.; CONLON, P. R.; DOWLING, J. E.; PETTER, R. C.; LUTTERODT, F.; JIN, X.; SMITS, G.; FURE, M.; Jayaraj, A.; Kim, J.; Sullivan, G.; Linden, J.

Potent and orally bioavailable 8-bicyclo[2.2.2]octylxanthines as adenosine A₁ receptor antagonists.

Journal of Medicinal Chemistry **2006**, 49(24), 7119-7131.

KIESMAN, W. F.; ZHAO, J.; CONLON, P. R.; PETTER, R. C.; JIN, X.; SMITS, G.; LUTTERODT, F.; SULLIVAN, G. W.; LINDEN, J.

Norbornylactone-substituted xanthines as adenosine A₁ receptor antagonists.

Bioorganic & Medicinal Chemistry **2006**, 14(11), 3654-3661.

KIM, J.; JIANG, Q.; GLASHOFER, M.; YEHLE, S.; WESS, J.; JACOBSON, KA

Glutamate residues in the second extracellular loop of the human A_{2A} adenosine receptor are required for ligand recognition.

Molecular Pharmacology **1996**, 50, 512-521.

KIM, J.; WESS, J.; VAN RHEE, AM; SCHÖNEBERG, T.; JACOBSON, KA.

Site-directed mutagenesis identifies residues involved in ligand recognition in the human A_{2A}-receptor.

Journal of Biological Chemistry **1995**, 270, 13987-13997.

KING PHARMACEUTICALS RESEARCH AND DEVELOPMENT

A Study to Determine if an Investigational Pain Medicine Provides Relief of Chronic Pain After a Shingles Outbreak.

www.clinicaltrials.gov, visited Oktober/2008.

KING PHARMACEUTICALS RESEARCH AND DEVELOPMENT

Safety and Efficacy Study of MRE0094 to Treat Chronic, Neuropathic, Diabetic Foot Ulcers.

www.clinicaltrials.gov, visited Oktober/2008.

KLAASSE, E. C.; IJZERMAN, A. P.; DE GRIP, W. J.; BEUKERS, M. W.

Internalization and desensitization of adenosine receptors.

Purinergic Signalling **2008**, 4(1), 21-37.

KUDLACEK, O.; JUST, H.; KORKHOV, V. M.; VARTIAN, N.; KLINGER, M.; PANKEVYCH, H.; YANG, Q.; NANOFF, C.; FREISSMUTH, M.; BOEHM, S.

The Human D₂ Dopamine Receptor Synergizes with the A_{2A} Adenosine Receptor to Stimulate Adenylyl-Cyclase in PC12 Cells.

Neuropsychopharmacology **2003**, 28(7), 1317-1327.

KULL, B.; SVENNINGSSON, P.; FREDHOLM, B. B.

Adenosine A_{2A} receptors are colocalized with and activate G_{oif} in rat striatum.

Molecular Pharmacology **2000**, 58(4), 771-777.

LAMBERTUCCI, C.; CRISTALLI, G.; DAL B., DIEGO; K., DHULDEO D.; BOLCATO, C.; KLOTZ, K.-N.; SPALLUTO, G.; VOLPINI, R.

New 2,6,9-trisubstituted adenines as adenosine receptor antagonists: a preliminary SAR profile.

Purinergic Signalling **2007**, 3(4), 339-346.

LIEBSCHER, J.; HARTMANN, H.

3-Chloro-2-propeniminium salts (vinylogs of amide chlorides) as advantageous synthons of organic chemistry.

Synthesis **1979**, (4), 241-264.

LOHSE, M. J.; KLOTZ, K. N.; SCHWABE, U.; CRISTALLI, G.; VITTORI, S.; GRIFANTINI, M.

2-Chloro-N⁶-cyclopentyladenosine: a highly selective agonist at A₁ adenosine receptors.

Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology **1988**, 337(6), 687-689.

MADHAVAN, P.; RAO, BANDLAMUDI MALLIKARJUNA; PRAVIN, B.; ABHISHEK, S.; KUMAR, P. R.; SREENIVASULU, M.; CHANDRASEKHAR, K. B.

Validated chiral LC method for the enantiomeric separation of α -amino- α -(3-methoxyphenyl) propionic acid.

Chromatographia **2007**, 66(3/4), 243-246.

MAEMOTO, T.; TADA, M.; MIHARA, T.; UEYAMA, N.; MATSUOKA, HI.; HARADA, K.; YAMAJI, T.; SHIRAKAWA, K.; KURODA, S.; AKAHANE, A.; IWASHITA, A.; MATSUOKA, N.; MUTOH, S.

Pharmacological characterization of FR194921, a new potent, selective, and orally active antagonist for central adenosine A₁ receptors.

Journal of Pharmacological Sciences (Tokyo, Japan) **2004**, 96(1), 42-52.

MARTINELLI, A.; TUCCINARDI, T.

Molecular Modeling of Adenosine Receptors: New Results and Trends.

Medicinal Research Reviews **2008**, 28(2), 247-277.

MERIGHI, S.; BENINI, A.; MIRANDOLA, P.; GESSI, S.; VARANI, K.; SIMIONI, C.; LEUNG, E.; MACLENNAN, S.; BARALDI, P. G.; BOREA, P. A.

Caffeine inhibits adenosine-induced accumulation of hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, and interleukin-8 expression in hypoxic human colon cancer cells.

Molecular Pharmacology **2007**, 72(2), 395-406.

MEYER, V. R.

Chromatographische Enantiomerentrennung – das Phänomen Chiralität.

Pharmazie in unserer Zeit **1989**, 5, 140-145.

MICHAEL, J. P.; GRAVESTOCK, D.

An expeditious synthesis of the dendrobatid indolizidine alkaloid 167B.

European Journal of Organic Chemistry **1998**, (5), 865-870.

MILOJEVIC, T.; REITERER, V.; STEFAN, E.; KORKHOV, V. M.; DOROSTKAR, M. M.; DUCZA, E.; OGRIS, E.; BOEHM, S.; FREISSMUTH, M.; NANOFF, C.

The ubiquitin-specific protease Usp4 regulates the cell surface level of the A_{2A} receptor.

Molecular Pharmacology **2006**, 69(4), 1083-1094.

MONTESINOS, M. C.; GADANGI, P.; LONGAKER, M.; SUNG, J.; LEVINE, J.; NILSEN, D.; REIBMAN, J.; LI, M.; JIANG, C.-K.; HIRSCHHORN, R.; RECHT, P. A.; OSTAD, E.; LEVIN, R. I.; CRONSTEIN, B. N.

Wound healing is accelerated by agonists of adenosine A₂ (G_{as}-linked) receptors.

Journal of Experimental Medicine **1997**, 186(9), 1615-1620.

MORO, S.; DEFLORIAN, F.; SPALLUTO, G.; PASTORIN, G.; CACCIARI, B.; KIM, S.-K.; JACOBSON, K. A.

Demystifying the three dimensional structure of G protein-coupled receptors (GPCRs) with the aid of molecular modeling.

Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom) **2003**, (24), 2949-2956.

MORO, S.; GAO, Z.-G.; JACOBSON, K. A.; SPALLUTO, G.

Progress in the Pursuit of Therapeutic Adenosine Receptor Antagonists.

Medical Research Reviews **2006**, 26, 131-159.

VAN MUIJLWIJK-KOEZEN, J. E.; TIMMERMAN, H.; VAN DER GOOT, H.; MENGE, W. M. P. B.; VON KUENZEL, J. F.; DE GROOTE, M.; IJZERMAN, A. P.

Isoquinoline and Quinazoline Urea Analogues as Antagonists for the Human Adenosine A₃ Receptor.

Journal of Medicinal Chemistry **2000**, 43(11), 2227-2238.

MÜLLER, C. E.

Adenosine receptor ligands-recent developments part I. Agonists.

Current Medicinal Chemistry **2000** 7(12), 1269-1288.

MÜLLER, C. E.

A₁-Adenosine receptor antagonists.

Expert Opinion of Therapeutic Patents **1997**, 7(5), 419-440.

MUSTAFA, S. J.; NADEEM, A.; FAN, M.; ZHONG, H.; BELARDINELLI, L.; ZENG, D.

Effect of a specific and selective A_{2B} adenosine receptor antagonist on adenosine agonist AMP and allergen-induced airway responsiveness and cellular influx in a mouse model of asthma.

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **2007**, 320(3), 1246-1251.

MUTSCHLER, E.; GEISSLINGER, G.; KROEMER, H. K.; RUTH, P.; SCHÄFER-KORTING, M.

Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.

9. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart **2008**.

NEUSTADT, B.; HAO, J.; LINDO, N.; GREENLEE, W. J.; STAMFORD, A. W.; ONGINI, E.; HUNTER, J.; MONOPOLI, A.; BERTORELLI, R.; FREDDUZZI, S.; IMPAGNATIELLO, F.; FOSTER, C.; ARIK, L.; LACHOWICZ, J.; NG, K.; WHITE, R.; FENG, K. I.; HESK, D.

Development of a selective, orally active adenosine A_{2A} receptor antagonist for the treatment of Parkinson's disease: Sch 420814.

Abstracts of Papers, 231st ACS National Meeting, Atlanta, GA, United States, March 26-30 **2006**.

NEUSTADT, B. R.; HAO, J.; LINDO, N.; GREENLEE, W. J.; STAMFORD, A. W.; TULSHIAN, D.; ONGINI, E.; HUNTER, J.; MONOPOLI, A.; BERTORELLI, R.; FOSTER, C.; ARIK, L.; LACHOWICZ, J.; NG, K.; FENG, K.-I.

Potent, selective, and orally active adenosine A_{2A} receptor antagonists: Arylpiperazine derivatives of pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines.

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2007**, 17(5), 1376-1380.

NOVACARDIA/MERCK

Hemodynamic Effects of Rolofylline in the Treatment of Patients With Heart Failure.

www.clinicaltrials.gov, visited Oktober/2008.

OHTA, A.; SITKOVSKY, M.

Role of G-protein-coupled adenosine receptors in downregulation of inflammation and protection from tissue damage.

Nature (London, United Kingdom) **2001**, 414(6866), 916-920.

OFFERMANN, S.; SIMON, M. I.

Ga 15 and Ga 16 couple a wide variety of receptors to phospholipase C.

Journal of Biological Chemistry **1995**, 270(25), 15175-15180.

OKAMURA, T.; KUROI, Y.; HASHIMOTO, K.; NISHIKAWA, H.; NAGAO, Y.

Facile synthesis of fused 1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives as human adenosine A₃ receptor ligands.

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2004**, 14(10), 2443-2446.

ONGINI, E.

SCH 58261: a selective A_{2A} adenosine receptor antagonist.

Drug Development Research **1997**, 42(2), 63-70.

PARKINSON, F. E.; XIONG, W.; ZAMZOW, C. R.

Astrocytes and neurons: different roles in regulating adenosine levels.

Neurological Research **2005**, 27(2), 153-160.

PALCZEWSKI, K.; KUMASAKA, T.; HORI, T.; BEHNKE, C. A.; MOTOSHIMA, H.; FOX, B. A.; LE TRONG, I.; TELLER, D. C.; OKADA, T.; STENKAMP, R. E.; YAMAMOTO, M.; MIYANO, M.

Crystal structure of rhodopsin: A G-protein-coupled receptor.

Science (Washington, D. C.) **2000**, 289(5480), 739-745.

PFLEIDERER, W.; STRAUSS, G.

Investigation in the pyrimidine series VI. Acylation of 4-aminouracils.

Justus Liebigs Annalen der Chemie **1957a**, 612, 173-183.

PFLEIDERER, W.; SCHÜNDEHÜTTE, K.-H.

Untersuchungen in der Pyrimidinreihe IV Umsetzungen mit 1.3-Dimethyl-4-chloruracil.

Chemische Berichte **1957b**, Bd. 612, 158-162.

PFLEIDERER, W.; SCHÜNDEHÜTTE, K.-H.

Umsetzungen mit 1.3-Dimethyl-4-chloruracil.

Justus Liebigs Annalen der Chemie **1958**, 612, 158-163.

European Pharmacopoeia.

Allgemeine Methoden und Monographie der Saccharose.

NACHTRAG 2000 und 2001

PRIEGO, E.-M.; VON KUENZEL, J.; IJZERMAN, A. P.; CAMARASA, M.-J.; PEREZ-PEREZ, M.-J.

Pyrido[2,1-f]purine-2,4-dione Derivatives as a Novel Class of Highly Potent Human A₃ Adenosine Receptor Antagonists.

Journal of Medicinal Chemistry **2002**, 45(16), 3337-3344.

POMFRET, T. C.; GAGNON, J.; PIETARINEN, J.

Istradefylline: an adenosine receptor antagonist for the treatment of Parkinson disease.

Formulary **2008**, 43(5), 157-158, 163-165.

PRESS, N.J.; GESSI, S.; BOREA, P. A.; POLOSA, R.

Therapeutic potential of adenosine receptor antagonists and agonists.

Expert Opinion on Therapeutic Patents **2007**, 17(8), 979-991.

REICHEL, M. E.; WILLEMS, L.; MOLINA, J. G.; SUN, C.-X.; NOBLE, J. C.; ASHTON, K. J.; SCHNERMANN, J.; BLACKBURN, M. R.; HEADRICK, J. P.

Genetic deletion of the A₁ adenosine receptor limits myocardial ischemic tolerance.

Circulation Research **2005**, 96(3), 363-367.

ROGEL, A.; BROMBERG, Y.; SPERLING, O.; ZOREF-SHANI, E.

Phospholipase C is involved in the adenosine-activated signal transduction pathway conferring protection against iodoacetic acid-induced injury in primary rat neuronal cultures.

Neuroscience Letters **2005**, 373(3), 218-221.

RÜCKER, G.; NEUGEBAUER, M.; WILLEMS, G. G.

Instrumentelle pharmazeutische Analytik. Lehrbuch zu spektroskopischen, chromatographischen, elektrochemischen und thermischen Analysemethoden.

3. Auflage, wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart **2001**.

RYZHOV, S.; GOLDSTEIN, A. E.; MATAFONOV, A.; ZENG, D.; BIAGGIONI, I.; FEOKTISTOV, I.

Adenosine -activated mast cells induce IgE synthesis by B lymphocytes: an A_{2B}-mediated process involving Th2 cytokines IL-4 and IL-13 with implications for asthma.

Journal of Immunology **2004**, 172(12), 7726-7733.

SAUER, R.; MAURINSH, J.; REITH, U.; FUELLE, F.; KLOTZ, K.-N.; MUELLER, C. E.

Water-Soluble Phosphate Prodrugs of 1-Propargyl-8-styrylxanthine Derivatives, A_{2A}-Selective Adenosine Receptor Antagonists.

Journal of Medicinal Chemistry **2000**, 43(3), 440-448.

SCHADE, D.; TOEPKER-LEHMANN, K.; KOTTHAUS, J.; CLEMENT, B.

Synthetic Approaches to N^δ-Methylated L-Arginine, N^ω-Hydroxy-L-arginine, L-Citrulline, and N^δ-Cyano-L-ornithine.

Journal of Organic Chemistry **2008**, 73(3), 1025-1030.

SCHERING-PLOUGH

Follow Up Safety Study of SCH 420814 in Subjects With Parkinson's Disease (P05175).

www.clinicaltrials.gov, visited Oktober/2008.

SCHINDLER, C. W.; KARCZ-KUBICHA, M.; THORNDIKE, E. B.; MUELLER, C. E.; TELLA, S. R.; FERRE, S.; GOLDBERG, S. R.

Role of central and peripheral adenosine receptors in the cardiovascular responses to intraperitoneal injections of adenosine A₁ and A_{2A} subtype receptor agonists.

British Journal of Pharmacology **2005**, 144(5), 642-650.

SCHUBERT, P.; KOMP, W.; KREUTZBERG, G. W.

Correlation of 5'-nucleotidase activity and selective transneuronal transfer of adenosine in the hippocampus.

Brain Research **1979**, 168(2), 419-424.

SCHNACKENBERG, C. G.; MERZ, E.; BROOKS, D. P.

An orally active adenosine A₁ receptor antagonist, FK838, increases renal excretion and maintains glomerular filtration rate in furosemide-resistant rats.

British Journal of Pharmacology **2003**, 139(8), 1383-1388.

SENDA, S.; HIROTA, K.

Pyrimidine derivatives and related compounds. XXIV. Synthesis of N-substituted 6-formyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives and related compounds.

Chemical & Pharmaceutical Bulletin **1974**, 22(12), 2921-2928.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J..

Spectrometric Identification of Organic Compounds.

7. Auflage **2005**.

SITKOVSKY, M. V.; OHTA, A.

The danger' sensors that STOP the immune response: the A₂ adenosine receptors?

Trends in Immunology **2005**, 26(6), 299-304.

SODECK, G.; DOMANOVITS, H.; KHANAKAH, G.; SCHILLINGER, M.; THALMANN, M.; BAYEGAN, K.; SCHODER, M.; GRABENWOEGER, M.; HOELZENBEIN, T.; BOEHMIG, G.; LAGGNER, A. N.; STANEK, G.

The role of Chlamydia pneumoniae in human aortic disease—a hypothesis revisited.

European journal of vascular and endovascular surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery **2004**, 28(5), 547-552.

STERNBACH, L. H.; REEDER, E.

Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. II. The rearrangement of 6-chloro-2-chloromethyl-4-phenylquinazoline 3-oxide into 2-amino derivatives of 7-chloro-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepine 4-oxide.

Journal of Organic Chemistry **1961a**, 26, 1111-1118.

STERNBACH, L. H.; REEDER, E.

Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. IV. Transformations of 7-chloro-2-methylamino-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepine-4-oxide.

Journal of Organic Chemistry **1961b**, 26, 4936-4941.

STEWART, M.; STEINIG, A. G.; MA, C.; SONG, J.-P.; MCKIBBEN, B.; CASTELHANO, A. L.; MACLENNAN, S. J.

[³H]OSIP339391, a selective, novel, and high affinity antagonist radioligand for adenosine A_{2B} receptors.

Biochemical Pharmacology **2004**, 68, 305-312.

STRAZZOLINI, P.; GIUMANINI, A. G.; CAUCI, S.

Acetic formic anhydride.

Tetrahedron **1990**, 46(4), 1081-1118.

SUN, C.-N.; CHENG, H.-C.; CHOU, J.-L.; LEE, S.-Y.; LIN, Y.-W.; LAI, H.-L.; CHEN, H.-M.; CHERN, Y.

Rescue of p53 blockage by the A_{2A} adenosine receptor via a novel interacting protein, translin-associated protein X.

Molecular Pharmacology **2006**, 70(2), 454-466.

TAWFIK, H. E.; SCHNERMANN, J.; OLDENBURG, P. J.; MUSTAFA, S. J.

Role of A₁ adenosine receptors in regulation of vascular tone.

American Journal of Physiology **2005**, 288(3, Pt. 2), H1411-H1416.

Valenzuela Calahorro, C.; Galisteo Tirado, R.; Lopez Gonzalez, J. de D.

1,3-Dimethyl-4-amino-5-nitrosouracil. I. Spectral characterization towards its use as a possible ligand.

Anales de Quimica (1968-1979) **1977**, 3(9-10), 1124-1128.

VALLON, V.; MIRACLE, C.; THOMSON, S.

Adenosine and kidney function: Potential implications in patients with heart failure.

European Journal of Heart Failure **2008**, 10(2), 176-187.

VARANI, K.; PORTALUPPI, F.; GESSI, S.; MERIGHI, S.; ONGINI, E.; BELARDINELLI, L.; BOREA, P. A.

Dose and time effects of caffeine intake on human platelet adenosine A_{2A} receptors. Functional and biochemical aspects.

Circulation **2000**, 102(3), 285-289.

Jaakola VP, Griffith MT, Hanson MA, Cherezov V, Chien EY, Lane JR, Ijzerman AP, Stevens RC.

The 2.6 Angstrom Crystal Structure of a Human A_{2A} Adenosine Receptor Bound to an Antagonist.

Scienceexpress **2008**, 1-14.

VOLLMANN, K.; QURISHI, R.; HOCKEMEYER, J.; MUELLER, C. E.

Synthesis and properties of a new water-soluble prodrug of the adenosine A_{2A} receptor antagonist MSX-2.

Molecules **2008**, 13(2), 348-359.

VOLPINI, R.; COSTANZI, S.; VITTORI, S.; CRISTALLI, G.; KLOTZ, K.-N.

Medicinal chemistry and pharmacology of A_{2B} adenosine receptors.

Current Topics in Medicinal Chemistry (Sharjah, United Arab Emirates) **2003**, 3(4), 427-443.

VU, C. B.; KIESMAN, W. F.; CONLON, P. R.; LIN, K.-C.; TAM, M.; PETTER, R. C.; SMITS, G.; LUTTERODT, F.; JIN, X.; CHEN, L.; ZHANG, J.

Tricyclic Imidazoline Derivatives as Potent and Selective Adenosine A₁ Receptor Antagonists.

Journal of Medicinal Chemistry **2006**, 49(24), 7132-7139.

WEINGÄRTNER, H.

Understanding ionic liquids at the molecular level: facts, problems, and controversies.

Angewandte Chemie. International Edition **2008**, 47(4), 654-670.

WEYLER, S.; FUELLE, F.; DIEKMANN, M.; SCHUMACHER, B.; HINZ, S.; KLOTZ, K.-N.; MUELLER, C. E.

Improving potency, selectivity, and water solubility of adenosine A₁ receptor antagonists: xanthines

modified at position 3 and related pyrimido[1,2,3-*cd*]purinediones.

ChemMedChem **2006**, 1(8), 891-902.

WU, C.-S.; HUANG, J.-L.; SUN, Y.-S.; YANG, D.-Y.

Mode of Action of 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase Inhibition by Triketone-type Inhibitors.

Journal of Medicinal Chemistry **2002**, 45(11), 2222-2228.

XU, K.; BASTIA, E.; SCHWARZSCHILD, M.

Therapeutic potential of adenosine A_{2A} receptor antagonists in Parkinson's disease.

Pharmacology & Therapeutics **2005**, 105(3), 267-310

YANG, M.; SOOHOO, D.; SOELAIMAN, S.; KALLA, R.; ZABLOCKI, J.; CHU, N.; LEUNG, K.; YAO, L.; DIAMOND, I.; BELARDINELLI, L.; Shryock, J. C.

Characterization of the potency, selectivity, and pharmacokinetic profile for six adenosine A_{2A} receptor antagonists.

Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology **2007**, 375(2), 133-144.

YOUSSEFYEH, R. D.

Reaction of 6-amino-1,3-dimethyl-5-nitrosouracil with thiols.

Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) **1975**, (19), 1857-1859.

ZENG, D.; BLACKBURN, M. R.; BELARDINELLI, L.

Preparation of purinediones as adenosine A_{2B} receptor antagonists for preventing and treating airway remodeling and pulmonary inflammation.

PCT Int. Appl. **2006**

ZEZULA, J.; FREISSMUTH, M.

The A_{2A}-adenosine receptor: a GPCR with unique features?

British Journal of Pharmacology **2008**, 153(Suppl. 1), 184-190.

Zhou, X.; Kost, C. K. Jr.

Adenosine A₁ receptor antagonist blunts urinary potassium excretion, but not renal hemodynamic effects, induced by carbonic anhydrase inhibitor in rats.

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **2006**, 316(2), 530-538.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

a	axial
Abb.	Abbildung
AC	Adenylatcyclase
ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
Ar	Aromat
ber.	berechnet
br	verbreitertes Signal
Ca ⁺	Calciumion
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CDCl ₃	deuteriertes Chloroform
CF ₃ COOD	deuterierte Trifluoressigsäure
CHO	Ovarien des chinesischen Hamsters
COLOC	correlation via long range couplings
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
COSY	correlated spectroscopy
d	Dublett
dAMP	2'-Desoxyadenosin-5'-monophosphat
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett eines Dubletts
ddt	Dublett eines Dubletts eines Tripletts
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO- <i>d</i> ₆	volldeuteriertes Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
dq	Dublett eines Quartetts
dt	Dublett eines Tripletts
D ₂ O	volldeuteriertes Wasser
e	equatorial
EI	Elektronenstoßionisierung
ESI	Elektronensprayionisierung
eV	Elektronenvolt
g	Gramm
GABA	γ-Aminobuttersäure
gef.	gefunden
ggf.	gegebenenfalls
G-Protein	Guanin-Nukleotid-bindendes Protein
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunde
HPLC	High performance liquid chromatographie
Hrsg.	Herausgeber
HRMS	High resolution mass spectrometry
Hz	Hertz

IMP	Inosinmonophosphat
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
J	Kopplungskonstante in Hz
K	Kelvin
K^+	Kaliumion
K_D	Gleichgewichtsdissoziationskonstante
K_i	Inhibitionskonstante
KBr	Kaliumbromid
KH_2PO_4	Kaliumdihydrogenphosphat
l	Liter
Lit.	Literatur
M	molar
m_c	Multiplettzentrum
MHz	Megahertz
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mM	millimolar
mmol	millimol
MS	Massenspektrometrie
n	Stichprobenumfang
NaCl	Natriumchlorid
nm	Nanometer
nM	nanomolar
NMR	Nuclear magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
Nr	Nummer
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Hydroxoniumionen-Konzentration
PLC	Phospholipase C
ppm	parts per million
q	Quartett
quint	Quintett
R	Rest
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SAH	<i>S</i> -Adenosylhomocystein
sext	Sextett
S_N	Nukleophile Substitution
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TFA	Trifluoressigsäure
TMS	Trimethylsilan
UDP	Uridindiphosphat
UV	Ultraviolett
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
δ	chemische Verschiebung

DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit entstand am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel unter der Leitung von **Prof. Dr. D. Heber**. Die Testung der Verbindungen an den Adenosin-Rezeptoren erfolgte im Rahmen einer Kooperation mit Prof. Dr. C. E. Müller am Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn.

Herrn Prof. Dr. D. Heber danke ich sehr herzlich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Überlassung des höchstinteressanten Themas, die Freiheiten bei der Forschung, die stete Diskussionsbereitschaft sowie für das in mich gesetzte Vertrauen. Meine große Bewunderung gilt seiner Begeisterung für die Synthese, die auf mich übertragen wurde.

Bei Frau Prof. Dr. C. E. Müller bedanke ich mich für die Durchführung der Radioligandbindungsstudien.

Mein großer Dank geht an Herrn Dr. Ulrich Girreser für die Aufnahme zahlreicher ein- und zweidimensionaler NMR-Spektren sowie deren ausführliche Diskussion. Seine kompetente Beratung war mir stets eine große Hilfe.

Herrn Dr. Christian Näther danke ich für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse.

Bei Martin Schütt bedanke ich mich sehr herzlich für seine wertvolle Hilfe bei der Synthese, für seine stete Diskussionsbereitschaft und unsere sehr lustige sowie freundschaftliche Arbeitsatmosphäre.

Sven Wichmann danke ich für die auch außerplanmäßigen Aufnahmen zahlreicher Massenspektren.

Dr. Ulrich Girreser, Susan Häuer, Martin Schütt und Melissa Zietz möchte ich für die unproblematische und zügige Aufnahme von so einigen NMR-Spektren danken.

Bei meinen fleißigen wissenschaftlichen Hilfskräften Heyka Jakobs und Birte Plitzko sowie bei meinen zahlreichen Wahlpflichtstudierenden bedanke ich mich für die tatkräftige Unterstützung.

An Dennis Schade geht mein Dank für die Unterstützung bei den HPLC-Messungen sowie für unsere gemeinsamen Diskussionen nicht nur über die Synthese.

Monika Ihlow und Susanne Voß danke ich für ihre stete Freundlichkeit und Fürsorglichkeit.

Für das fleißige Korrekturlesen der vorliegenden Arbeit danke ich Frau Dr. Silke Bodendiek, Frau Dr. Katharina Elsner, Herrn Dr. Ulrich Girreser und Frau Dr. Dana zur Nieden.

Ein ganz besonders großer Dank kommt hierbei meinen lieben Freunden Katharina und Silke zu, derer wertvollen Unterstützung, die viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat, ich mir immer sicher sein konnte.

Bei Julia von Bülow, Nadine Fricke, Simone Fulle, Prof. Dr. H. Gohlke, Hannes Kopitz, Alexander Metz, Dennis Schade und Martin Schütt bedanke ich mich für die nette und unkomplizierte Zusammenarbeit

bei der Betreuung des zweiten Semesters, die mir immer sehr viel Freude bereitet hat.

Mein Dank geht an Arne Herzog und Detlef Rödiger für die rasche Hilfe bei Computerproblemen.

Allen ehemaligen sowie derzeitigen Kollegen und Freunden danke ich für die gemeinsame und schöne Zeit am Pharmazeutischen Institut.

Mein großer Dank gilt meinen Freunden außerhalb des Pharmazeutischen Instituts.

Ich möchte mich an dieser Stelle einmal ganz herzlich bei meinen Eltern und meiner Familie bedanken. Sie haben mir diesen Weg ermöglicht.

Mein größter Dank gilt meinem Mann, der immer an meiner Seite steht und mir durch seine Liebe und seinen Glauben an mich sehr viel Kraft gibt.

KURZZUSAMMENFASSUNG

Die Entwicklung potenter sowie selektiver Adenosin-Rezeptor-Antagonisten hat in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Einige daraus hervorgegangene Substanzen befinden sich bereits in klinischen Studien zur Überprüfung ihrer Effizienz bei der Behandlung von u. a. Herzinsuffizienz und Morbus Parkinson. Unter den in vorangegangenen Arbeiten dargestellten Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinen und Pyrimido[2,1-*f*]purindionen finden sich hochpotente A₁-Rezeptor-Antagonisten. Zur Aufstellung neuer Struktur-Wirkungs-Beziehungen an den Adenosin-Rezeptoren wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit unter Einbezug der für die Substanzklassen der Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine und Pyrimido[2,1-*f*]purindione entworfenen pharmakophoren Modelle zahlreiche neue Synthesewege zur Darstellung 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-annelierter, bi- und trizyklischer Heterozyklen entwickelt. Dadurch konnte eine Vielzahl von Substanzen mit den folgenden unterschiedlichen Zielstrukturen realisiert werden: Furo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine, Imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine, Imidazo[5,4-*e*]pyrimido[2,3-*b*]diazepine, enantiomerenreine Pyrimido[4,5-*b*]azepine, Pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine und Pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine. Für die dargestellten Verbindungen erfolgte eine umfassende Strukturaufklärung insbesondere unter Verwendung ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie-Methoden.

Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit der Pyrimido[4,5-*b*]azepine wurde eine HPLC-Methode entwickelt.

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. C. E. Müller des pharmazeutischen Instituts der Universität Bonn wurde eine Auswahl der dargestellten Verbindungen an den Adenosin-Rezeptor-Subtypen A₁ und A_{2A} in Radioligand-Bindungsstudien getestet. Dabei stellte sich das 5,7-Dibenzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6*H*-imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,6-trion als ein potenter und im Vergleich zu den Pyrimido[2,1-*f*]purindionen selektiver A₁-Rezeptor-Antagonist heraus. Folglich wurde eine neue Leitstruktur für die Entwicklung einer neuen Substanzklasse potentiell hochwirksamer A₁-Rezeptor-Antagonisten gefunden.

Abstract

Adenosine receptors play an important role in the pathogenesis of many diseases such as heart failure and Parkinson's disease. In the last decade extensive research efforts have been directed towards the development of highly effective and selective modulators of the adenosine receptor family. Some of these compounds are currently in clinical trials. The development of potent A_1 receptor antagonists like pyrido[2,3-*d*]pyrimidines and pyrimido[2,1-*f*]purindiones has led to pharmacophore models for these core moieties.

The goal of the thesis was to use the information obtained from these two models to synthesize 1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine annelated bicyclic and tricyclic heterocyclic compounds in order to explore the structure-activity relationships on adenosine receptors, especially the A_1 receptor. This effort has led to the following compound classes: furo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, imidazo[5,4-*e*]pyrimido[2,3-*b*]diazepines, enantiopure pyrimido[4,5-*b*]azepines, pyrazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidines and pyrrolo[2',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidines.

All the synthesized compounds were analyzed by comprehensive and detailed structure elucidation methods, particularly by the means of one- and two-dimensional NMR-spectroscopy.

In addition, a high-performance liquid chromatography method was developed to determine the enantiopurity of pyrimido[4,5-*b*]azepines.

In collaboration with Prof. Dr. C. E. Müller's group at the University of Bonn assorted compounds were tested in radioligand binding assays for A_1 and A_{2A} adenosine receptor inhibition. 5,7-Dibenzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6*H*-imidazo[5',4':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4,6-trion was found to be a very potent and selective A_1 receptor antagonist, even more selective than the pyrimido[2,1-*f*]purindiones.

This newly synthesized lead compound could be exploited by decorating with appropriate substituents to design highly potent and selective adenosine receptor antagonists.

Erklärung zu § 10 Abs. 2 Nr. 2 der Promotionsordnung

Der Inhalt dieser Abhandlung wurde – abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer – selbstständig von mir erarbeitet und in dieser Form zusammengestellt. Die Arbeit hat an keiner anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegen.

Kiel, im Oktober 2008

Britta Gerig

EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN

GERIG, B.

Synthese von Mannich-Basen als potentielle NO-Synthase-Inhibitoren.

Diplomarbeit Kiel, **2005**.

GERIG, B.; GIRRESER U.; HEBER D.; SCHÜTT M.

Synthesis of Mannich Bases as potential NO-Synthase-Inhibitors.

The 2nd Summer School Medicinal Chemistry at the University of Regensburg, Germany, **2006**.

GERIG, B.; GIRRESER U.; HEBER D.; SCHÜTT M.

Novel Synthetic Approaches to Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, Pyrimido[4,5-*b*]azepines and their 5-annelated Derivatives.

8th Annual Florida Heterocyclic IUPAC Sponsored Conference and Pre-Conference Short Course on Heterocyclic Chemistry, **2007**.

GERIG, B.; GIRRESER U.; HEBER D.; SCHÜTT M.

Three-step synthetic approach to enantiopure Pyrimido[4,5-*b*]azepines and annelated azepines starting from 6-Chloro-1,3-dimethyluracil.

In Vorbereitung

GERIG, B.; GIRRESER U.; HEBER D.; SCHÜTT M.

Sodium Methoxide Catalyzed Rearrangement of 6-Amino-5-aryl-1,3-dimethyluracil to Form Cinnamamides.

In Vorbereitung

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Vor- und Familienname	Britta Gerig
Geburtsdatum	14. Oktober 1980
Geburtsort	Oldenburg in Holstein
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schul Ausbildung

1987 - 1991	Grund- und Hauptschule Burg auf Fehmarn
1991 - 2000	Insel-Gymnasium Burg auf Fehmarn, Abschluss: Hochschulreife

Studium und Ausbildung

Oktober 2000 – November 2004	Studium der Pharmazie an der CAU zu Kiel
August 2002	1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
November 2004	2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Januar - Juni 2005	1. Hälfte des Praktischen Jahres: Diplomarbeit unter Leitung von Prof. Dr. D. Heber Titel: „ <i>Synthese von Mannich-Basen als potentielle NO-Synthase-Inhibitoren</i> “
Juli – Dezember 2005	2. Hälfte des Praktischen Jahres in der Kastanien-Apotheke, Kiel
Februar 2006	3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung und Approbation als Apothekerin

Berufliche Tätigkeit und Weiterbildung

März – August 2003	Wissenschaftliche Hilfskraft
Seit Februar 2006	Wissenschaftliche Angestellte am Pharmazeutischen Institut der CAU zu Kiel und Anfertigung der Dissertation unter Leitung von Prof. Dr. D. Heber
Seit April 2006	Ausbildung zur Fachapothekerin für Pharmazeutische Analytik