

**Suzuki-Kreuzkupplungsreaktionen zur Darstellung  
neuer Adenosinrezeptor-Antagonisten  
und  
Synthese eines wasserlöslichen Prodrugs**

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)  
der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von  
**Karl Vollmann**  
aus  
Aindling

Bonn 2003



Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Referent: Prof. Dr. Christa E. Müller  
2. Referent: Prof. Dr. Michael Gütschow

Tag der Promotion: Feb. 2003



Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn in Poppelsdorf unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Christa E. Müller durchgeführt.

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. Christa E. Müller für ihre Diskussionsbereitschaft und ihre Unterstützung.

Bei Herrn Prof. Dr. Gütschow möchte ich mich für die freundliche Übernahme des Korreferates bedanken.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	IX
Erläuterungen von Trivial- oder laborinternen Substanznamen.....	X
<b><u>1. EINLEITUNG.....</u></b>	<b><u>1</u></b>
<b>1.1. ADENOSIN-REZEPTOREN.....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Bekannte Adenosinrezeptor-Antagonisten.....	3
1.1.1.1. A <sub>1</sub> -Antagonisten mit Xanthinstruktur.....	3
1.1.1.2. A <sub>2A</sub> -Antagonisten mit Xanthinstruktur.....	4
1.1.2. Vorkommen der Rezeptorsubtypen A <sub>1</sub> und A <sub>2A</sub> im menschlichen Organismus.....	8
1.1.3. Therapeutisches Potential (Auswahl).....	8
1.1.4. Bedeutung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen .....	9
<b><u>2. HINLEITUNG ZUM THEMA DER ARBEIT.....</u></b>	<b><u>10</u></b>
<b><u>3. ZIELSETZUNG DER ARBEIT .....</u></b>	<b><u>12</u></b>
<b>3.1. ALLGEMEINER ÜBERBLICK.....</b>	<b>12</b>
3.1.1. Projekt 1: MSX-2-Aminosäure-Prodrug XaValHCl .....	12
3.1.2. Projekt 2: Suzuki-Kreuzkupplung in C8-Position an Xanthin-Derivaten.....	12
<b>3.2. PROJEKT 1: AMINOSÄURE-PRODRUG VON MSX-2: XAVALHCL .....</b>	<b>12</b>
3.2.1. Einleitung .....	12
3.2.2. Kenntnisstand .....	15
3.2.3. Ziel.....	18
<b>3.3. PROJEKT 2: SUZUKI-KREUZKUPPLUNG IN C8-POSITION AN XANTHIN-DERIVATEN.....</b>	<b>18</b>
3.3.1. Einleitung .....	18
3.3.2. Fotoaffinitätslabeling.....	18

3.3.3. Vorüberlegungen zur Syntheseplanung von Xanthin-Derivaten.....	21
3.3.3.1. Syntheseüberlegungen für A <sub>1</sub> -AR-Antagonisten - Zwei denkbare Positionen für den fotoaffinen Rest: N3 oder C8 des Xanthin-Grundgerüsts.....	21
3.3.3.1.1. Möglichkeit zur Anbringung des fotoaffinen Labels in Position N3.....	21
3.3.3.1.2. Möglichkeit zur Anbringung des fotoaffinen Labels in Position C8.....	22
3.3.3.2. Syntheseüberlegungen für A <sub>2A</sub> -AR-Antagonisten .....	24
3.3.4. Zusammenfassung .....	24
3.3.4.1. Intermolekulare Kupplungen (allgemein) .....	25
3.3.4.2. Stille-Kupplung .....	26
3.3.4.3. Negishi-Kupplung .....	27
3.3.4.4. Heck-Reaktion.....	27
3.3.4.5. Kupfer-katalysierte Kupplung.....	29
3.3.4.6. Radikalische Umsetzungen .....	30
3.3.5. Suzuki-Kupplung.....	30
3.3.5.1. Reihenfolge der Reaktivität von Heteroaromathalogeniden .....	33
3.3.5.2. Einschub: Nicht-aktivierte Chloraryle.....	33
3.3.5.3. Beteiligung von sp <sup>3</sup> -Kohlenstoff in der C-C-Bindungsbildung durch Kreuzkupplung .....	34
3.3.5.4. Mögliche Nebenreaktionen bei Einsatz der geplanten Aminoboronsäuren .....	37
3.3.5.5. Besonderheiten und Einschränkungen bei der Suzuki-Kupplung.....	39
3.3.5.5.1. Labile, aromatische Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen.....	39
3.3.5.5.2. Umsetzung im wässrigen Medium.....	43
3.3.5.5.3. Katalysator-Einschränkungen .....	44
3.3.5.6. Beispiele zur Erarbeitung der Reaktionsbedingungen für die Suzuki- Kupplung am Xanthingerüst.....	45
3.3.6. Boronsäure-Darstellung.....	50
3.3.6.1. Xanthinylboronsäure .....	50
3.3.6.2. sp <sup>3</sup> -Kohlenstoff-Bor-Nucleophile.....	51
3.3.6.3. sp <sup>2</sup> -Kohlenstoff-Nucleophile.....	52
3.3.6.4. sp-Kohlenstoff-Nucleophile .....	53

## **4. ERGEBNISSE.....54**

### **4.1. PROJEKT 1: MSX-2-AMINOSÄURE-PRODRUG XaValHCl..... 54**

4.1.1. Optimierung der Nachsynthese von MSX-2 .....	54
4.1.1.1. Erste Synthesestufe zum 3-Propargyl-6-aminouracil.....	54
4.1.1.2. Zweite Synthesestufe zum 5-Nitrosouracil .....	54
4.1.1.3. Dritte Synthesestufe zum 5,6-Diamin .....	54
4.1.1.4. Fünfte Synthesestufe zum Alkohol .....	55
4.1.2. Trimethylsilyl-Gruppen-Abspaltung von XaMe-OSiMe <sub>3</sub> zu MSX-2.....	55
4.1.2.1. Abspaltung mit Tetrabutylammoniumiodid und Natriumfluorid.....	56
4.1.2.2. Abspaltung mit Benzyltrimethylammoniumhydroxid.....	56
4.1.2.3. Zusammenfassung .....	56
4.1.3. Synthese des MSX-2-Aminosäure-Prodrugs XaValHCl .....	57
4.1.3.1. Veresterung von MSX-2 zu XaValBOC .....	58
4.1.3.1.1. Erfolgreicher Versuch zur Darstellung des L-Valin-Anhydrids.....	58
4.1.3.1.2. Variante zur Darstellung des L-Valin-Anhydrids .....	58
4.1.3.1.3. Zusammenfassung.....	59
4.1.3.2. Abspaltung der BOC-Schutzgruppe von XaValBOC .....	59
4.1.3.3. Darstellung des Hydrochloridsalzes XaValHCl.....	59
4.1.3.4. Einschub: Nebenprodukt von XaValBOC: Cyclobutan-XaValBOC .....	59
4.1.3.5. Stabilität und enzymatische Abspaltung der Aminosäure von XaValHCl.....	62
4.1.3.6. Zusammenfassung .....	67

### **4.2. PROJEKT 2: SUZUKI-KUPPLUNGEN AN XANTHIN-DERIVATEN..... 68**

4.2.1. Nicht erfolgreiche Kupplungsversuche unter Suzuki-Standard-Bedingungen.....	68
4.2.1.1. Kupplungsversuche in Toluol.....	68
4.2.1.2. Zusammenfassung .....	68
4.2.2.1. Kupplungsversuch in Dimethoxyethan .....	68
4.2.2.2. Zusammenfassung .....	69



4.2.2. Versuchsreihe in Dimethylformamid .....	69
4.2.2.1. Kupplungen mit Phenylboronsäure .....	69
4.2.2.2. Kupplungen mit ( <i>E</i> )-Styrylboronsäure .....	71
4.2.2.3. Kupplungen mit Biphenyl-4-ylboronsäure.....	72
4.2.2.4. Zusammenfassung .....	72
4.2.2.5. Übersicht : Suzuki-Kupplungen an den Xanthin-Derivaten und Darstellung der Edukte.....	74
4.2.3. Abspaltung der Schutzgruppe von 7-Benzyl-8-phenyltheophyllin .....	75
4.2.4. Fotoaffinitätslabeling.....	75
4.2.5. $sp^3$ -Kohlenstoff-Bor-Nucleophile.....	76
4.2.6. „Inverse Suzuki-Kupplung“ .....	76
<b><u>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</u></b>	<b>78</b>
<b>5.1. PROJEKT 1: MSX-2-AMINOSÄURE-PRODRUG XaValHCl .....</b>	<b>78</b>
5.1.1. Synthese von MSX-2.....	78
5.1.2. MSX-2-Aminosäure-Prodrug XaValHCl.....	78
5.1.3. Nebenprodukt: Cyclobutan-XaValBOC.....	79
<b>5.2. PROJEKT 2: SUZUKI-KREUZKUPPLUNG IN C8-POSITION AN XANTHIN-DERIVATEN.....</b>	<b>79</b>
5.2.1. Literaturunbekannte Suzuki-Kupplungen an Xanthin-Derivaten.....	79
5.2.2. Abspaltung der N7-Benzylschutzgruppe.....	79
5.2.3. Geplantes Fotoaffinitätslabeling an Xanthin-Derivaten.....	80
5.2.4. $sp^3$ -Kohlenstoff-Bor-Nucleophil .....	80
5.2.5. „Inverse Suzuki-Kupplung“ .....	80
<b><u>6. EXPERIMENTELLER TEIL.....</u></b>	<b>82</b>
<b>6.1. ALLGEMEINES.....</b>	<b>82</b>
6.1.1. Geräte .....	82

6.1.2. Chemikalien.....	82
<b>6.2. PROJEKT 1: MSX-2-L-VALINESTER XAVALHCL.....</b>	<b>84</b>
6.2.1. Synthese der literaturbekannten Substanz MSX-2.....	84
6.2.1.1. 6-Amino-3-propargyluracil .....	85
6.2.1.2. 6-Amino-5-nitroso-3-propargyluracil.....	86
6.2.1.3. 5,6-Diamino-3-propargyluracil .....	87
6.2.1.4. <i>N</i> -[6-Amino-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid.....	88
6.2.1.5. <i>N</i> -[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid.....	89
6.2.1.6. 3-(3-Hydroxypropyl)-8-[( <i>E</i> )-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-1-propargylxanthin (XaH).....	90
6.2.1.7. 3-(3-Hydroxypropyl)-8-[( <i>E</i> )-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-1-propargylxanthin (MSX-2) .....	91
6.2.2. Ringschluss von <i>N</i> -[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid zu 3-(3-Hydroxypropyl)-8-[( <i>E</i> )-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-1-propargylxanthin (MSX-2) in HMDS .....	92
6.2.2.1. Ringschluss von <i>N</i> -[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid zu 3-(3-Hydroxypropyl)-8-[( <i>E</i> )-2-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-1-propargylxanthin (XaH) und 8-[( <i>E</i> )-2-(3-Methoxyphenyl)ethenyl]-3-[3-(trimethylsilanyloxy)propyl]-1-propargylxanthin (XaH-OSiMe <sub>3</sub> ) in HMDS .....	93
6.2.2.2. Methylierung des Gemisches aus 3-(3-Hydroxypropyl)-8-[( <i>E</i> )-2-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-1-propargylxanthin (XaH) und 8-[( <i>E</i> )-2-(3-Methoxyphenyl)ethenyl]-3-[3-(trimethylsilanyloxy)propyl]-1-propargylxanthin (XaH-OSiMe <sub>3</sub> ) zu 3-(3-Hydroxypropyl)-8-[( <i>E</i> )-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-1-propargylxanthin (MSX-2) und 8-[( <i>E</i> )-2-(3-Methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-3-[3-(trimethylsilanyloxy)propyl]-1-propargylxanthin (XaMe-OSiMe <sub>3</sub> ) .....	94
6.2.2.3. Abspaltung der Trimethylsilanoxy-Gruppe von 8-[( <i>E</i> )-2-(3-Methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-3-[3-(trimethylsilanyloxy)propyl]-1-propargylxanthin	

(XaMe-OSiMe <sub>3</sub> ) zu 3-(3-Hydroxypropyl)-8-[(E)-(3-methoxyphenyl)ethenyl]- 7-methyl-1-propargylxanthin (MSX-2).....	95
6.2.2.3.1. Variante 1 .....	95
6.2.2.3.2. Variante 2 .....	95
6.2.2.3.3. Zusammenfassung.....	96
6.2.3. Synthese des L-Valinesters von MSX-2 .....	97
6.2.3.1. Versuche zur Darstellung des Aminosäureanhydrids.....	97
6.2.3.1.1. Variante 1 .....	97
6.2.3.1.2. Variante 2 .....	97
6.2.3.2. [N-tert-Butoxycarbonyl-L-valin]-3-{8-[(E)-2-(3-methoxyphenyl)ethenyl]}-7- methyl-1-propargylxanthin-3-yl}propylester (XaValBOC).....	98
6.2.3.2.1. Variante 1 .....	98
6.2.3.2.2. Variante 2 .....	98
6.2.3.3. L-Valin-3-{8-[(E)-2-(3-methoxyphenyl)ethenyl]}-7-methyl-1-propargyl- xanthin-3-yl}propylester (XaVal) .....	100
6.2.3.4. L-Valin-3-{8-[(E)-2-(3-Methoxyphenyl)ethenyl]}-7-methyl-1-propargyl- xanthin-3-yl}propylester-Hydrochlorid (XaVal-HCl) .....	101
6.2.3.5. Bestimmung der Wasserlöslichkeit von XaValHCl mittels UV-Messung.....	102
6.2.4. Kapillarelektrophoretische Untersuchung an XaValHCl .....	104
6.2.4.1. Stabilitätsuntersuchungen.....	104
6.2.4.2. Enzymversuche.....	105
6.2.5. Nebenprodukt: Cyclobutan-XaValBOC.....	106
<b>6.3. DARSTELLUNG DER EDUKTE FÜR DIE SUZUKI-KUPPLUNGEN.....</b>	<b>108</b>
6.3.1. Darstellung der literaturbekannten 8-Halogentheophyllin-Derivate .....	108
6.3.1.1. Darstellung der 8-Bromtheophyllin-Derivate.....	108
6.3.1.1.1. 8-Brom-7-methyltheophyllin .....	108
6.3.1.1.2. 7-Benzyl-8-bromtheophyllin.....	109
6.3.1.2. Darstellung der 8-Chlortheophyllin-Derivate.....	110
6.3.1.2.1. 8-Chlor-7-methyltheophyllin .....	110
6.3.1.2.2. 7-Benzyl-8-chlortheophyllin.....	111
6.3.2. Darstellung der Boronsäuren .....	111
6.3.2.1. 2-[(E)-Styryl]-benzo[1,3,2]dioxaborol [(E)-Styrylboronsäurecatecholester] ...	111
6.3.2.2. (E)-Styrylboronsäure [Dihydroxy-(E)-styrylboran] .....	112

6.3.2.3.	4-Biphenylboronsäure .....	113
6.3.2.4.	7-Benzyltheophyllin-8-yl-boronsäure .....	114
6.3.2.5.	Versuch zur Darstellung von Cyclohexylboronsäure.....	115
<b>6.4.</b>	<b>SUZUKI-KUPPLUNGEN .....</b>	<b>116</b>
6.4.1.	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplungsreaktionen.....	116
6.4.1.1.	Standard-Vorschrift .....	116
6.4.1.2.	Vorschrift A .....	116
6.4.1.3.	Vorschrift <i>B1</i> .....	117
6.4.1.4.	Vorschrift <i>B2</i> .....	117
6.4.2.	Katalysatorrest-Reaktion .....	117
6.4.3.	Suzuki-Kupplungen mit Phenylboronsäure.....	119
6.4.3.1.	8-Phenyltheophyllin .....	119
6.4.3.2.	8-Phenylcoffein .....	120
6.4.3.3.	7-Benzyl-8-phenyltheophyllin.....	121
6.4.4.	Suzuki-Kupplungen mit ( <i>E</i> )-Styrylboronsäure .....	122
6.4.4.1.	8-( <i>E</i> )-Styryltheophyllin .....	122
6.4.4.2.	7-Methyl-8-( <i>E</i> )-styryltheophyllin.....	123
6.4.4.3.	7-Benzyl-8-( <i>E</i> )-styryltheophyllin .....	124
6.4.5.	Suzuki-Kupplungen mit 4-Biphenylboronsäure.....	125
6.4.5.1.	8-(Biphenyl-4-yl)theophyllin .....	125
6.4.5.2.	Isoliertes Nebenprodukt: 4-Phenylphenol .....	126
6.4.5.3.	8-(Biphenyl-4-yl)coffein .....	126
6.4.5.4.	7-Benzyl-8-(biphenyl-4-yl)theophyllin .....	128
6.4.5.5.	<sup>13</sup> C-NMR-Daten der Kupplungsprodukte.....	129
6.4.6.	Nicht erfolgreiche Umsetzung nach <i>Suzuki</i> .....	130
6.4.6.1.	Versuche zur Darstellung von 8-Phenyltheophyllin.....	130
6.4.6.2.	Versuch zur Darstellung von 7-Benzyl-8-phenyltheophyllin.....	131

6.4.6.3. Optimierungsversuch zur Darstellung von 8-(Biphenyl-4-yl)-theophyllin.....	131
6.4.6.4. Optimierungsversuch zur Darstellung von 8-Phenyltheophyllin .....	132
6.4.7. Abspaltung der Benzylschutzgruppe von 7-Benzyl-8-phenyltheophyllin .....	133
<b><u>7. LITERATURVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>134</u></b>
<b><u>8. PUBLIKATIONSVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>156</u></b>
A. Artikel .....	156
B. Poster.....	156
<b><u>9. DANKSAGUNG.....</u></b>	<b><u>157</u></b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
abs	absolutiert
AR	Adenosinrezeptor
arom	aromatisch
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
<i>t</i> -BDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Bn	Benzyl
BOC	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -Butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
ca	zirka
CE	Kapillarelektrophorese
CGS 21680	2-[[[ <i>p</i> -(Carboxyethyl)phenyl]ethyl]amino]-5'- <i>N</i> -ethylcarboxamido-adenosin
CHA	N <sup>6</sup> -Cyclohexyladenosin
CPA	N <sup>6</sup> -Cyclopentyladenosin
CRH	corticotropin releasing hormone
d	Tag
dba	<i>trans,trans</i> -Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	Dichlorethan
DMAP	Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EC <sub>50</sub>	halbmaximale effektive Konzentration bestimmt im funktionellen Assay
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
EE	Essigsäureethylester
eq	Äquivalent
gp	guinea pig (Meerschweinchen)
HMDS	Hexamethyldisilazan

h	Stunde
hu	human / menschlich
i	iso
IC <sub>50</sub>	halbmaximale Hemmkonzentration
Lit	Literatur
min	Minute
mp	Schmelzpunkt
n	Anzahl der durchgeführten Versuche
n.d.	keine Daten verfügbar
NECA	5'- <i>N</i> -Ethylcarboxamidoadenosin
NP	Nebenprodukt
OTf	Trifluormethylsulfonyl (Triflat)
PBS	Phenylboronsäure
PCR	polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PIA	N <sup>6</sup> -Phenylisopropyladenosin
r	Ratte
RNA	Ribonucleinsäure
RT	Raumtemperatur
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SEM	standard error of the mean (Standardfehler des Mittelwertes)
Tab	Tabelle
<i>tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
u	Unit (Einheit)
ZNS	Zentralnervensystem

### **Erläuterungen von Trivial- oder laborinternen Substanznamen**

Acrylsäure	Propensäure
Biphenyl-4-yl-	
boronsäure	Dihydroxy-4-(phenyl)phenylboran
Coffein	1,3,7-Trimethylxanthin

MSX-2	3-(3-Hydroxypropyl)-8-[( <i>E</i> )-2-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-1-propargylxanthin
Phenylboronsäure	Dihydroxyphenylboran
4-Phenylphenol	Biphenyl-4-ol (4-Phenylphenol)
Propargyl	2-Propinyl
Pyridazin	1,2-Diazabenzol
Pyrimidin	1,3-Diazabenzol
Pyrazin	1,4-Diazabenzol
Theophyllin	1,3-Dimethylxanthin
XaH	3-(3-Hydroxypropyl)-8-[( <i>E</i> )-2-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-1-propargylxanthin
XaH-OSiMe <sub>3</sub>	8-[( <i>E</i> )-2-(3-Methoxyphenyl)ethenyl]-3-[(3-trimethylsilanyloxy)propyl]-1-propargylxanthin
XaMe-OSiMe <sub>3</sub>	8-[( <i>E</i> )-2-(3-Methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-3-[(3-trimethylsilanyloxy)propyl]-1-propargylxanthin
Xanthin	3,7-Dihydropurin-2,6-dion
XaVal	L-Valin-3-{8-[( <i>E</i> )-2-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-1-propargylxanthin-3-yl}propylester
XaValBOC	[ <i>N-tert</i> -Butoxycarbonyl-L-valin]-3-{8-[( <i>E</i> )-2-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-1-propargylxanthin-3-yl}propylester
XaValHCl	L-Valin-3-{8-[( <i>E</i> )-2-(3-Methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-1-propargylxanthin-3-yl}propylester-Hydrochlorid



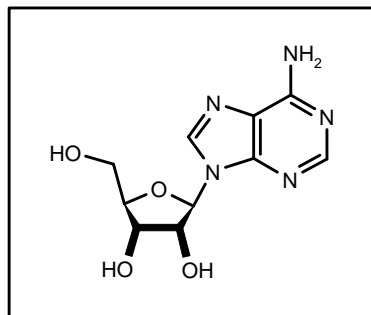


# 1. Einleitung

## 1.1. Adenosin-Rezeptoren

Transmembranale Rezeptoren sind allgemein gesprochen Proteine, die sich in den Zellmembranen befinden und einen Informationsaustausch von außen in die Zellen hinein ermöglichen. Es gibt eine große Anzahl solcher Rezeptoren mit zum Teil sehr speziellen Funktionen. Der Informationsaustausch erfolgt durch Liganden, die sich auf der Rezeptoraußenseite anlagern und dadurch eine Konformationsänderung bewirken, die weitere Folgeschritte im Inneren der Zelle auslöst. Man kann die Liganden vereinfacht formuliert in Agonisten und Antagonisten einteilen, wobei die Agonisten eine Zellreaktion auslösen, die Antagonisten dagegen den Rezeptor zwar belegen, aber keinerlei Reaktion in Gang setzen.<sup>[1,2]</sup>

Unser Arbeitskreis beschäftigt sich intensiv mit den Purin- und Pyrimidin-Rezeptoren. Der Grundstein zur Erforschung dieser Rezeptorfamilie wurde gelegt, als 1929 *Drury* und *Szent-Györgyi* beobachteten, dass Adenosin und Adeninnukleotide kardiovaskuläre Effekte bei Hunden auslösen.<sup>[3]</sup>



**Abb. 1:** Adenosin

Sie wird weiter in die zwei Familien P1 (Purin-P1- / Nucleosid- oder Adenosin-Rezeptoren) und P2 (Purin- und Pyrimidin-P2- / Nucleotid-Rezeptoren) untergliedert. Auf die P2-Gruppe wird an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Der physiologische Agonist für die P1-Familie ist das Adenosin (siehe Abb. 1).<sup>[4,5]</sup>

Die Purin-Rezeptoren gehören zur Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren, deren Struktur aus sieben transmembranalen Helices besteht.

**Tabelle 1:** Unterteilung der P1-Rezeptorfamilie in ihre Subtypen A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> und A<sub>3</sub>

	P1-Rezeptorfamilie <sup>[6,7]</sup>			
	A <sub>1</sub>	A <sub>2A</sub>	A <sub>2B</sub>	A <sub>3</sub>
Affinität (bzgl. Adenosin)	hoch		niedrig	
	EC <sub>50</sub> -Werte: nM		EC <sub>50</sub> -Werte: µM	
Adenylat-Cyclase-Beeinflussung	inhibierend	aktivierend	aktivierend	inhibierend
Phospholipase C-Beeinflussung	aktivierend	-	aktivierend	aktivierend
K <sup>+</sup> -Ionenkanal	aktivierend	-	-	-
Ca <sup>2+</sup> -Ionenkanal	inhibierend	-	-	-

Die pharmakologische Unterscheidung der Subtypen beruht auf der unterschiedlichen Reihenfolge (*rank order of potency*) der Affinität der Agonisten und Antagonisten, sowie auch auf der Art des second messengers, an den der Rezeptor gekoppelt ist (siehe Tab. 1). Es gibt aktivierende und inhibierende G-Protein-Untereinheiten auf der Rezeptor-Innenseite.<sup>[5,7,8]</sup> A<sub>1</sub> und A<sub>2A</sub> sind „hochaffine“ Rezeptoren mit EC<sub>50</sub>-Werten für Adenosin im nanomolaren Bereich, im Gegensatz zu nativen A<sub>2B</sub>- und A<sub>3</sub>-Rezeptoren, an denen die EC<sub>50</sub>-Werte für Adenosin im mikromolaren Bereich liegen. An letzteren besitzt Adenosin in funktionellen Assays an nativen Geweben in der Regel etwa um den Faktor 100 höhere EC<sub>50</sub>-Werte als an den hochaffinen Rezeptoren.

An A<sub>1</sub>-Rezeptoren liegt der EC<sub>50</sub>-Wert für Adenosin bei 73 nM, an A<sub>2A</sub>-Rezeptoren bei 150 nM, an A<sub>2B</sub>-Rezeptoren bei 5.1 µM und an A<sub>3</sub>-Rezeptoren bei 6.5 µM (Untersuchungen an Rattengewebe).<sup>[5]</sup> A<sub>2A</sub>- und A<sub>2B</sub>-Aktivierung erhöhen, A<sub>1</sub>- und A<sub>3</sub>-Stimulation dagegen erniedrigen die Adenylat-Cyclase-Aktivität, was durch Messen der cAMP-Konzentration ermittelt werden kann.<sup>[8,9]</sup>

Allerdings ist die Situation in artifiziellen Systemen mit hoher Rezeptorexpression eine andere: so zeigt der A<sub>3</sub>-Rezeptor einen EC<sub>50</sub>-Wert für Adenosin von 250 nM (humane, rekombinante Rezeptoren), wenn der Rezeptor in hoher Dichte exprimiert wird.<sup>[10]</sup>

Die hochaffinen Rezeptoren A<sub>1</sub> und A<sub>2A</sub> sind bei den vorherrschenden Konzentrationen im Organismus ständig von endogenen Agonisten besetzt, zumindest in Geweben mit hoher

Rezeptordichte. Deshalb lösen Antagonisten hier einen physiologischen Effekt aus. Alle vier Subtypen konnten geklont werden, ihre Aminosäure-Sequenzen sind bekannt, ihre Existenz ist somit „abgesichert“.<sup>[7,11]</sup><sup>1</sup>

Diese Arbeit konzentriert sich auf die Antagonisten der Subtypen A<sub>1</sub> und A<sub>2A</sub> und davon auf diejenigen mit einem Xanthin-Grundgerüst.<sup>2</sup>

### 1.1.1. Bekannte Adenosinrezeptor-Antagonisten

Gute AR-Antagonisten sind bereits strukturell einfach aufgebaute 1,3-Dialkylxanthine wie z.B. die aus Kaffee und Tee sehr bekannten Alkaloide Coffein und Theophyllin; jedoch sind diese nahezu unselektiv.<sup>[13,14]</sup>

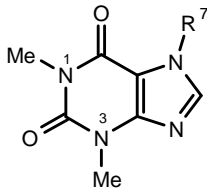
	Coffein, R <sup>7</sup> = Me,	Theophyllin, R <sup>7</sup> = H	
	A <sub>1</sub>	44900	6770
	A <sub>2A</sub>	23400	1710
	A <sub>2B</sub>	13980	7900
	A <sub>3</sub>	13300	86400

Abb. 2: K<sub>i</sub>-Werte von Coffein und Theophyllin (nM, hu)<sup>[7,15]</sup>

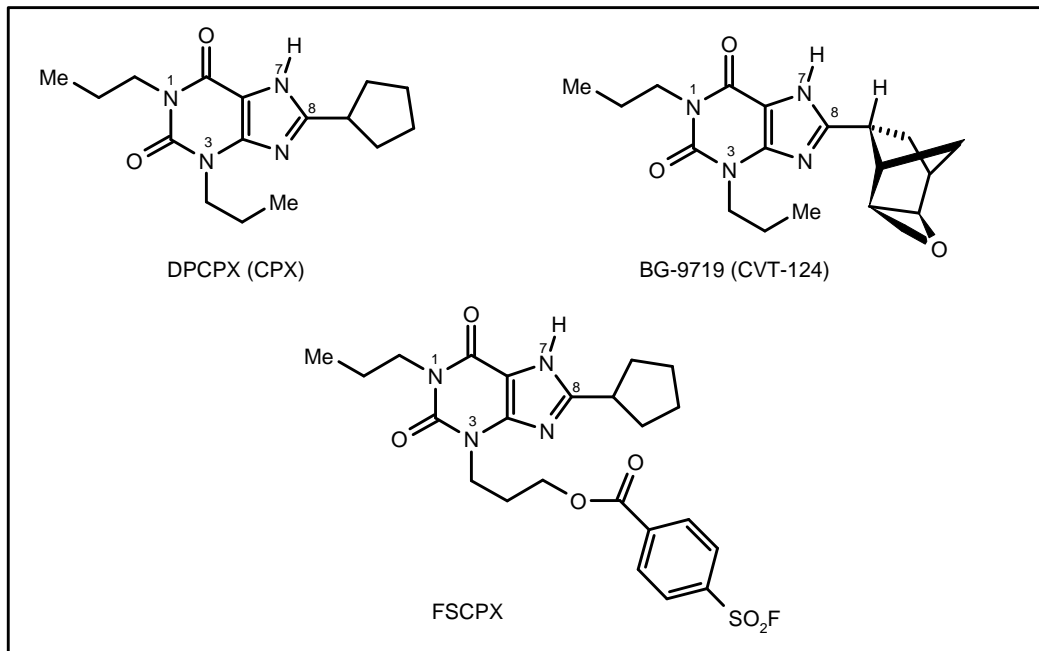
#### 1.1.1.1. A<sub>1</sub>-Antagonisten mit Xanthinstruktur

An A<sub>1</sub>-Rezeptoren fungieren das DPCPX und das BG-9719 als selektive und affine Antagonisten (siehe Abb. 3). DPCPX ist der Standard-Antagonist für A<sub>1</sub>-Rezeptorstudien.<sup>[8]</sup>

Das FSCPX ist ein irreversibel bindender A<sub>1</sub>-Antagonist.<sup>[6,16]</sup>

<sup>1</sup> Weitere Subtypen A<sub>1A</sub>, A<sub>1B</sub> und A<sub>4</sub> wurden postuliert, ihre Existenz konnte bisher nicht bewiesen werden.

<sup>2</sup> Agonisten siehe Lit.[12]

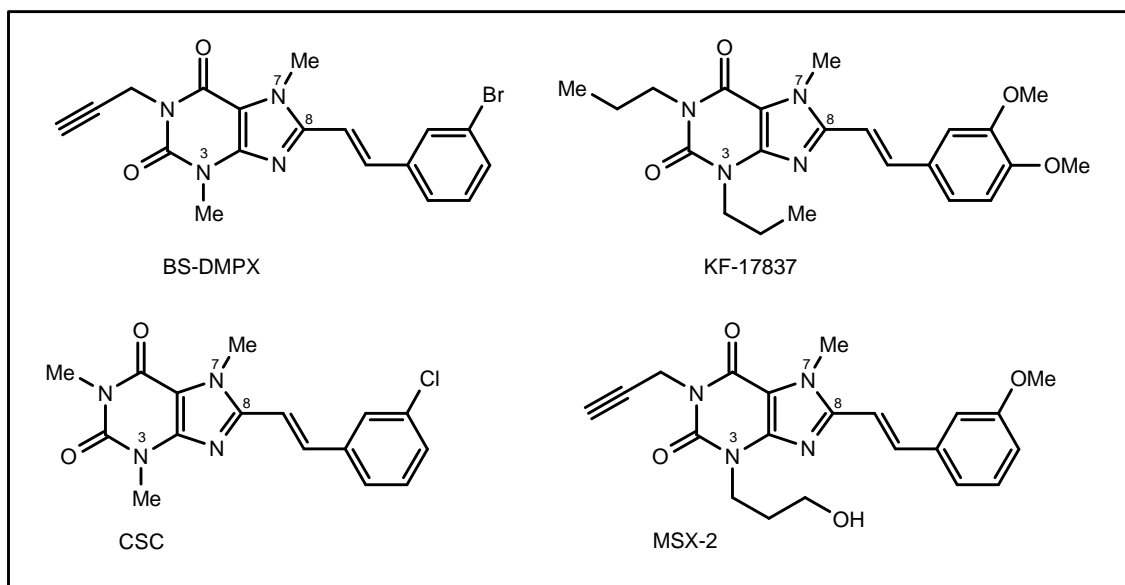


$K_i$ -Werte (nM, hu)	DPCPX <sup>[4]</sup>	BG-9719 <sup>[4]</sup>	FSCPX <sup>[16]</sup>
$A_1$	3.0	0.5	11.8 (IC <sub>50</sub> )
$A_{2A}$	129	1000	1200
$A_{2B}$	51	200	-
$A_3$	3960	4000	-

**Abb. 3:** Xanthinderivate mit  $A_1$ -antagonistischer Wirkung:<sup>[6]</sup> DPCPX, BG-9719 und FSCPX (irreversibel)

### 1.1.1.2. $A_{2A}$ -Antagonisten mit Xanthinstruktur

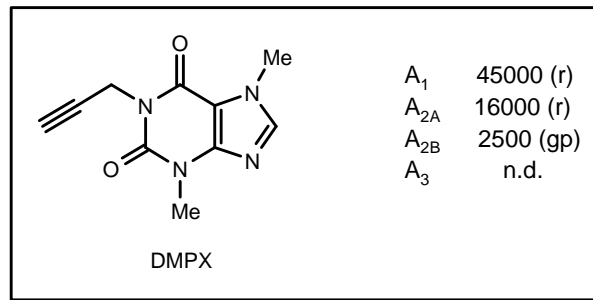
Zu den selektivsten Antagonisten an  $A_{2A}$ -Rezeptoren zählen das BS-DMPX, KF-17837, CSC und das MSX-2,<sup>[17-19]</sup> um nur einige wichtige zu nennen (siehe Abb. 4).<sup>[20]</sup>



$K_i$ -Werte (nM)	BS-DMPX <sup>[20,21]</sup>	KF-17837 <sup>[20,22]</sup>	CSC <sup>[20,23,24]</sup>	MSX-2 <sup>[18,20]</sup>
A <sub>1</sub>	1200 (r)	390 (r)	28000 (r)	2500 (hu)
A <sub>2A</sub>	8.2 (r)	7.9 (r)	54 (r)	5 (hu)
A <sub>2B</sub>	>10000 (hu)	1500 (hu)	8200 (r)	>10000 (hu)
A <sub>3</sub>	>10000 (hu)	300 (hu)	>10000 (r)	>10000 (hu)

**Abb. 4:** Xanthinderivate mit A<sub>2A</sub>-antagonistischer Wirkung: BS-DMPX, KF-17837, CSC, MSX-2

Das KF-17837 zählt zu den ersten hochaffinen A<sub>2A</sub>-Antagonisten,<sup>[20,25]</sup> ist jedoch nicht besonders selektiv bezüglich A<sub>1</sub>- und A<sub>2A</sub>-Rezeptoren (Selektivität A<sub>1</sub>/A<sub>2A</sub> = 19 (r / r)<sup>[8,23]</sup> bzw. 190 (gp / r)<sup>[25]</sup>). Die Unterschiede resultieren aus der Anwendung verschiedener Testsysteme. Im ersten Fall wurden beide K<sub>i</sub>-Werte an Rattengewebe bestimmt. Als Agonist wurde am A<sub>1</sub>-Rezeptor [<sup>3</sup>H]PIA und am A<sub>2A</sub>-Rezeptor [<sup>3</sup>H]CGS 21680 verwendet. Im zweiten Fall wurde der K<sub>i</sub>-Wert am A<sub>1</sub>-Rezeptor mit [<sup>3</sup>H]CHA als Agonist an Meerschweinchen-Gewebe und der K<sub>i</sub>-Wert des A<sub>2A</sub>-Rezeptors mit [<sup>3</sup>H]NECA in Anwesenheit des A<sub>1</sub>-Liganden CPA als Agonisten an Ratten-Gewebe ermittelt.<sup>[23,25]</sup>

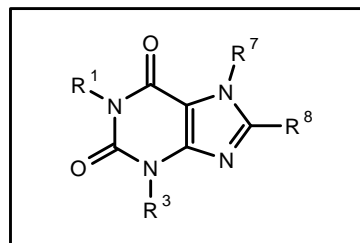


**Abb. 5:** Struktur und  $K_i$ -Werte von DMPX (nM)

DMPX wurde früher häufig als „ $A_{2A}$ -selektiver“ Antagonist verwendet, ist aber affiner zum  $A_{2B}$ -Rezeptor (siehe Abb. 5).<sup>[20]</sup>

Betrachtet man nun die räumlichen Verhältnisse an den Xanthingerüsten der Antagonisten und untersucht Struktur-Wirkungsbeziehungen, so erkennt man, welche Substituenten eine hohe Affinität und Selektivität bewirken (siehe Tab. 2).<sup>3</sup>

**Tabelle 2:** Überblick über verschiedene Substituenten, die sich günstig auf die Affinität und Selektivität von  $A_1$ - und  $A_{2A}$ -Antagonisten auswirken<sup>[4,8,9,12,21,27]</sup>



	$R^1$	$R^3$	$R^7$	$R^8$
$A_1$	<i>n</i> -Propyl, unpolar	sterisch anspruchsvoll, hydrophil	H	Cyclopentyl > -hexyl, <sup>[28]</sup> endo-Norbornyl, 3-Noradamantyl, Phenyl <sup>[11]</sup>
$A_{2A}$	Propargyl	Methyl, Hydroxypropyl, nicht zu voluminös	Me	<i>meta</i> -substituiertes ( <i>E</i> )-Styryl

Charakteristische Substituenten für  $A_1$ -Antagonisten sind an N7 ein Wasserstoffatom und an C8 ein Cycloalkylrest oder ein sterisch anspruchsvoller Bicyclus (Phenyl ist auch möglich<sup>[11]</sup>), wobei Cyclopentyl eine höhere Affinität bewirkt als Cyclohexyl.<sup>[28]</sup> An N1 und N3 zeigen *n*-

<sup>3</sup> Struktur-Wirkungsbeziehungen am  $A_3$ , siehe Lit. [26]

Propylketten günstige Eigenschaften.<sup>[29]</sup> Kürzere Alkylsubstituenten wie Ethyl oder Methyl führen z.B. bei den 1,3-Dialkylxanthinen zu geringeren Affinitäten und zu einer Reduzierung der Selektivität. Die Einführung von Cyclopentyl in die C8-Position von Theophyllin bewirkt eine drastische Erhöhung der Affinitäten an A<sub>1</sub> und A<sub>2A</sub>, aber auch der Selektivität zu A<sub>1</sub>-Rezeptoren.<sup>[30]</sup> In der 3-Position werden auch größere Substituenten gut toleriert, wie das Beispiel FSCPX illustriert (siehe Abb. 3).

Für eine gute A<sub>2A</sub>-Selektivität dagegen ist unbedingt ein Alkylrest, wie Methyl, an der Position N7 notwendig, kombiniert mit einer (*E*)-Styrylgruppe in 8-Position, die einen *meta*-ständigen Substituent aufweist. Die Alkylgruppe an N7 erhöht im allgemeinen die Affinität gegenüber A<sub>2A</sub> und senkt sie gleichzeitig gegenüber A<sub>1</sub>, da das A<sub>1</sub>-Rezeptorprotein am Xanthin-Liganden an dieser Stelle einen Wasserstoffbrücken-Donor bevorzugt.<sup>[6,21]</sup> Hochaffine A<sub>2A</sub>-Antagonisten besitzen generell eine N7-Alkyleinheit, meist ist es N7-Methyl (siehe Abb. 4). Das Einbringen einer 8-(*E*)-Styrylgruppe erhöht weiter die Affinität für A<sub>2A</sub> und erniedrigt gleichzeitig die Affinität zu A<sub>1</sub>, so dass diese Xanthin-Derivate auch über sehr gute Selektivitäten verfügen (vgl. MSX-2 in Abb. 4). Ein *meta*-ständiger Rest in der Styrylgruppe wirkt sich positiv aus. Geeignete Reste für N1 und N3 sind ebenfalls länger-kettige Alkylreste, wie *n*-Propyl, wobei Propargyl an N1 für bessere Affinität bzw. Selektivität sorgt als Propyl. An N3 ist auch ein kurz-kettiger Rest wie Methyl günstiger für hohe Selektivität. Zu voluminöse Reste an N3 werden vom A<sub>2A</sub>-Rezeptor nicht toleriert.<sup>[8,23,24]</sup>



### 1.1.2. Vorkommen der Rezeptorsubtypen A<sub>1</sub> und A<sub>2A</sub> im menschlichen Organismus

Während der A<sub>1</sub>-Rezeptor in hoher Konzentration im gesamten ZNS weit verbreitet ist, kommt der A<sub>2A</sub>-Rezeptor nur regional begrenzt im Gehirn vor.<sup>[7,12,20]</sup>

**Tabelle 3:** Verteilung der A<sub>1</sub>- und A<sub>2A</sub>-Rezeptoren im menschlichen Organismus

Vorkommen in... :	A <sub>1</sub>	A <sub>2A</sub>
...hoher Konzentration	fast im gesamten Gehirn: Hippocampus, Cortex, Cerebellum, Rückenmark	im Gehirn nur in wenigen Regionen: Striatum ( <i>caudate-putamen</i> ), Nucleus accumbens, Tuberculum olfactorium, Thrombozyten (platelets)
...niedriger Konzentration	Herz, Niere, Lunge...	Leber, Lunge, Herz, Niere...

In geringen Konzentrationen kommen beide Subtypen in den inneren Organen, wie Herz, Niere und Lunge vor.

### 1.1.3. Therapeutisches Potential (Auswahl)

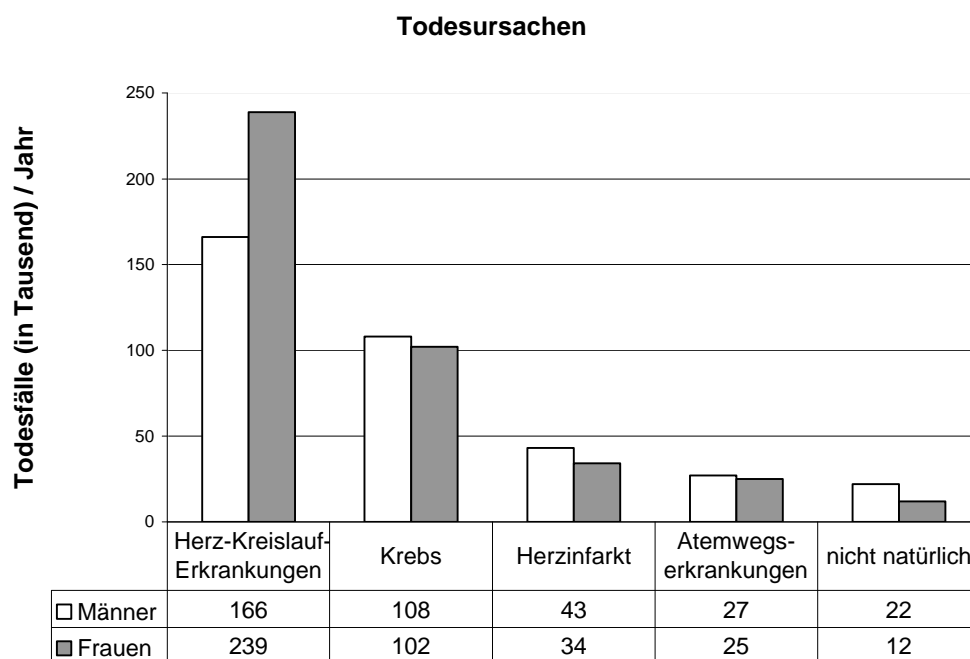
Die A<sub>1</sub>-Antagonisten könnten zukünftig wirksam bei Nierenfunktionsstörungen (diuretische Wirkung), oder zur Behandlung von Demenz, Alzheimer, Depressionen und Asthma eingesetzt werden.<sup>[6,31]</sup>

Die A<sub>2A</sub>-Antagonisten tragen Hoffnungen als künftige Arzneistoffe gegen Morbus Parkinson (z.B. kombiniert mit Dopamin-Agonisten<sup>[32,33]</sup>). Desweiteren wären sie potentiell verabreichbar zur Behandlung bei Schockzuständen, gegen Migräne und Schmerz; sie zeigen neuroprotektive Eigenschaften und aktivieren weiterhin die Thrombozyten-Aggregation.<sup>[20,31]</sup>

Neuere Forschungsaspekte beleuchten den „Informationsaustausch“ zwischen A<sub>2A</sub>- und anderen Rezeptoren. Es konnten Wechselwirkungen mit verschiedenen Rezeptoren beobachtet werden, wovon hier nur die zu den Dopamin-Rezeptoren erwähnt werden sollen.<sup>[6,20]</sup> Unter anderem deshalb sind die A<sub>2A</sub>-Antagonisten für den Einsatz gegen Morbus Parkinson interessant geworden. Die A<sub>2A</sub>-Rezeptoren im Striatum können einen Effekt auf die

dortigen Dopamin  $D_2$ -Rezeptoren ausüben und deren Affinität und Effektivität gegenüber Agonisten beeinflussen.<sup>[34]</sup> Die Gabe von  $A_{2A}$ -Antagonisten bewirkt die Wiederaufhebung einer Katalepsie, die bei Ratten durch die Blockierung von Dopamin  $D_1$ - oder  $D_2$ -Rezeptoren ausgelöst worden ist.<sup>[32,35,36]</sup> Desweiteren ist auch ein synergistischer Effekt zwischen  $A_{2A}$ -Antagonisten und  $D_2$ -Agonisten bekannt.<sup>[20 und dort zitierte Lit.]</sup>

#### 1.1.4. Bedeutung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen



**Abb. 6:** Häufigste Todesursachen in Deutschland im Jahr 1999 (Quelle: Stat. Bundesamt<sup>[37]</sup>)

Die häufigste Todesursache in Deutschland sind Herz- und Kreislauf-Störungen. Die Zahl beläuft sich bei den Männern auf ca. 166.000 und bei den Frauen auf ca. 239.000 pro Jahr. Die  $A_1$ - und  $A_{2A}$ -Antagonisten zeigen auf dem Gebiet der Herz- und Kreislauf-Erkrankungen vielfältige interessante Eigenschaften, weshalb sie hier als eine wichtige potentielle Arzneimittelklasse in Frage kommen.

## 2. Hinleitung zum Thema der Arbeit

Diese Arbeit konzentriert sich auf Antagonisten mit Xanthinstruktur für die AR-Subtypen  $A_1$  und  $A_{2A}$ . Nach intensiven Studien stehen mittlerweile sehr selektive und hochaffine Antagonisten für  $A_1$ -,<sup>[27,38]</sup>  $A_{2A}$ -,<sup>[7]</sup>  $A_3$ -<sup>[15,39]</sup> und in geringerem Maß für  $A_{2B}$ -Rezeptoren<sup>[40]</sup> zur Verfügung. Mit der Kenntnis um die Strukturen potenter Liganden kann nun das Wissen um die Rezeptoreigenschaften erweitert werden, indem man z.B. irreversibel bindende Liganden (siehe z.B. FSCPX in Abb. 3) herstellt und in Ligand-Bindungsversuchen einsetzt. Diese irreversiblen Bindungen könnten z.B. durch Belichten von fotoaffinen Liganden hergestellt werden. Ein selektiver Ligand, der sich in der unmittelbaren Nähe der Bindungsstelle des Rezeptors befindet, wird dort irreversibel an eine Aminosäure des Rezeptorproteins gebunden. Diese Aminosäure kann anschließend detektiert und identifiziert werden.<sup>[41]</sup>

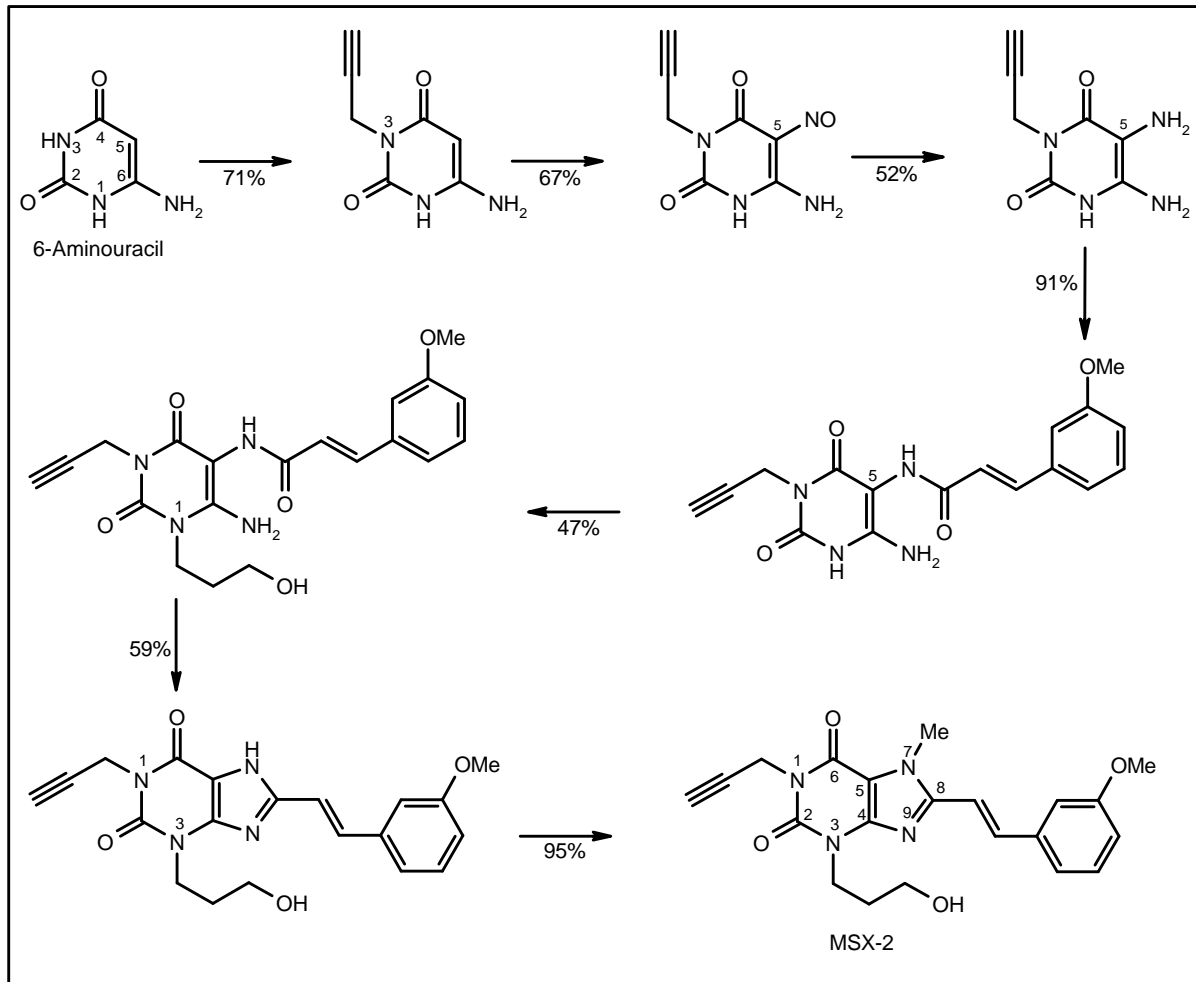
Die Synthese solcher gelabelter bzw. funktionalisierter Liganden, wie z.B. FSCPX, verläuft allerdings linear über mindestens sieben Stufen mit sehr niedrigen Gesamtausbeuten. So beträgt z.B. die Gesamtausbeute von MSX-2 ausgehend von 6-Aminouracil ca. 5.9 % (Syntheseweg siehe Schema 1). Geht man von 20 g 6-Aminouracil (184 mmol) aus, so erhält man rein rechnerisch im Durchschnitt zwar 4.2 g (10.9 mmol) an MSX-2. Oftmals erleidet die Ausbeute aber deutliche Einbußen, wenn der Reaktionsansatz vergrößert werden soll, so dass einige Versuche nur in kleinen Mengen durchgeführt werden können. Die Endmenge an MSX-2 beträgt dann nach 7 Stufen um hundert Milligramm.

Daher wird ein neues Synthesekonzept dringend benötigt, ganz besonders im Hinblick auf funktionalisierte Xanthine, bei denen die lineare Synthese deutlich mehr als sieben Reaktionsschritte benötigen wird.

Ebenso ist es erforderlich die bereits bekannten und pharmakologisch potenten Strukturen – wie z.B. das MSX-2<sup>[19]</sup> – besser wasserlöslich zu machen. Dies wird durch sogenannte Prodrugs erreicht.

Für das MSX-2 ist dieses Konzept als Phosphat-Prodrug MSX-3 bereits verwirklicht (siehe Schema 7). In dieser Arbeit soll nun ein Aminosäureester-Prodrug von MSX-2 dargestellt und seine Eigenschaften sollen untersucht werden. Erstens wird somit die Bandbreite zur Darstellung unterschiedlich substituierter Prodrugs größer, da sich das Phosphat- und Aminosäure-Prodrug-Konzept ergänzen. Zum zweiten können so Nachteile der Phosphate bei

der Synthese und Aufreinigung möglicherweise umgangen werden. Desweiteren sind Phosphate nicht als perorale Prodrugs geeignet, während Aminosäureester-Prodrugs auch peroral bioverfügbar und die Resorptionsrate gegenüber dem lipophilen Ausgangswirkstoff deutlich erhöht sein sollte.



**Schema 1:** Syntheseroute zum tetrasubstituierten Xanthin MSX-2; die bevorzugte Konfiguration an C8 ist cisoid, wie im Bild dargestellt (siehe Lit.<sup>[11,42]</sup>)

### 3. Zielsetzung der Arbeit

#### 3.1. Allgemeiner Überblick

Die vorliegende Arbeit bearbeitet zwei getrennte Projekte.

##### 3.1.1. Projekt 1: MSX-2-Aminosäure-Prodrug XaValHCl

Zum einen ist angestrebt, das MSX-2 in ein gut wasserlösliches Prodrug zu verwandeln, und zwar als Hydrochlorid eines Aminosäureesters.

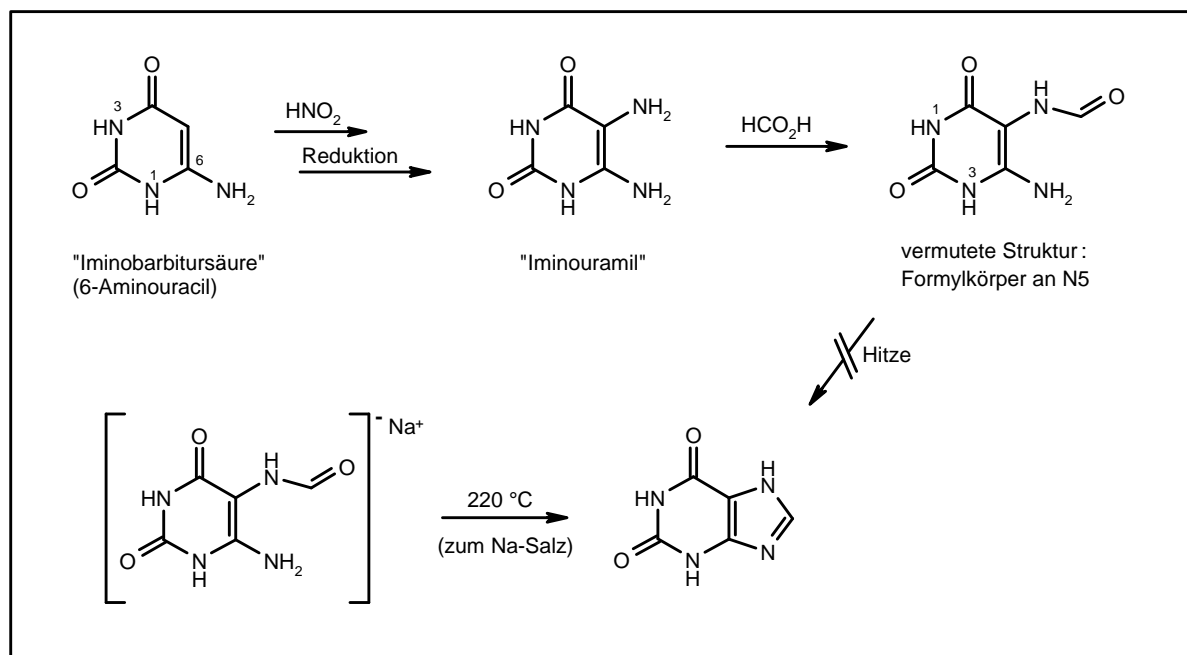
##### 3.1.2. Projekt 2: Suzuki-Kreuzkupplung in C8-Position an Xanthin-Derivaten

Ein weiteres Projekt befasst sich mit der C-C-Bindungsbildung in C8-Position des Xanthingerüsts mittels einer Kreuzkupplungsreaktion nach *Suzuki*. Die Suzuki-Reaktion verläuft generell unter milden Bedingungen, ist einer Vielzahl von Substituenten gegenüber tolerant und die benötigten Boronsäuren haben den Vorteil, dass sie nur wenig luft- und feuchtigkeitsempfindlich und vergleichsweise ungiftig sind. Diese Vorarbeiten sollen den Zugang zu einer neuen konvergenten Synthese eröffnen, die es erlaubt, schneller und in leichter zu variierender Vielfalt funktionalisierte fotoaffine Labels an ein geeignetes Xanthingerüst zu knüpfen, das als A<sub>1</sub>- oder A<sub>2A</sub>-Antagonist eingesetzt werden kann.

#### 3.2. Projekt 1: Aminosäure-Prodrug von MSX-2: XaValHCl

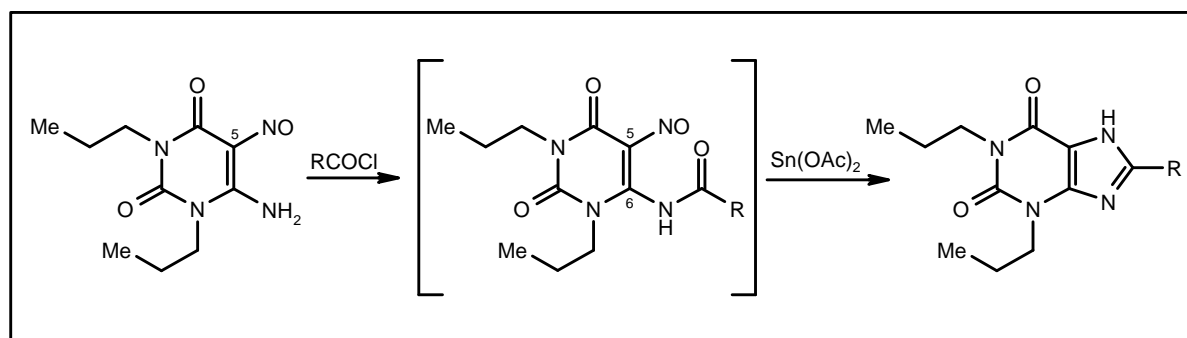
##### 3.2.1. Einleitung

MSX-2 ist ein äußerst selektiver und hochaffiner Antagonist an A<sub>2A</sub>-Rezeptoren, allerdings ist es schlecht wasserlöslich.<sup>[19]</sup> Die Nachsynthese folgt der Grundidee zum Aufbau tetrasubstituierter Xanthine von *W. Traube* aus dem Jahre 1900 (siehe Schema 2).<sup>[43]</sup> Dort wird unter anderem der Ringschluss von 5,6-Diaminouracilen mit Ameisensäure zum unsubstituierten Xanthingerüst beschrieben.



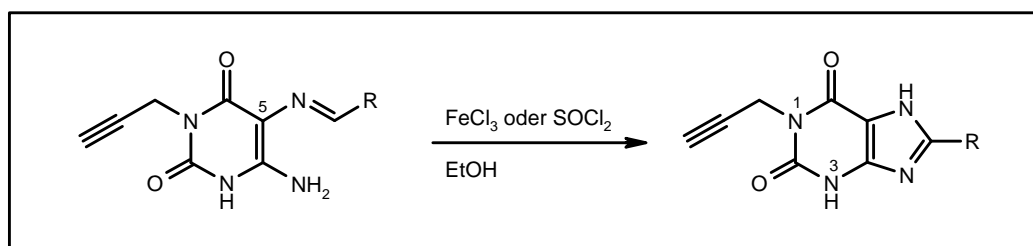
**Schema 2:** Syntheseweg von Xanthin aus Uracil nach *Traube*; der „Formylkörper“ lässt sich als Natriumsalz leicht zum Xanthin-Natriumsalz umsetzen

Die Nachsynthese des MSX-2 erfolgt nach den Literaturvorschriften über sieben Synthesestufen (siehe Schema 1).<sup>[44-46]</sup> Die Gesamtausbeute beträgt theoretisch etwa 5,9 %. Es gibt auch einige kleinere Varianten bei den chemischen Versuchsdurchführungen in der Nachsynthese von anderen Arbeitsgruppen.<sup>[35]</sup> Eine Variante ist die Eintopf-Synthese nach *Melville*, bei der die Reduktion der 5-Nitrosogruppe, die Acylierung und der Ringschluss „in einem Schritt“ durchgeführt werden. Allerdings muss man dabei Säurechloride einsetzen, die aus den Carbonsäuren hergestellt werden müssen (siehe Schema 3).<sup>[47]</sup>



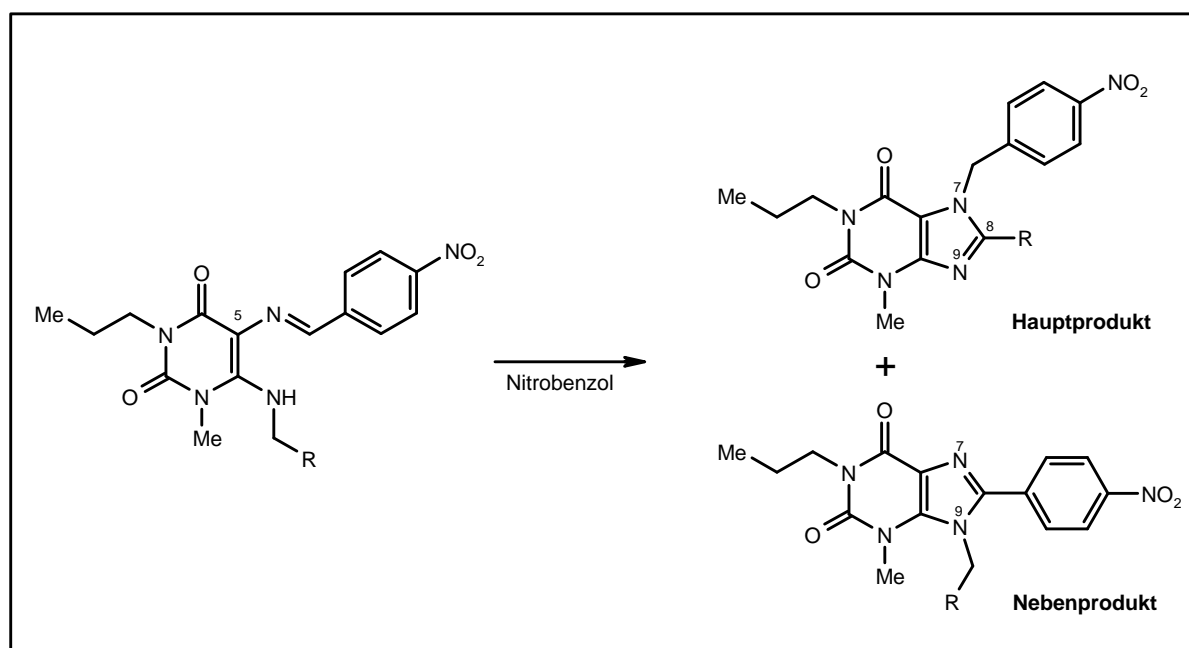
**Schema 3:** Eintopf-Variante mit *in situ* Umsetzung des  $\text{N}^6$ -Amids

Anstelle des Amids kann auch ein 5-Imin hergestellt und mit Hilfe von Lewis-Säuren wie  $\text{FeCl}_3$  oder  $\text{SOCl}_2$  oxidativ cyclisiert werden (siehe Schema 4).<sup>[11]</sup>



**Schema 4:** Cyclisierungsreaktion eines 5-Iminouracils-Derivats

Dabei kann besonders im Lösemittel Nitrobenzol eine andersartige Cyclisierung ablaufen, wie *Pfleiderer* und *Blank* beobachtet haben (siehe Schema 5).<sup>[48]</sup>

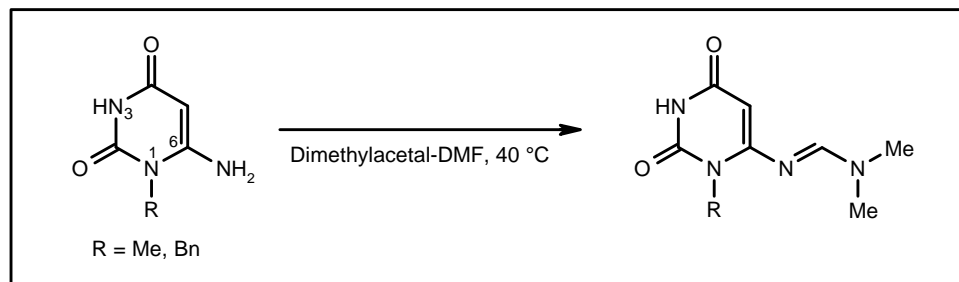


**Schema 5:** Neuartige Cyclisierungsreaktion von Imidazol-Derivaten

Je nach Substitution des Aromaten (Chlor, Nitro) und Wahl des Restes R (R = H, Ph) entstehen unterschiedliche Mengen an Haupt- und Nebenprodukt. In allen Fällen überwiegt die Entstehung der 8-substituierten 7-Benzyl-Derivate.<sup>[48]</sup>

Die Nucleophilie des N1-Atoms ist beim N1-unsubstituierten 6-Aminouracil (oder 6-Methyluracil<sup>[49]</sup>) größer als an N3. Wird aber in HMDS mit Iod als Katalysator gearbeitet (siehe Schema 1 und Kapitel 6.2.1.1.), kann selektiv an N3 alkyliert werden. Die Menge an Nebenprodukten ist gering.<sup>[45]</sup>

Die Nucleophilie an N3 von N1-substituierten 6-Aminouracilen konnte von der Arbeitsgruppe um *Pérez-Pérez* erhöht werden (siehe Schema 6).



**Schema 6:** Die Uracil-Derivate reagieren quantitativ mit dem Lösemittel DMF zu den N<sup>6</sup>-geschützten Formamidin-Verbindungen

Das Edukt reagiert mit dem Lösemittel Dimethylformamid zu einer 6-Formamidino-Verbindung und wird nun in guten Ausbeuten an N3 alkyliert. Die Ausbeuten sind höher als bei der direkten Alkylierung. Dies erklären die Autoren dadurch, dass die N<sup>6</sup>-Schutzgruppe<sup>4</sup> die Nucleophilie des N3-Atoms deutlich erhöht hat.<sup>[50]</sup>

Eine verbesserte Nachsynthেসevorschrift von MSX-2 beginnend mit der Alkylierung von 6-Aminouracil an N3 wird allerdings in Kürze von unserem Arbeitskreis veröffentlicht werden.<sup>5</sup>

### 3.2.2. Kenntnisstand

Oft weisen gute Wirkstoffe eine schlechte Wasserlöslichkeit auf (z.B. Phenytoin: Antiepileptikum,<sup>[51]</sup> Acyclovir: zur Behandlung von Herpes Infektionen<sup>[52]</sup> oder MSX-2). Um die Löslichkeit zu erhöhen, werden polare Gruppen<sup>[53]</sup> (z.B. Sulfonat<sup>[21]</sup> oder Phosphonat<sup>[54,55]</sup>) in Positionen der Liganden eingebracht, die möglichst wenig negativen Einfluss auf die Bindungseigenschaften am Rezeptor wie Selektivität und Affinität haben. Dabei wird der Wirkstoff jedoch konstitutionell verändert und er kann seine optimale Struktur verlieren. Bei den A<sub>2A</sub>-Antagonisten wurde dies mit Sulfonatgruppen realisiert, und tatsächlich sank dabei generell ihre Affinität.<sup>[20,21]</sup>

Eine andere Strategie ist die Synthese von Prodrugs. Der Ligand wird zunächst ebenfalls in eine konstitutionell unterschiedliche Verbindung überführt, die gut wasserlöslich ist (*prodrug*). Am Zielort angelangt, wird das Prodrug meist enzymatisch (oder z.B. durch pH-Wert-Änderung) in das Ursprungsmolekül zurückverwandelt (*drug*)<sup>6</sup>. Die optimale Ligandstruktur wird dabei wieder hergestellt. Erwähnt werden soll hierbei die

<sup>4</sup> Abspaltung mit wässriger Ammoniaklösung in Methanol bei RT möglich [50]

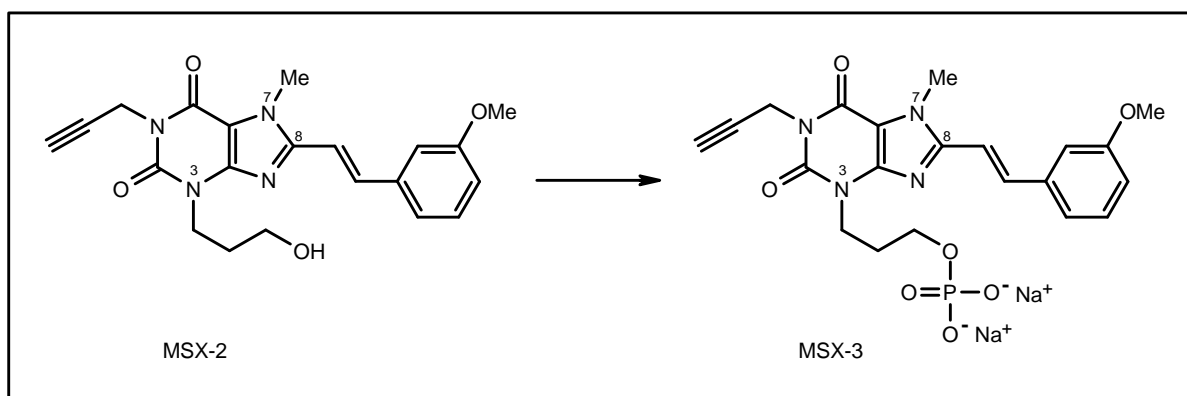
<sup>5</sup> Veröffentlichung von Dr. Jörg Hockemeyer in Vorbereitung

<sup>6</sup> Definition und Konzept vgl. z.B. Lit. [56]



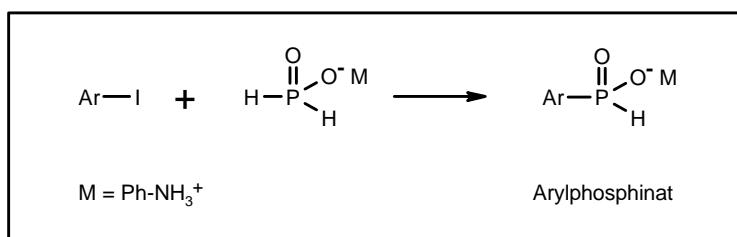
Phosphorylierung von Alkoholen zu Phosphaten<sup>[17,18,55,57,58]</sup> oder die Veresterung mit Aminosäuren.<sup>[51]</sup>

Eine bereits verwirklichte Strategie zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit von MSX-2 ist die Überführung in das Phosphat MSX-3 (siehe Schema 7).<sup>[17,18]</sup>



**Schema 7:** Darstellung von MSX-3 aus MSX-2<sup>[59]</sup>

Die Schwierigkeit bei der Synthese von organischen Phosphaten liegt insbesondere in der Abtrennung der anorganischen Phosphate. Als neuartige Darstellungsmöglichkeit sei die Umsetzung eines Arylhalogenids mit Anilinium-Hypophosphit zu einer einfach substituierten Phosphinsäure erwähnt (siehe Schema 8).<sup>[60]</sup>



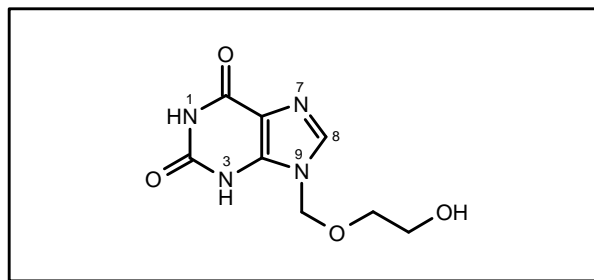
**Schema 8:** Neue Synthese-Idee zu Phosphinat-Prodrugs

Vielleicht kann diese Kupplungsreaktion auch zur Darstellung von Phosphonaten oder Phosphaten genutzt werden. Damit könnte die Synthese von Phosphaten aus Iodvorstufen erfolgen.

Eine Alternative zum Phosphat-Prodrug-Konzept ist nun das Aminosäure-Prodrug-Konzept. Der Alkohol MSX-2 wird mit einer Aminosäure verestert. Anschließend wird die

Aminogruppe in das Hydrochlorid überführt und dadurch die Polarität und Löslichkeit des Prodrugs stark erhöht.

Ein strukturell naheliegendes Beispiel soll hier das Acyclovir (9-[2-Hydroxyethoxymethyl]-9H-guanin) sein, von dem viele organische Ester<sup>[61]</sup> und Aminosäureester<sup>[52]</sup> hergestellt worden sind, auf der Suche nach gut wasserlöslichen Prodrugs. Dabei wurde die Alkoholfunktion des Hydroxyethoxymethylrests an N9 verestert.



**Abb. 7:** Strukturformel des Acyclovirs; zur Synthese siehe Lit.<sup>[62]</sup>

Die sehr gravierende Zunahme der Hydrophilie<sup>[63]</sup> des L-Valin-Esters wird durch die Überführung des Esters in sein Hydrochlorid-Salz bewerkstelligt.<sup>[64]</sup> Die Löslichkeit in Wasser beträgt für Acyclovir 1.3 mg / ml im Vergleich zu 174 mg / ml für das Prodrug Valacyclovir.<sup>[52]</sup><sup>7</sup> Das entspricht einer Erhöhung um das über 130-fache. Ebenso wurden nicht natürlich vorkommende Aminosäuren, als auch „gewöhnliche“ organische Carbonsäuren zum Einsatz gebracht.<sup>[61,68]</sup> Erwähnenswert aus dieser Literaturstelle ist der fotoaffine Rest COCH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>.<sup>[61]</sup>

Der Vorteil des L-Aminosäure-Ester-Prodrugs ist erstens, dass es schnell durch natürlich vorkommende Enzyme sowohl *in vivo*, als auch *in vitro*, gespalten werden kann und somit den eigentlichen Wirkstoff wieder freisetzt.<sup>8</sup> Und zweitens können *in vivo* aktive Aminosäure-Carrier zusätzlich für eine verbesserte Resorption des Prodrugs sorgen.<sup>[70,71]</sup>

<sup>7</sup> Reviews siehe Lit. [65,66]; tricyclisches Acyclovir siehe Lit. [67]

<sup>8</sup> Im Falle von Acyclovir wurde ein „eigenes“ Enzym (VACVase) in Rattenlebern entdeckt, das selektiv nur die Aminosäureester des Acyclovirs hydrolysiert, bevorzugt die L-Isomere der Alanin-, Methionin- und Valin-Ester (siehe Lit. [69])

### 3.2.3. Ziel

Das MSX-2 soll an der OH-Gruppe zum L-Valin-Ester umgesetzt werden. Dies geschieht mit dem *N*-BOC-geschützten Aminosäureanhydrid. Nach Abspaltung der BOC-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure wird die freie Aminofunktion in das Ammoniumchlorid-Salz umgewandelt. Von diesem Zielmolekül XaValHCl soll die Wasserlöslichkeit, die Stabilität in Wasser und die enzymatische Spaltbarkeit zu MSX-2 untersucht werden.

## 3.3. Projekt 2: Suzuki-Kreuzkupplung in C8-Position an Xanthin-Derivaten

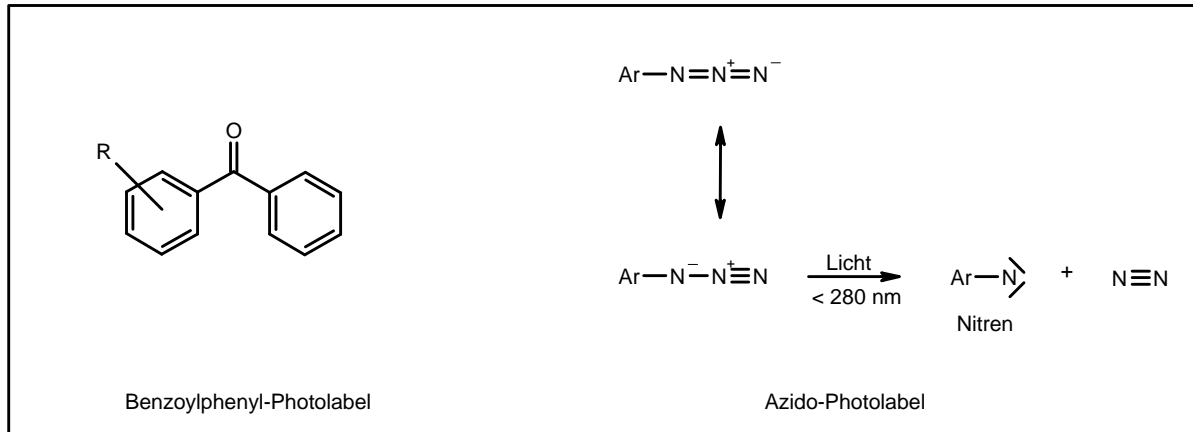
### 3.3.1. Einleitung

Die lineare Synthese zu einem tetrasubstituierten Xanthin wie z.B. MSX-2 (siehe Schema 1) verläuft über 7 Stufen mit Gesamtausbeuten um ca. 6 %. Dieser lineare Weg soll durch einen konvergierenden ersetzt werden. In einer Kreuzkupplungsreaktion soll ein 8-Halogenxanthin mit einer geeigneten Boronsäure verknüpft werden. Allgemein gilt, dass die lineare Synthese dadurch „abgekürzt“ werden kann und die Darstellung von sterisch ähnlich anspruchsvollen und aufwendigen Strukturen wie z.B. MSX-2 in konvergierender Weise ermöglicht wird. Somit lässt sich also schnell ein „beliebiger“ Substituent wie Aryl, Styryl oder ähnliches in die C8-Position des di- oder tri-substituierten Xanthingerüsts einbringen. In dieser Arbeit werden dafür die Grundlagen gelegt.

### 3.3.2. Fotoaffinitätslabeling

Das Fernziel dieses neuen Synthesezugangs soll das Fotoaffinitätslabeling sein.<sup>[72]</sup> Hierfür eignen sich alle chemischen Funktionen, die unter Bestrahlung von Licht zu kurzlebigen und somit hochreaktiven Zwischenverbindungen führen, die mit ihrer chemischen Umgebung sofort eine irreversible Bindung eingehen. Gängige fotoaffine Gruppen sind z.B. die Azido- oder die Benzoylphenylgruppe (siehe Schema 9).<sup>[73,74]</sup> Die Carbonylgruppe des Benzophenongerüsts wird durch Belichtung ( $h\nu = \text{ca. } 350 \text{ nm}$ ) in einen angeregten Zustand versetzt, welcher im Gleichgewicht mit einer biradikalischen Spezies steht. Diese abstrahiert ein Wasserstoffatom aus der Umgebung und bildet eine OH-Gruppe. Das verbleibende Kohlenstoff-Radikal des Fotolabels und das neugebildete Radikal gehen danach eine kovalente Bindung ein.

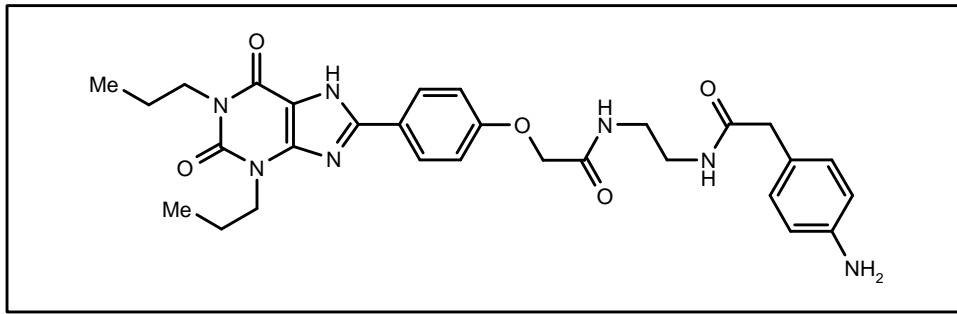
Die Azidogruppe spaltet nach Belichtung ( $h\nu < 280 \text{ nm}$ ) ein Stickstoffmolekül ab und bildet dabei ein reaktives Nitren, welches nach mehreren Umlagerungen ebenfalls eine irreversible, kovalente Bindung mit seiner chemischen Umgebung eingeht.



**Schema 9:** Struktur der Benzoylphenylgruppe und Freisetzung eines hochreaktiven Nitrens aus einer Azidoverbindung

Die fotoaffinen Gruppen sitzen meist an einem Aromaten, der durch die Kupplungsreaktion an das Xanthingerüst geknüpft werden soll. Sorgt man durch zusätzliche fluorophore Gruppen<sup>[75-77]</sup><sup>9</sup> oder durch Markierung mit einem Radioisotop<sup>[79-83]</sup> dafür, dass der Ligand leicht detektiert werden kann, können wertvolle Aussagen über die räumliche Struktur des Rezeptorproteins (*binding site*) erstellt werden.<sup>[79,82-87]</sup> Auch Abweichungen in Protein-Sequenzen von verschiedenen Gewebesorten können somit festgestellt werden, wie zum Beispiel für eine A<sub>1</sub>-AR-Sequenz zwischen Herz und Nerven.<sup>[86]</sup> Für die Detektion eignet sich unter anderem die SDS-Polyacrylamidgel-Elektrophorese.<sup>[80,86]</sup> Dadurch kann das Molekulargewicht des „betroffenen“ Peptids bestimmt werden. Da die Rezeptoren gut untersucht und die Molekulargewichte der Proteine und bestimmter Proteinabschnitte bekannt sind, kann durch Vergleich heraus gefunden werden, an welcher Stelle der Einbau des Labels erfolgt ist.<sup>[80]</sup> Eine weitere Möglichkeit des Einsatzes von fotoaffinen Antagonisten ist die Blockierung eines Rezeptors<sup>[88]</sup> oder zumindest die Modifizierung seiner Aminosäuren.<sup>[89]</sup> Der erste hochaffine iodierte Radioligand für A<sub>1</sub> ist das 1987 synthetisierte PAPAXAC (siehe Abb. 8).<sup>[84]</sup> Mit Hilfe des fotolabilen A<sub>1</sub>-Agonisten R-AHPIA zum Beispiel konnte die Ligand-Bindungsstelle am A<sub>1</sub>-Rezeptorprotein identifiziert werden.<sup>[80]</sup> Auch der A<sub>2A</sub>-Rezeptor wurde bezüglich seiner *binding site* untersucht.<sup>[88]</sup>

<sup>9</sup> Überblick über Fluoreszenz Methoden siehe Lit. [78]

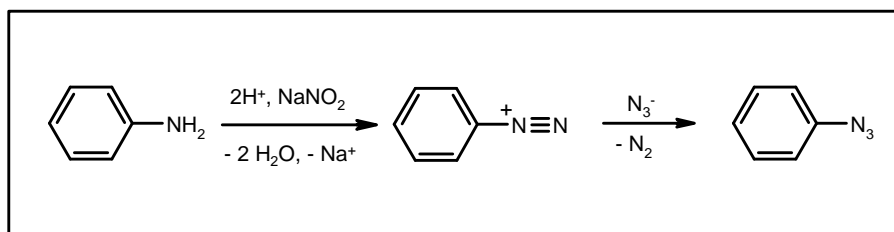


**Abb. 8:** Der A<sub>1</sub>-Antagonist PAPAXAC: Die Iodierung mit <sup>125</sup>Iod erfolgt nach der Chloramin-T Methode, die Position des Halogens wird nicht angegeben.

Es gibt auch weitere Methoden die Rezeptorproteine zu labeln, wie z.B. mit chemisch reaktiven Liganden, die über eine Isothiocyanat- oder Bromacetylgruppe verfügen.<sup>[85,90]</sup>

Oft kommt die Azidogruppe (N<sub>3</sub>) als Fotolabel zum Einsatz, welche nach „Belichtung“ ein Nitren mit Elektronensextett freisetzt und an die der *binding site* des Rezeptors nächstliegenden Aminosäuren chemisch irreversibel bindet. Als Chromophore zur UV-Detektion<sup>[76,78]</sup> kommen aromatische Ringsysteme wie Styryl, Naphthyl<sup>[75a]</sup> oder ähnliche als Grundgerüste in Frage verknüpft mit einer fotoaffinen Gruppe wie N<sub>3</sub> für die Erzeugung eines sehr reaktiven, lichtempfindlichen Teilchens.

Dargestellt wird die Azidogruppe oft aus dem entsprechenden Amin, das mit Nitrit in die Diazonium-Verbindung überführt wird (siehe Schema 10). Anschließend wird die Diazogruppe gegen Azido durch Zugabe von anorganischem Azid ausgetauscht.<sup>[53,91]</sup>



**Schema 10:** Darstellung eines Azids aus einem Amin

Die guten Selektivitäten und Affinitäten des Antagonisten sollen nach Möglichkeit erhalten bleiben.<sup>[53]</sup> Hier erkennt man den Nachteil der Fluoreszenzlabels, die oftmals räumlich sehr anspruchsvolle Reste darstellen, wie z.B. Fluoreszein.<sup>[92,93]</sup> Die sterisch ebenfalls oft umfangreichen (z.B. Azidogruppe an Phenylringderivaten) fotoaffinen (und oft auch gleichzeitig fluorophoren) Reste werden vornehmlich in die Positionen des Antagonisten eingebracht, für die am Zielrezeptor eine höhere Toleranz gegenüber Liganden im Hinblick auf die Affinität und Selektivität bekannt sind. Dies ist beim A<sub>1</sub>-Rezeptor die N<sub>3</sub>- und C<sub>8</sub>-

Stelle<sup>[53]</sup> und beim A<sub>2A</sub>-Rezeptor die C<sub>8</sub>-Position (siehe Tabelle 2).<sup>[8,12,21,27]</sup> Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz sogenannter Spacer.<sup>[75a]</sup> Aber auch kleine Reste eignen sich, da die Empfindlichkeit der Messgeräte ständig ansteigt. So kann auch Anthranilsäure als Fluorophor eingesetzt werden.<sup>[75b]</sup> Im eigenen Arbeitskreis wurden in jüngster Zeit neue BODIPY-Fluoreszenzlabels mit verschiedenen langen Alkylketten als Spacer dargestellt.<sup>[94]</sup> Die Spacer könnten auch durch Kupplungsreaktionen eingebracht werden, z.B. 2,5-Dibromthiophen oder Bis-(p-bromphenyl)keton.<sup>[95]</sup> Der Vorteil dabei wäre, dass diese Spacer dann über C-C-Bindungen sowohl an das Xanthin als auch an den fotoaffinen Rest gebunden sind. Die meisten Spacer werden jedoch über funktionelle Gruppen angeknüpft, wie zum Beispiel Amine, Amide, Ester oder Ether.

### **3.3.3. Vorüberlegungen zur Syntheseplanung von Xanthin-Derivaten**

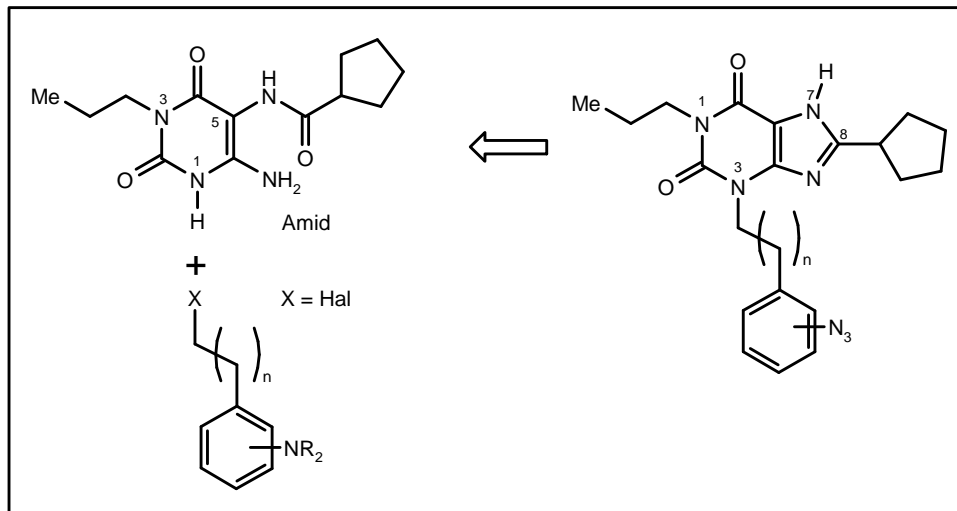
Die zunächst geplanten Synthesen sollen die Grundlage für den konvergierenden Zugang zu fotoaffin<sup>[79,80]</sup> funktionalisierten A<sub>1</sub>- und A<sub>2A</sub>-Antagonisten sein. Die Zielmoleküle werden als A<sub>1</sub>- und A<sub>2A</sub>-Antagonisten geplant. Dazu bedarf es zweier Synthesestrategien.

#### **3.3.3.1. Syntheseüberlegungen für A<sub>1</sub>-AR-Antagonisten - Zwei denkbare Positionen für den fotoaffinen Rest: N3 oder C8 des Xanthin-Grundgerüsts**

Für A<sub>1</sub>-Antagonisten sind die Positionen N3 und C8 besonders geeignet, um größere Substituenten einzubringen, denn hier werden sie von den Rezeptoren gut toleriert (siehe Tab. 2).

##### **3.3.3.1.1. Möglichkeit zur Anbringung des fotoaffinen Labels in Position N3**

Für A<sub>1</sub>-selektive Antagonisten ist ein Cyclopentylrest in 8-Position des Xanthingerüsts sehr wichtig (siehe z.B. DPCPX, Abb. 3). Der fotoaffine Rest würde dann in N<sub>3</sub>-Position angebracht, durch „herkömmliche“ Alkylierung in der linearen Nachsynthese (siehe Schemata 1 und 11).



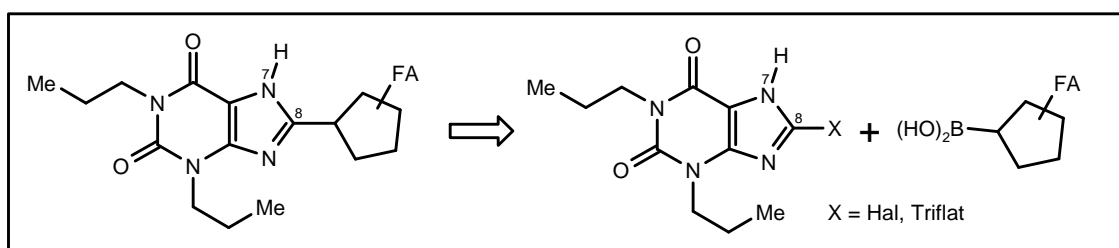
**Schema 11:** Retrosynthetische Überlegung, um einen fotoaffinen Rest in N3-Position für A<sub>1</sub>-Antagonisten einzubringen

Nach der Amid-Darstellung (siehe Schema 11) würde mit der Vorstufe eines fotoaffinen Halogenaryls das N<sub>1</sub> des Uracilgerüsts alkyliert und der Ring geschlossen werden.<sup>[96-98] 10</sup>

Bei dieser Darstellung kann keine Suzuki-Reaktion eingesetzt werden, weshalb jene Syntheseroute auch nicht weiter verfolgt wurde.<sup>[29]</sup>

### 3.3.3.1.2. Möglichkeit zur Anbringung des fotoaffinen Labels in Position C8

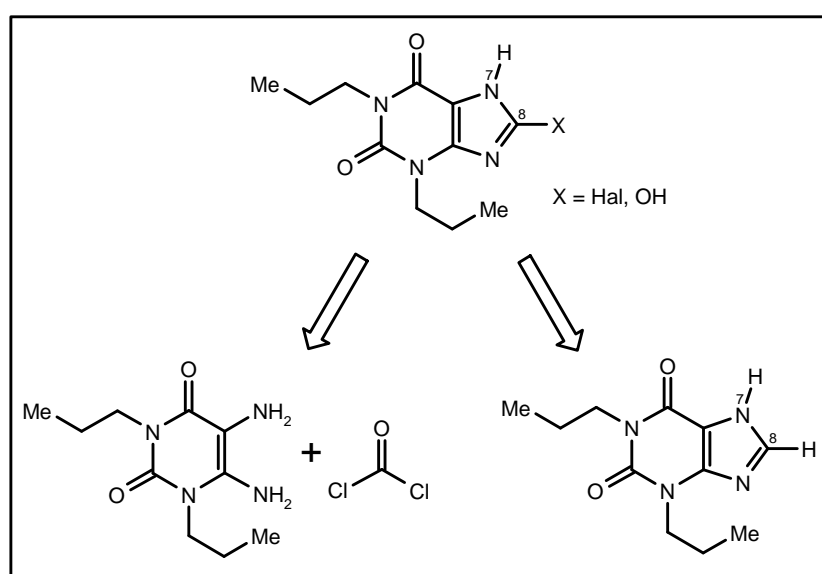
Der potente A<sub>1</sub>-Antagonist DPCPX (vgl. Abb. 3) ließe sich durch eine Kreuzkupplungsreaktion an C8 mit der entsprechenden Boronsäure herstellen. Der Cyclopentylrest würde als Cyclopentylboronsäure durch Kreuzkupplung nach *Suzuki* in die 8-Position des 8-Brom-1,3-dipropylxanthins gebracht (siehe Schema 12).



**Schema 12:** Retrosynthetische Überlegung zu einem fotoaffin-gelabelten DPCPX-Derivat

<sup>10</sup> Es kann aber auch versucht werden, ein 1-Propyl-8-cyclopentylxanthin herzustellen (Darstellung N1-mono-substituierter Xanthine siehe Lit. [40]), welches dann entweder Palladium-katalysiert oder mit einem (Halogenalkyl)aryl in N3-Position alkyliert wird. Hierbei wäre zusätzlich noch eine komplizierte Schutzgruppen-Strategie erforderlich.<sup>[99,100]</sup>

Über Kupplungen mit aliphatischen Alkylboronsäuren ist jedoch nur sehr wenig literaturbekannt. Das benötigte Xanthin kann durch Halogenierung mit Brom aus 1,3-Dipropylxanthin hergestellt werden (siehe Schema 13). Bromierungen in 8-Position am Xanthin z.B. mit elementarem Brom<sup>[96,97]</sup> oder am Purin mit Brom<sup>[54]</sup> oder *N*-Bromsuccinimid<sup>[101]</sup> sind gängige, literaturbekannte Reaktionen.<sup>11</sup> Da Triflate ebenfalls in Suzuki-Kupplungen eingesetzt und jene aus den Alkoholvorstufen erhalten werden können, ist auch eine Retrosynthese zu 5,6-Diamino-1,3-dipropyluracil dargestellt. Der Ringschluss müsste mit einem Reagenz mit einem Kohlenstoffatom der Oxidationsstufe +4 erfolgen, wie z.B. Phosgen. Die genauen Reaktionsbedingungen müssten erst aus eigenen Experimenten zusammen getragen werden.

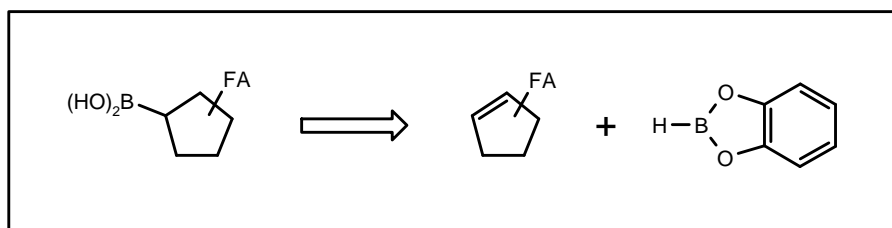


**Schema 13:** Weitere retrosynthetische Zerlegung des Schlüsselxanthins; das 8-OH-Derivat könnte als Triflat gekuppelt werden

Für die fotoaffin funktionalisierte Cyclopentanboronsäure muss ein entsprechend geschütztes Aminocyclopenten herangezogen werden (vgl. Schema 14). Kupplungen mit Azidgruppen verlaufen nach Literaturangaben sehr schlecht, deshalb ist die Aminofunktion eine geeignetere Vorstufe, da diese in Suzuki-Kupplungen wesentlich besser toleriert wird (vgl. Schema 42). Nach erfolgreicher Kupplung kann die Aminogruppe in die Azidogruppe umgewandelt werden (z.B. durch Behandlung mit Natriumnitrit und anschließender Umsetzung mit Natriumazid<sup>[53]</sup>). Es gibt bereits Kupplungen mit Aminophenylboronsäure.<sup>[103]</sup>

<sup>11</sup> Eine ganz ähnliche Syntheseüberlegung findet sich bei *Aerschot et al.* Hier wird mit elementarem Brom am Adenosinderivat in 8-Position erst bromiert und anschließend gekuppelt, allerdings mit Zinnreagenzien.<sup>[102]</sup>



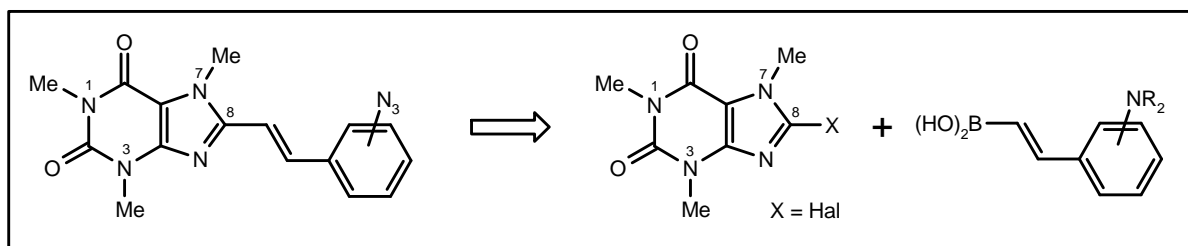


**Schema 14:** Syntheseplanung einer fotoaffinen Cyclopentanboronsäure aus einem Cyclopenten-Derivat

Da für die  $A_1$ -Antagonisten an N7 ein Wasserstoffatom notwendig ist, wird beim Ausarbeiten der Reaktionsbedingungen besonderer Wert darauf gelegt, dass diese auch für Suzuki-Kupplungen mit freien Heteroatom-Wasserstoff-Bindung geeignet sind.

### 3.3.3.2. Syntheseüberlegungen für $A_{2A}$ -AR-Antagonisten

Für  $A_{2A}$ -Antagonisten ist eine komplett andere Syntheseplanung notwendig. Hier ist die C8-Position wohl am günstigsten, um ein fotoaffines Label anzubringen (vgl. Tab. 2). Der  $A_{2A}$ -Antagonist CSC (siehe Abb. 4) und verwandte 8-Styrylxanthin-Derivate lassen sich retrosynthetisch durch eine Kreuzkupplung darstellen (siehe Schema 15). Dazu würde ein 8-Halogencoffein und eine *meta*-Chlorstyrylboronsäure benötigt. Für fotoaffine  $A_{2A}$ -AR-Antagonisten mit Azidogruppe sieht die Syntheseplanung dann folgendermaßen aus:



**Schema 15:** Retrosynthetische Planung eines fotoaffinen  $A_{2A}$ -Antagonisten

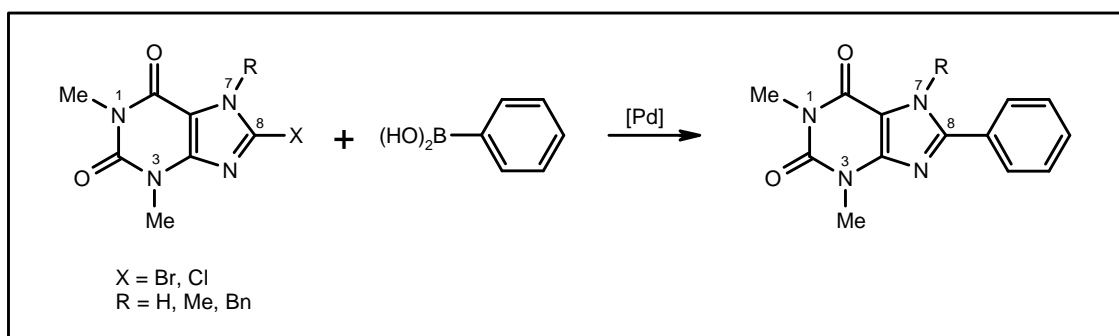
Wiederum ist eine Aminoboronsäure, hier Aminostyrylboronsäure bzw. *N,N*-Dialkylaminoboronsäure, eine geeignete Vorstufe, die in der Kupplungsreaktion eingesetzt werden kann.

### 3.3.4. Zusammenfassung

Die geplanten Suzuki-Kupplungen werden an die Syntheseüberlegungen für den  $A_{2A}$ -Antagonisten CSC angelehnt. Für die Ausarbeitung der Reaktionsbedingungen wird aber eine unsubstituierte, strukturell einfachere Boronsäure herangezogen. Hier erschien

Phenylboronsäure als die ideale Wahl, da sie käuflich zu erwerben ist. Als Substituenten am Xanthin werden zunächst Methylgruppen gewählt, womit man zu 8-Chlor- und 8-Bromtheophyllinen als Halogen-substituierte Heteroaromaten kommt, welche ebenfalls käuflich zu erwerben sind (siehe Schema 16).

Damit sollen nun die Versuchsbedingungen für eine allgemeingültige Syntheseroute nach *Suzuki* von 8-Aryl-1,3-di- und 8-Aryl-1,3,7-tri-substituierten Xanthinen erarbeitet werden.



**Schema 16:** Geplante Suzuki-Kupplungen von N7-substituierten Xanthinen mit Phenylboronsäure zum Ausarbeiten der Reaktionsbedingungen

Nachdem die Reaktionsparameter erarbeitet worden sind, sollen funktionalisierte Boronsäuren eingesetzt werden, die auf dem späteren Syntheseweg die Darstellung fotoaffiner Azid-Derivate ermöglichen.

### 3.3.4.1. Intermolekulare Kupplungen (allgemein)

Für diese geplanten Zielstrukturen bieten sich verschiedene Kupplungstechniken an. Die Suzuki-Kupplungsmethode wurde bislang noch nicht an Xanthinen durchgeführt. Die Synthesepanung lehnt sich deshalb an ähnliche Gerüststrukturen an. Dabei werden erstens Literaturbeispiele erwähnt, bei denen Xanthine nach chemisch ähnlichen intermolekularen Kupplungsmethoden erfolgreich umgesetzt wurden, oder zweitens Suzuki-Kupplungen, die an chemisch ähnlichen Grundgerüsten, wie Purin oder Uracil, angewendet wurden. Literaturbekannt sind zum ersten Punkt auf diesem Gebiet Reaktionen an Adenosin<sup>[95,104,105]</sup> und Xanthinderivaten<sup>[96]</sup> nach *Stille*, am Purin<sup>[106]</sup> (oder am Uracil<sup>[107]</sup>) nach *Negishi*; daneben werden auch die Metalle Magnesium<sup>[108,109]</sup> an Purinen<sup>[110]</sup> (oder Pyridinen<sup>[111]</sup>), Zirkonium an Pyrimidinen,<sup>[112]</sup> Aluminium an Adenosin<sup>[113]</sup>- oder Purinderivaten,<sup>[54]</sup> Kupfer<sup>[97,108,114-117]</sup> und andere<sup>[118]</sup> für intermolekulare Kupplungsreaktionen eingesetzt. Weitere Methoden, die für die C-C-Bindungsbildung an C8 des Xanthins in Frage kommen, sind die radikalische Kupplung

nach *Barton*<sup>[119,120]</sup> und die Heck-Reaktion.<sup>[13]</sup> Eine sehr junge Entwicklung ist die Durchführung von Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen in perfluorierten Lösemitteln.<sup>[121]</sup>

### 3.3.4.2. Stille-Kupplung

Bei der Stille-Kupplung<sup>[95]</sup> wird ein Arylhalogenid mit einer Stannylverbindung unter Palladiumkatalyse gekuppelt, meist unter Zusatz von Kupfer(I)iodid.<sup>12</sup> Die Reaktion ist gewissermaßen der Suzuki-Kupplung sehr ähnlich und wird auch oft als Ersatzreaktion herangezogen, falls die Suzuki-Kupplung nicht zum Erfolg führt.<sup>[124]</sup>

Strukturell interessante Beispiele von Purin- und Xanthinderivaten werden hier kurz angefügt (weitere Derivate wie z.B. Indole siehe Lit.<sup>[125]</sup>):

In der Literatur findet sich eine Umsetzung von 8-Bromadenosin mit Tetramethyl- und Tetraethylzinn zu 8-Methyl- bzw. 8-Ethyladenosin. Auf diese Weise konnten die Positionen 2, 6 und 8 alkyliert werden.<sup>[105]</sup>

Ein Iodadenosin-Derivat wird mit einem Vinylzinnreagenz<sup>13</sup> in 84-prozentiger Ausbeute unter Palladium-Katalyse umgesetzt. Aliphatische Hydroxyl- und aromatische Amin-Funktionen stören dabei nicht, weitere Beispiele für funktionelle Gruppen siehe Lit.<sup>[126,127]</sup>

Interessant erscheint auch das Experiment, eine (Trialkylstannyl)phenylboronsäure<sup>14</sup> mit einem Bromuracilnucleosid selektiv an der Stannylgruppe zu „kuppeln“. Im Molekül vorliegende OH-Gruppen werden vorher geschützt. Chemisch wäre anschließend eine weitere Kupplung an der Boronsäurefunktion machbar.<sup>[95]</sup> Am Xanthingerüst ist die Anknüpfung von Phenylacetylen an tetracyclische 8-Brom- und 8-Iodxanthin-Derivate literaturbekannt.<sup>[96]</sup> Es gibt Kupplungen zwischen Stannanen und Iodalkinen mit Kupferiodid ohne Palladium.<sup>[128]</sup>

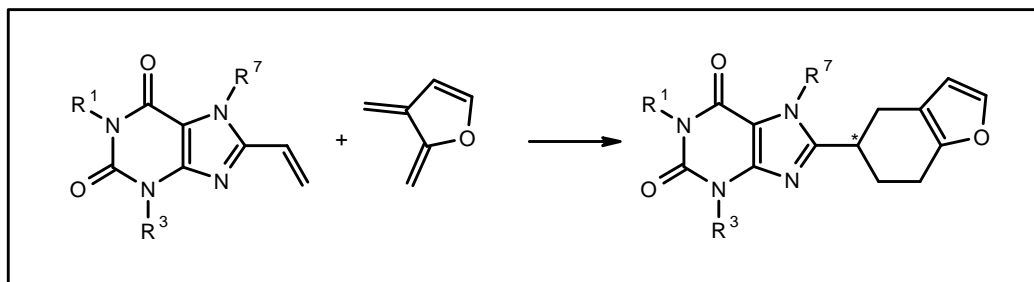
Eine weitere Idee zur Anknüpfung von cyclischen Strukturen ist, zunächst eine Vinylgruppe in Position C8 nach *Stille* anzubringen<sup>[129]</sup> und diese Doppelbindung in einer Diels-Alder Reaktion zu einem Ring zu cyclisieren (siehe Schema 17).

---

<sup>12</sup> ohne Kupfer(I)iodid siehe z.B. Lit. [122,123]

<sup>13</sup> Das Syntheseprodukt ist nicht mehr durch die Adenosin-Deaminase abbaubar.

<sup>14</sup> Bei Einsatz des <sup>10</sup>B-Isotops sind Neutronen-Einfang-Experimente möglich.



**Schema 17:** Möglichkeit zur Darstellung eines C8- $sp^3$ -substituierten Xanthins nach *Stille*

Das benötigte Dien kann aus einem Stannylmethylfuran gewonnen werden.<sup>[130]</sup> Die Zielverbindung weist einen chiralen  $sp^3$ -Kohlenstoff benachbart zu C8 auf und wäre besonders für  $A_1$ -Rezeptoren ein interessanter Ligand.

Der Nachteil der Stille-Reaktion sind die giftigen Trimethylzinnorganyle, die zwar oft, aber nicht immer durch die weniger giftigen Tributylzinnderivate ersetzt werden können, ansonsten ist die Reaktion gut „handbar“. Auf die „Qual der Wahl“ beim richtigen Katalysator wird explizit hingewiesen.<sup>[104]</sup>

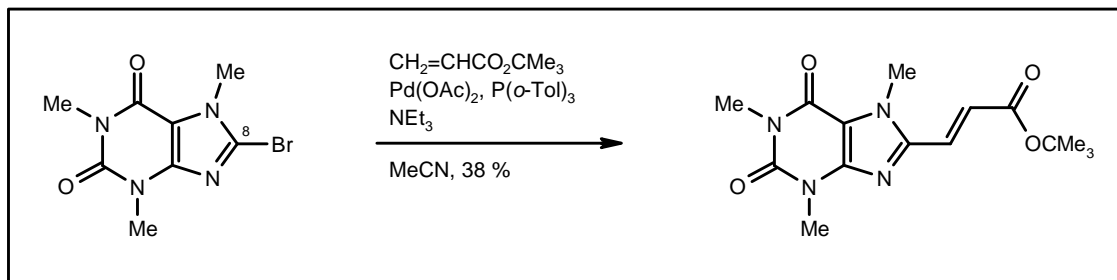
### 3.3.4.3. Negishi-Kupplung

Wird ein Arylhalogenid mit einer Zinkverbindung unter Palladium-Katalyse gekuppelt, so spricht man von der Negishi-Reaktion. Der Vorteil dieser Reaktion ist die Darstellung des Zink-Nucleophils: oft gelingt die Darstellung *in situ* aus einer Halogenvorstufe, die mit Zinkstaub umgesetzt wird.<sup>15</sup>

### 3.3.4.4. Heck-Reaktion

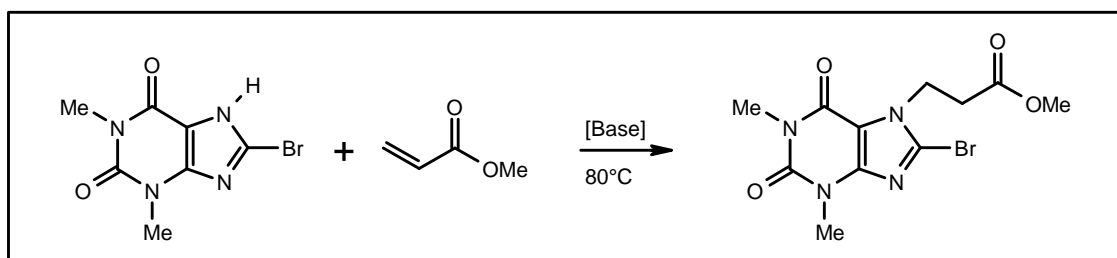
Die einzige bisher beschriebene Heck-Reaktion am Xanthin stellt die Umsetzung von 8-Bromcoffein mit Acrylsäure-*tert*-butylester dar (siehe Schema 18).<sup>[14]</sup>

<sup>15</sup> Beispiele von Xanthin-ähnlichen Heteroaromaten siehe Lit. [131,132]



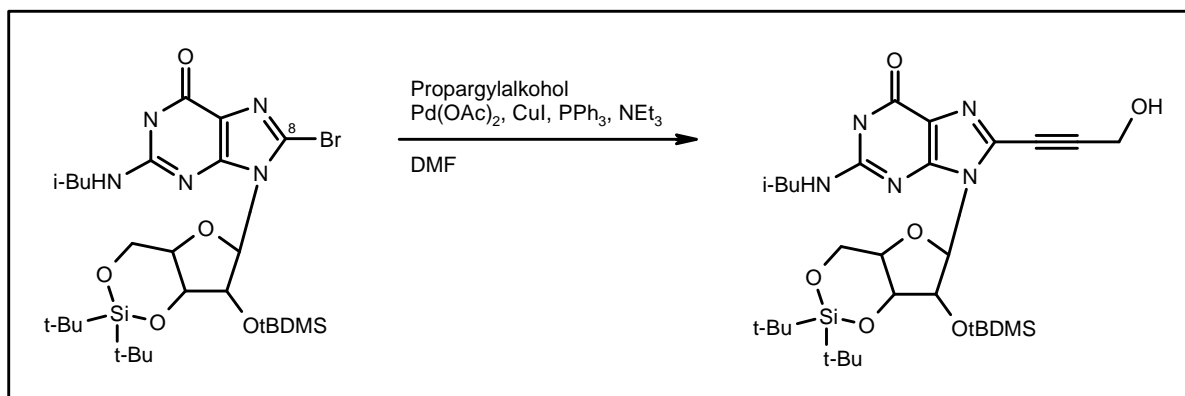
**Schema 18:** Heck-Reaktion am 8-Bromcoffein

Als Nebenreaktion bei der Umsetzung von (7-unsubstituiertem) 8-Bromtheophyllin mit Acrylsäuremethylester unter basischen Bedingungen kann eine N7-Alkylierung auftreten (siehe Schema 19).<sup>[133]</sup>



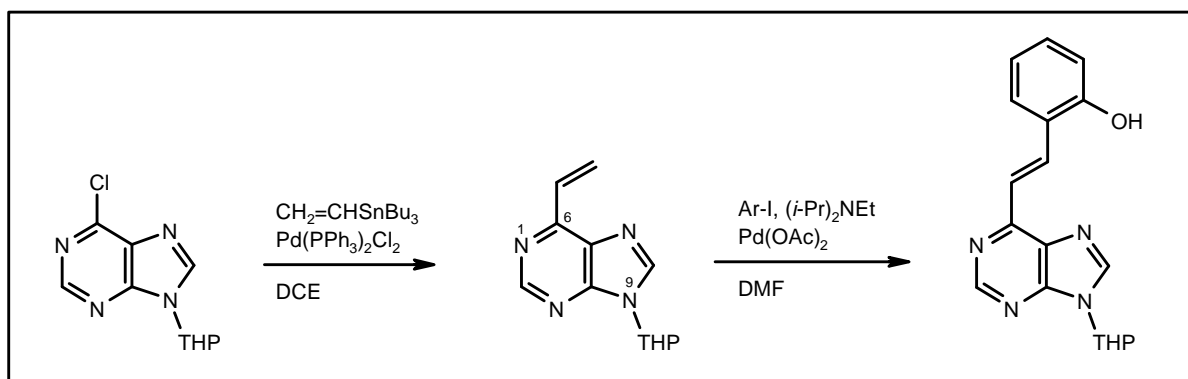
**Schema 19:** Mögliche N7-Alkylierung mit Acrylsäuremethylester unter basischen Bedingungen

Ein Derivat des 8-Bromguanosins wird mit Propargylalkohol unter Zusatz von Palladium(II)acetat, Kupfer(I)iodid, Triphenylphosphan und einer Base zur 8-Alkinylverbindung umgesetzt (siehe Schema 20).<sup>[134]</sup>



**Schema 20:** Heck-Reaktion an einem 8-Bromguanosin-Derivat. Die Dreifachbindung des Produkts wird anschließend mit Wasserstoff unter Palladium-Kohle-Katalyse hydriert. Die Ausbeute für beide Schritte beträgt 66 %.

Eine alternative Möglichkeit zur Anknüpfung eines Styrylrestes an ein Purin-Grundgerüst ist bei Bräthe et al. wiedergegeben (siehe Schema 21).<sup>[135]</sup> Dort werden Kupplungen am 6-Chlor- und 6-Iodpurin-Derivat durchgeführt.



**Schema 21:** Alternative Synthesemöglichkeit zur Anbringung eines (*E*)-Styrylrests in 6-Position eines Purin-Derivats

Zunächst wird an der 6-Position in einer Stille-Kupplung eine Vinylgruppe eingeführt. In einer anschließenden Heck-Reaktion wird *trans*-ständig das Aryliodid angeknüpft. Bei Einsatz von 2-Iodphenol gelingt dies mit einer Ausbeute von 58 %. Die Reaktivitäten von Iod-Purinen ist generell größer als für die Chloranaloga. In dieser Untersuchung werden auch Enine umgesetzt.<sup>[135]</sup> <sup>16</sup>

Am 5-Ioduridin ist eine interessante Heck-Reaktion beschrieben, um ein fotoaffines Label einzubringen.<sup>[93]</sup> In drei Reaktionsschritten wird ein Isothiocyanatofluorescein in 5-Position angebracht. Die Vorstufe der Zielsubstanz wird durch PCR in ein RNA-Fragment eingebaut und kann danach mit dem Fluoreszenzlabel erfolgreich verknüpft und detektiert werden. Heck-Reaktionen sind auch in Wasser als Lösemittel durchführbar.<sup>[136]</sup> <sup>17</sup> Neueste Versuche der Heck-Reaktion finden in ionischen Lösemitteln statt.<sup>[138]</sup>

### 3.3.4.5. Kupfer-katalysierte Kupplung

N7-unsubstituiertes 8-Bromxanthin kann mit Kupfercyanid in das 8-Cyanoxanthin überführt werden.<sup>[97]</sup>

<sup>16</sup> Die Zielsubstanzen zeigen eine wachstumsfördernde Cytokinin-Aktivität an Rettichkeimblättern.

<sup>17</sup> Eine im wässrigen Medium mögliche Heckreaktion von Iodphenolderivaten (oder Iodanilinen) mit Acetylen Derivaten wird in Lit. [137] beschrieben.

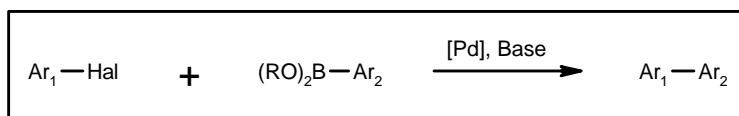
### 3.3.4.6. Radikalische Umsetzungen

Eine Einführung des 8-Substituenten mittels Radikalreaktion nach *Barton* am Xanthin ist literaturbekannt. Am 1,3-Dipropylxanthin können so die Reste Cyclohexyl, -pentyl, -butyl und -propyl in die 8-Position eingebaut werden.<sup>[119]</sup> Das Coffein kann auf diese Weise mit den Resten Adamantyl und Cyclohexyl versehen werden.<sup>[120]</sup>

### 3.3.5. Suzuki-Kupplung

In dieser Arbeit liegt der Schwerpunkt auf dem Halbmetall Bor und der damit verbundenen Suzuki-Reaktion.<sup>[118,124,139]</sup> 18

Allgemein versteht man unter Suzuki-Kupplung eine intermolekulare Kreuzkupplung zwischen einer Arylboronsäure und einem Arylhalogenid unter Palladium-Katalyse in Anwesenheit von mindestens einem Äquivalent an Base (siehe Schema 22).<sup>[118,122]</sup> Kreuzkupplung bedeutet, es werden konstitutionell verschiedene Moleküle gekuppelt, im Gegensatz zur Homokupplung.



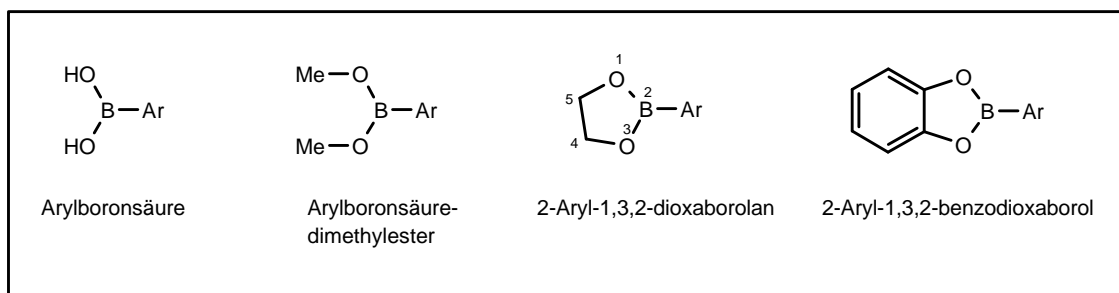
**Schema 22:** C-C-Bindungsbildung zum Biaryl durch Suzuki-Reaktion

Die Boronsäure ist der nucleophile und das Halogenaryl der elektrophile Kupplungspartner.<sup>[118]</sup> Das Produkt ist dann ein sp<sup>2</sup>-sp<sup>2</sup>-Kohlenstoff-verknüpftes Biaryl. Die Elektrophile Ar-X können von der Struktur X = Brom, Iod, oder Triflat sein<sup>19</sup> (Chlor galt früher als unreaktiv; siehe Kapitel 3.3.5.2.). Das Nucleophil kann eine freie Boronsäure, ein Dialkyl- oder ein cyclischer Boronsäureester sein (siehe Abb. 9).<sup>20</sup>

<sup>18</sup> Wird manchmal auch Suzuki-Miyaura Kupplung genannt, wohl nach dem Review [124]

<sup>19</sup> nach *Sengupta* und *Bhattacharyya* können auch Diazoniumaryle verwendet werden [118 und dort zitierte Lit.]

<sup>20</sup> Es können auch Trialkylborane als Nucleophile eingesetzt werden, auf diese wird jedoch nicht näher eingegangen (siehe allgemeine Literatur über Suzuki-Reaktionen).

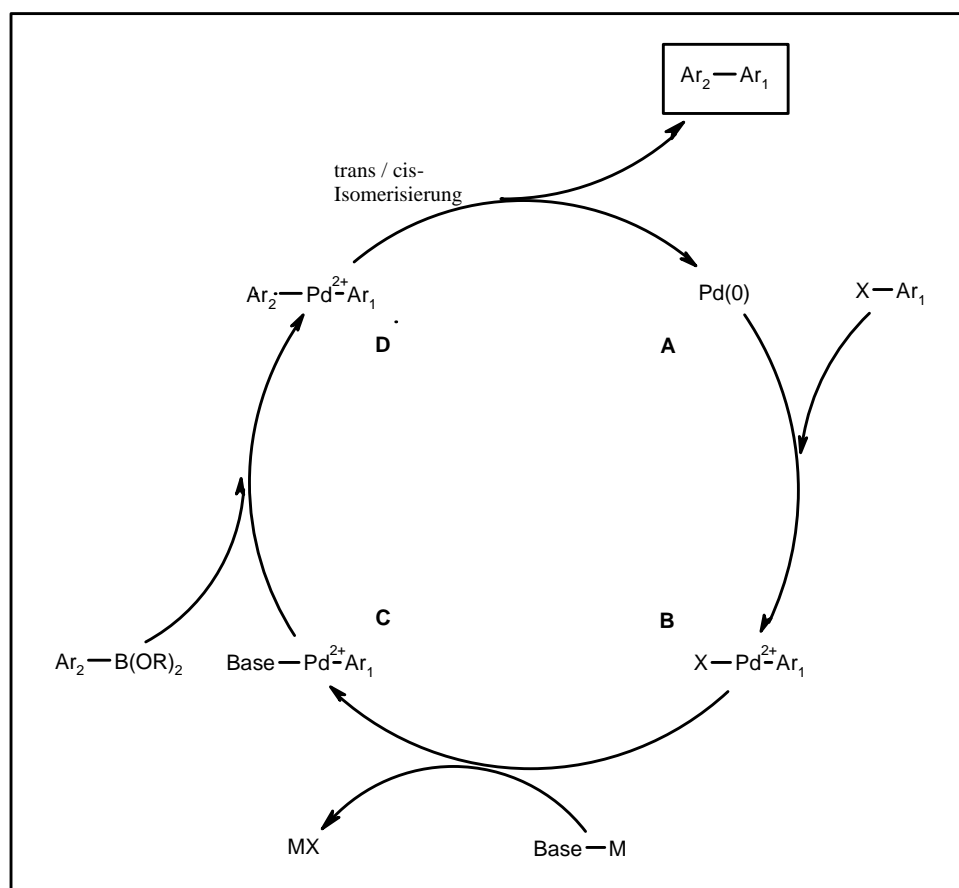


**Abb. 9:** Auswahl an Bor-Nucleophilen mit Bor-Sauerstoff-Bindung

Die ersten Veröffentlichungen auf diesem Gebiet stammen von *Davidson* und *Triggs*: damals wurden noch stöchiometrische Mengen an „Katalysator“ eingesetzt.<sup>[140]</sup> Bei Zugabe einer geeigneten Base werden nur noch katalytische Mengen der Palladium-Verbindung benötigt. Gekuppelt wurden zunächst nur „sterisch sehr einfach aufgebaute“ Moleküle.<sup>[139,141,142]</sup> Mittlerweile wird die Suzuki-Reaktion oftmals als Schlüsselschritt in kompliziertesten Naturstoffsynthesen verwendet.<sup>[143]</sup>

Der Suzuki-Kupplung liegt folgender Katalysezyklus zugrunde (siehe Schema 23):<sup>[124]</sup> das katalytisch reaktive Zentrum ist das koordinativ ungesättigte Palladium(0)-Atom. Werden Pd(II)-Katalysatoren eingesetzt, so müssen diese erst reduziert werden, was durch Organometallverbindungen oder Phosphane leicht *in situ* erreicht wird. Als erstes insertiert das Palladium in die Kohlenstoff-Halogen- (oder Triflat-) Bindung des Elektrophils Ar<sub>1</sub>-X (**A**), wobei ein stabiler *trans*-σ-Palladium(II)-Komplex entsteht. Die Base setzt den Komplex (**B**) zu (**C**) um, welcher eine höhere Reaktivität besitzt. Es folgt die Transmetallierung der Boronsäure zur Palladiumverbindung (**D**). Das Biaryl Ar<sub>2</sub>-Ar<sub>1</sub> wird vom *cis*-Komplex reaktiv abgespalten, das bedeutet, davor findet eine *trans*- / *cis*-Isomerisierung des Bisarylpalladiumkomplexes (**D**) statt.





**Schema 23:** Der Katalysezyklus der Suzuki-Kupplung.

In der Reihe Cl << Br < OTf < I steigt von links nach rechts die Reaktionsgeschwindigkeit<sup>21</sup> der oxidativen Addition, wobei elektronenziehende Substituenten am Elektrophil die Geschwindigkeit zusätzlich erhöhen. Die oxidative Addition ist gegenüber *ortho*-Substitution recht unempfindlich.<sup>[145]</sup> Als geschwindigkeitsbestimmender Schritt wird die oxidative Addition<sup>[124]</sup> oder die Transmetallierung<sup>[145]</sup> vermutet. Die Base beschleunigt den Transmetallierungsschritt von der Boronsäure zum Palladiumaryl, da der Komplex (**B**) stabil ist<sup>[146]</sup> und die Boronsäuren eine geringe Nucleophilie besitzen.<sup>[118]</sup> Ohne oder mit zu schwacher Base läuft die Kupplungsreaktion nicht ab.<sup>[118,147]</sup> Gute Kupplungsausbeuten werden generell bei Einsatz elektronenreicher Boronsäuren erhalten.<sup>[117]</sup> Bei hoher sterischer Hinderung der Boronsäure werden vorzugsweise stärkere Basen eingesetzt.<sup>[118]</sup> Die Verbindungen (**B**) und (**C**) sind nachgewiesen und identifiziert.<sup>[124]</sup>

<sup>21</sup> Beispiele siehe Lit. [144]

Die gewichtigen Vorteile gegenüber anderen Kreuzkupplungen sind die Stabilität und geringere Giftigkeit der Boronsäuren und die meist leichtere Aufarbeitung bei der Darstellung der Boronsäuren (im Vergleich zu Stannylverbindungen<sup>[148]</sup>), sowie auch nach der Kupplung. Häufig sind die benötigten Boronsäuren bereits kommerziell erhältlich.<sup>[117]</sup> Ein weiterer wichtiger Synthese-Vorteil ist die Darstellung von (*E*)-Styrylboronsäuren durch Hydroborierung von Phenylacetylenen mit Dialkoxyboran (RO)<sub>2</sub>B-H. Dabei werden regio- und stereospezifisch (*E*)-Styrylboronsäure-Derivate erhalten. Dies ist für die A<sub>2A</sub>-Antagonisten ein wichtiger Substituent. Desweiteren ist die Suzuki-Reaktion bekannt für ihre „hohe Chemo-, Regio- und Stereoselektivität“<sup>[103,118]</sup> bei gleichzeitig milden Versuchsbedingungen.<sup>[137]</sup> Allerdings ist die Stille-Kupplung die generell mehr erfolgversprechende Methode; bei Versagen der Suzuki-Variante wird die Stille-Reaktion empfohlen.<sup>[124]</sup>

Die Suzuki-Kupplung ist bei Heteroaromaten sehr etabliert. Kupplungen an Imidazolen,<sup>[149]</sup> Pyridinen,<sup>[150]</sup> Pyridazinen,<sup>[151]</sup> Pyrimidinen<sup>[152-154]</sup> und Pyrazinen<sup>[152,155]</sup> sind literaturbekannt.

### 3.3.5.1. Reihenfolge der Reaktivität von Heteroaromathalogeniden

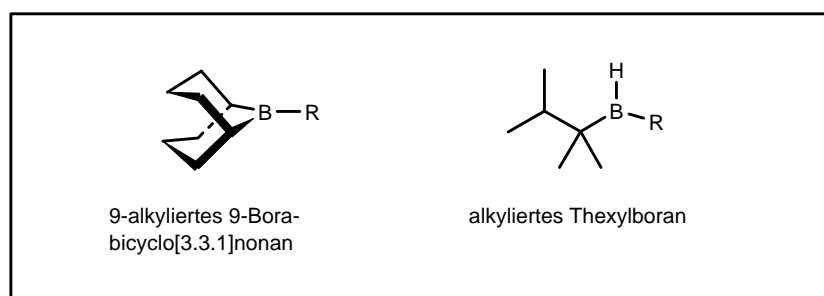
Elektronenarme Aromaten und Heteroaromaten, wie z.B. nitrosubstituierte Benzol- oder Pyridin-Derivate, nennt man aktiviert.<sup>[146,155]</sup> Solche aktivierte Arylchloride reagieren als elektrophile Kupplungspartner besonders gut, da das Palladium leichter oxidativ in die Kohlenstoff-Chlor-Bindung insertieren kann als bei nicht-aktivierten. Die Brom- oder gar Iodanaloga sind noch reaktiver.<sup>[144,155]</sup>

### 3.3.5.2. Einschub: Nicht-aktivierte Chloraryle

In jüngster Zeit wurden allgemein anwendbare Bedingungen für die Suzuki-Kupplung mit Arylchloriden veröffentlicht,<sup>[156]</sup> wobei neuerdings auch nicht-aktivierte Arylchloride mit exzellenten Ausbeuten verwendet werden können.<sup>[157,158]</sup> Dies wird mit Hilfe neuer Katalysatoren mit sterisch sehr anspruchsvollen Phosphanliganden erreicht.<sup>[150,157-159]</sup> Bei Heteroaromaten reagieren die Arylchloride gut, da diese meist elektronenarm und dadurch aktiviert sind.<sup>[146]</sup>

### 3.3.5.3. Beteiligung von $sp^3$ -Kohlenstoff in der C-C-Bindungsbildung durch Kreuzkupplung

Obwohl zwar meistens  $sp^2$ -Kohlenstoffe gekuppelt werden, ist die Suzuki Reaktion aber auch auf  $sp^3$ -Kohlenstoffatome anwendbar – zumindest bei den Bor-Nucleophilen.<sup>[118,124]</sup> Oft kommen hier keine Boronsäure-Derivate mehr zum Einsatz, sondern sterisch sehr anspruchsvolle Borane, wie z.B. das bicyclische 9-BBN oder das Thexylboran (siehe Abb. 10).<sup>[124]</sup> Das monoalkylierte Thexylboran muss zunächst noch mit Triethylamin versetzt werden, wobei das monoalkylierte Boran freigesetzt wird.

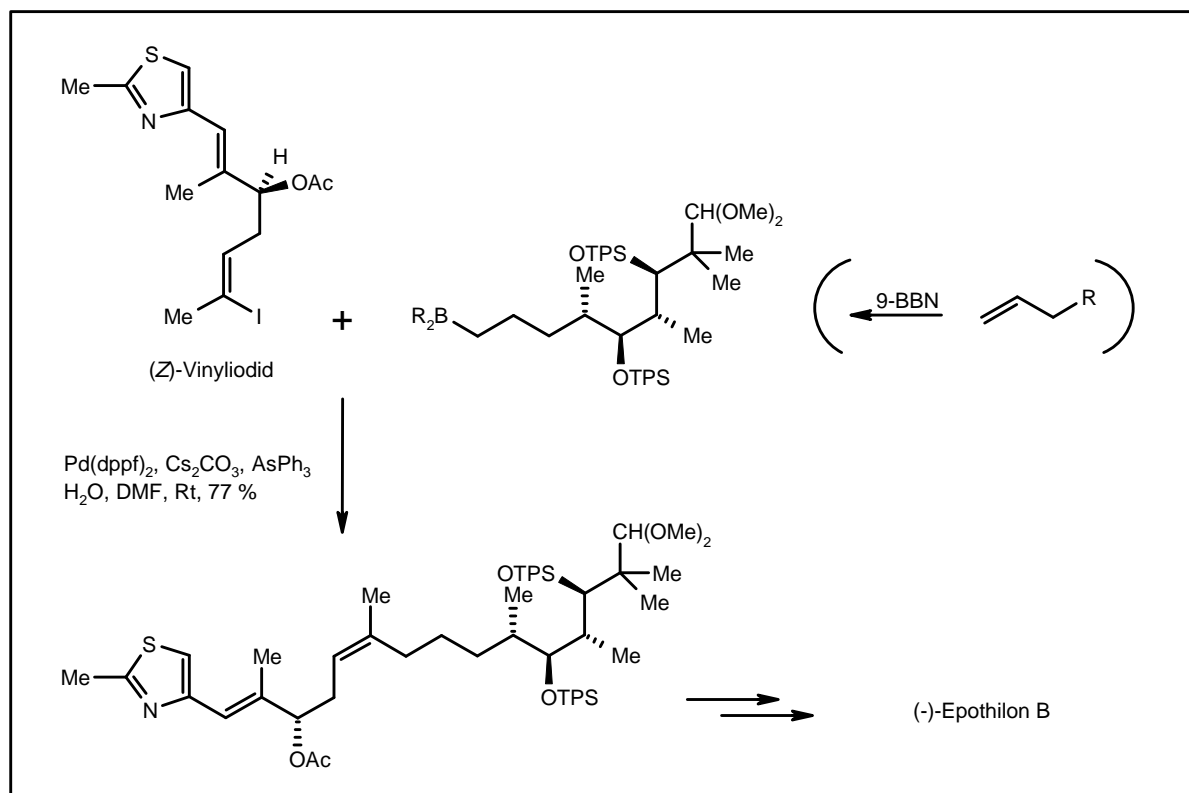


**Abb. 10:** Beispiele für Bor-Nucleophile, die in Suzuki-Kupplungen eingesetzt werden, um den Alkylsubstituenten R zu übertragen

Die Elektrophile weisen aber weiterhin ein  $sp^2$ -Kohlenstoffatom auf. Besser ausgearbeitet für Bindungsknüpfungen zwischen zwei  $sp^3$ - $sp^3$ -Kohlenstoffatomen sind Synthesen von Zinkreagenzien oder von Organocupraten unter Nickel-Katalyse, die mit Halogenverbindungen umgesetzt werden.<sup>[160]</sup>

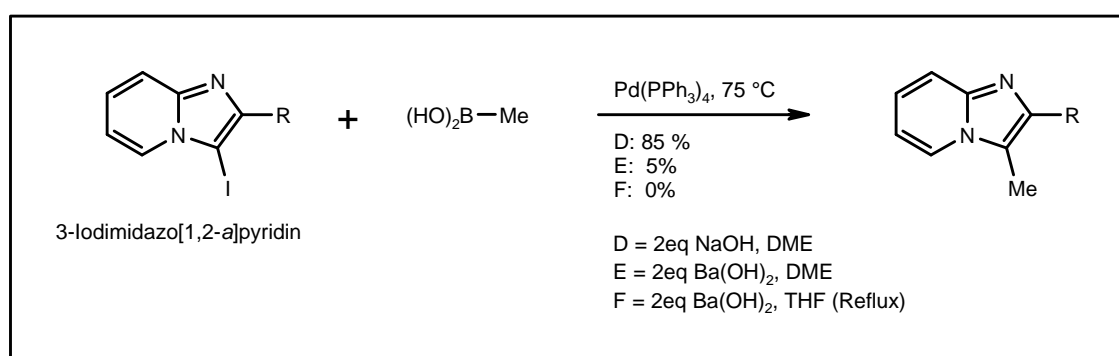
Ein herausragendes Beispiel für die Suzuki-Kupplung zwischen einem  $sp^3$ - und  $sp^2$ -C-Atomen ist die Totalsynthese von (-)-Epothilon B (siehe Schema 24). Hier wird ein chirales Iodvinyl mit einem aliphatischen Boran, einer „Bor-Alkyl“-Verbindung“,<sup>[143]</sup> in einer bis dato unbekanntem Kupplungsreaktion umgesetzt.<sup>[143] 22</sup>

<sup>22</sup> Das Besondere an dieser Kupplung ist das (Z)-Vinylidiodid, das nicht vom  $\beta$ -Iodenon bzw.  $\beta$ -Iodenoat-Typ ist.



**Schema 24:** Knüpfung einer  $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Kohlenstoffbindung als Schlüsselschritt der Naturstoffsynthese von (-)-Epothilon B.

3-Iodimidazo[1,2-*a*]pyridin-Derivate werden mit Methylboronsäure in Anwesenheit von zwei Äquivalenten Natriumhydroxid in Dimethoxyethan erfolgreich umgesetzt (siehe Schema 25).<sup>[161]</sup>

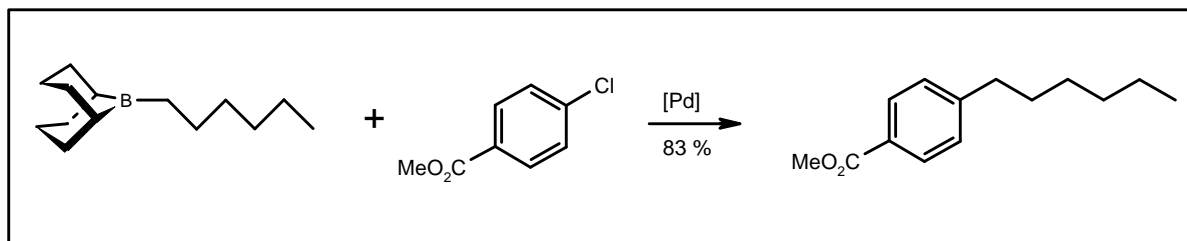


**Schema 25:** Die Angaben im Bild beziehen sich auf  $\text{R} = \text{Ph}$ ; für  $\text{R} = \text{CO}_2\text{Et}$  gelingt die Kupplung nicht; weder bei Einsatz von 2 eq  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  in Toluol noch in DME

Wie man erkennen kann, ist die Reaktion äußerst empfindlich gegenüber Veränderungen der Base. Ersetzt man Natriumhydroxid durch Bariumhydroxid, so sinkt die Ausbeute drastisch von 85 % auf 5 %. Für die Übertragung einer Methylgruppe in Kupplungsreaktionen wird

generell die Stille-Kupplung unter Verwendung von Tetramethylstannan bevorzugt.<sup>[105]</sup> Dafür existieren auch weit mehr Literaturbeispiele (siehe Kapitel 3.3.4.2.).

Ein strukturell einfaches Beispiel einer Suzuki-Kupplung, in welcher *n*-Hexyl von 9-Hexyl-9-BBN auf einen 4-Chlorbenzoesäuremethylester übertragen wird, zeigt Schema 26.

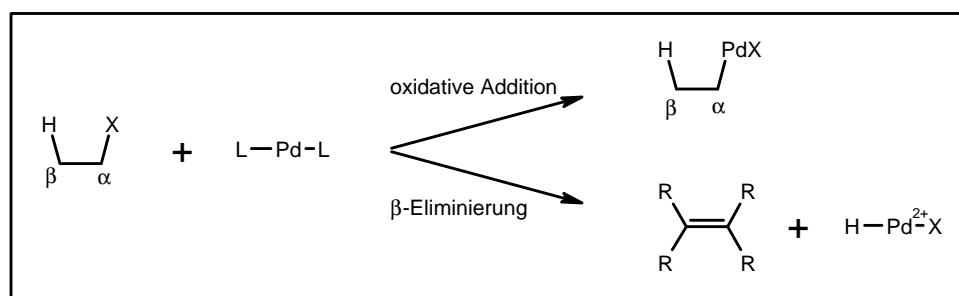


**Schema 26:** Beispiel für eine Alkylübertragung auf einen Chloraromaten

Das Besondere an dieser Reaktion ist der Einsatz eines nicht-aktivierten Chloraryls. Der dazu benötigte, sterisch äußerst voluminöse Katalysator wird *in situ* aus Palladium(II)acetat und (*o*-Biphenyl)dicyclohexylphosphan gebildet und nur in einer stöchiometrischen Menge von 1 Molprozent zugegeben.<sup>[150]</sup> Diese neuen Katalysatoren sind sogar bei Chloraromaten noch in sehr kleinen Mengen hochreaktiv. Meistens wird eine Menge von drei Molprozenten an Katalysator eingesetzt.

Es gibt insgesamt nur sehr wenige Beispiele für Suzuki-Kupplungen mit einem Bor- $sp^3$ -Kohlenstoff-Nucleophil. Noch schwieriger wird es, wenn das Elektrophil ein  $sp^3$ -C-Atom in die neu zu knüpfende Bindung einbringen soll.

Bei Einsatz von Alkylhalogeniden mit **b**-Wasserstoffatomen kann eine **b**-Eliminierung als Konkurrenzreaktion zur oxidativen Addition ablaufen (siehe Schema 27). Dies hängt stark von den Bildungsgeschwindigkeiten der Zwischenstufen ab.<sup>[124]</sup> Iodalkane sind hier günstige Elektrophile für die Suzuki-Reaktion.<sup>[124 und dort zitierte Lit.]</sup>

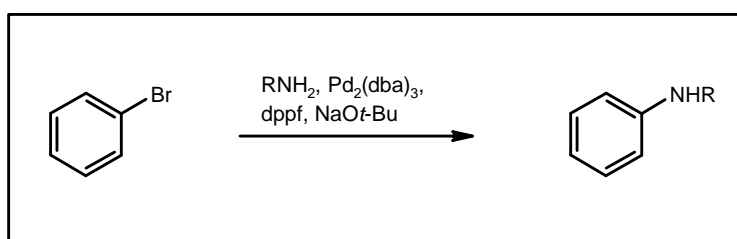


**Schema 27:** Entstehung eines Palladium-Hydrido-Komplexes bei langsamer oxidativer Addition als Konkurrenzreaktion zur oxidativen Addition

### 3.3.5.4. Mögliche Nebenreaktionen bei Einsatz der geplanten Aminoboronsäuren

Bei Boronsäuren kann als Nebenreaktion bei Anwesenheit von Alkohol oder Wasser eine Protodeboronierung eintreten, d.h. die Boronsäure wird abgebaut und steht nicht mehr für die Kupplungsreaktion zur Verfügung. Meist wird mit einem leichten Überschuss an Boronsäure gearbeitet.<sup>[118]</sup>

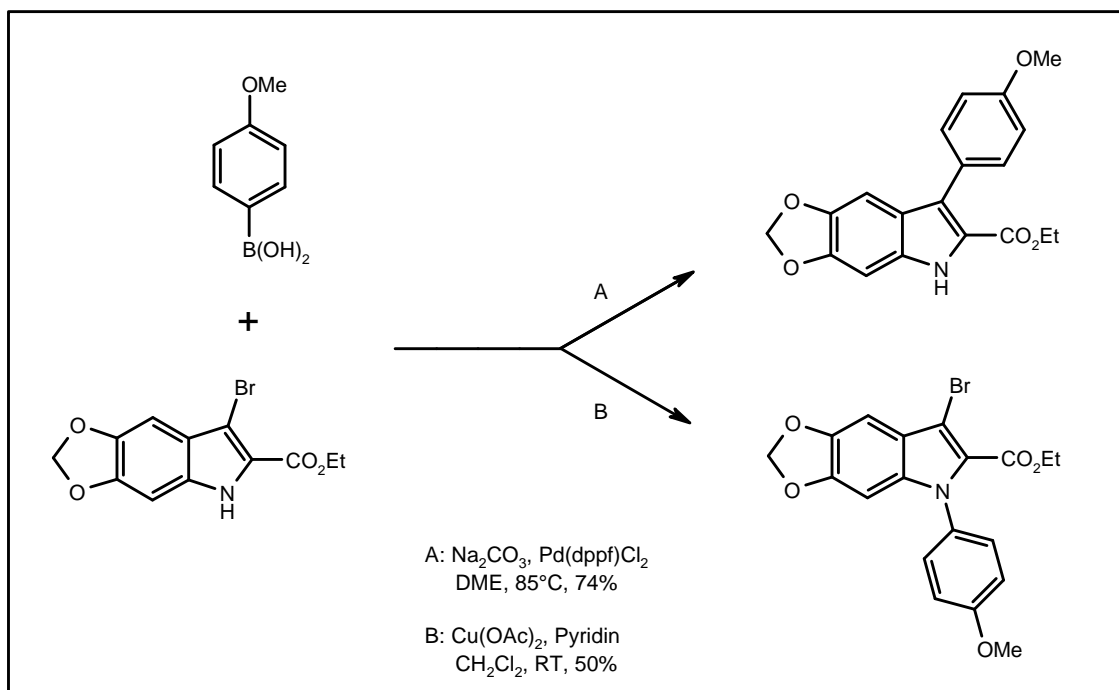
Eine Nebenreaktion am Elektrophil unter Suzuki-Bedingungen bei Anwesenheit einer Aminoboronsäure kann die Aminierung sein. Besonders bei primären Aminen ist die *ipso*-Substitution an Halogenaromaten (oder an Triflataromaten) unter Palladium-Katalyse bekannt (siehe Schema 28).<sup>[162] 23</sup>



**Schema 28:** Palladium-katalysierte Aminierung

Manchmal kann die Art der chemischen Umsetzung durch die Wahl des Katalysators sogar hochselektiv gesteuert werden, wie das Beispiel des 3-Brom-2-ethyloxycarbonylindol-Derivats veranschaulicht (siehe Schema 29).

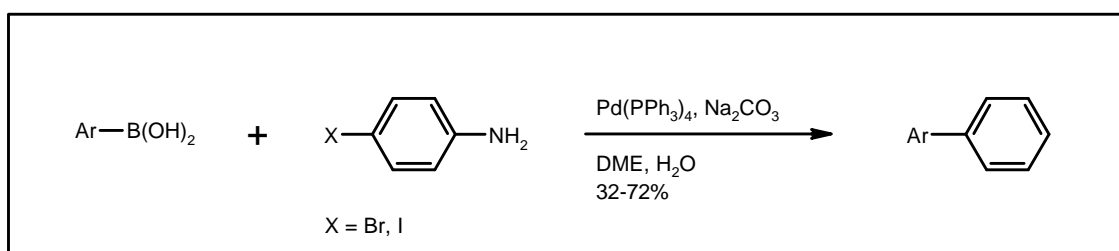
<sup>23</sup> Beispiel am geschützten Guanosinderivat siehe Lit. [163]



**Schema 29:** Selektive Steuerung der Reaktion durch die Wahl des Katalysators

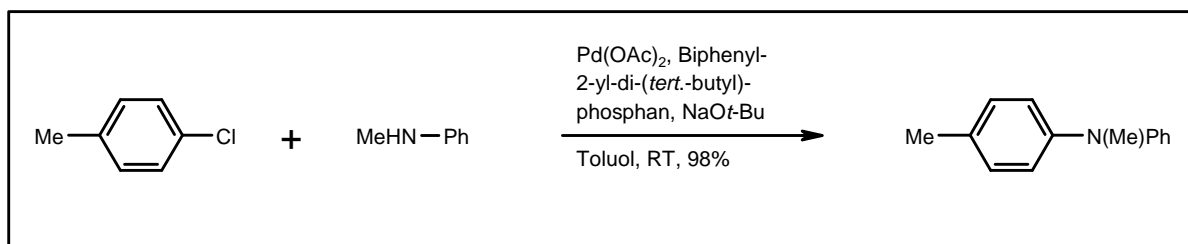
Bei Verwendung von Kupfer(II)acetat erfolgt die Aminierung, bei Einsatz von Palladium läuft eine Suzuki-Kupplung ab.<sup>[164]</sup>

Jüngste Untersuchungen ergaben als Nebenreaktion beim Einsatz von Aminoarylhalogeniden (Anilinhalogeniden) unter Standard-Suzuki-Bedingungen eine Desaminierung. Die Kupplung erfolgt an der Position des Halogens, aber die Aminogruppe geht verloren (siehe Schema 30).<sup>[165]</sup>



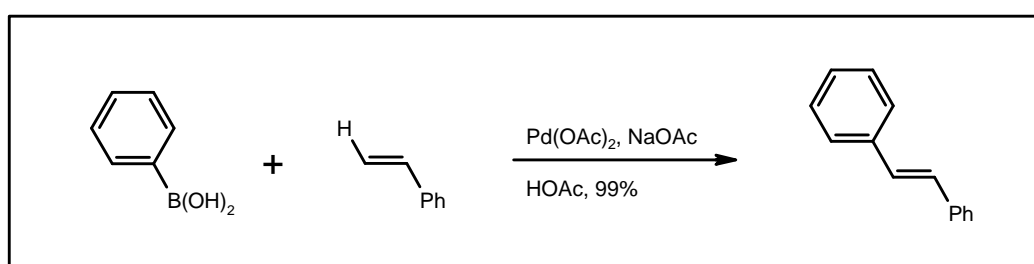
**Schema 30:** Desaminierung unter Suzuki-Bedingungen

Eine weitere denkbare Nebenreaktion bei Einsatz von Aminophenylderivaten und Arylhalogeniden ist die Aminierung zu einem *N,N*-Diarylammin. Sowohl primäre als auch sekundäre Anilin-Derivate können unter Palladium-Katalyse mit Arylchloriden auf diese Weise reagieren (siehe Schema 31).<sup>[158]</sup>



**Schema 31:** Palladium-katalysierte Aminierung von 4-Chlortoluol

Desweiteren können Boronsäuren unter Palladium-Katalyse mit Alkenen auch in einer Heck-ähnlichen Reaktion reagieren (siehe Schema 32).<sup>[166]</sup>



**Schema 32:** Heck-ähnliche Reaktion zwischen Boronsäure und Styrol

Dies sind alle möglichen Nebenreaktionen, die bei der geplanten Suzuki-Kupplung mit Aminoboronsäuren zur Darstellung von Azido-funktionalisierten Xanthinen berücksichtigt werden müssen.

### 3.3.5.5. Besonderheiten und Einschränkungen bei der Suzuki-Kupplung

#### 3.3.5.5.1. Labile, aromatische Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen

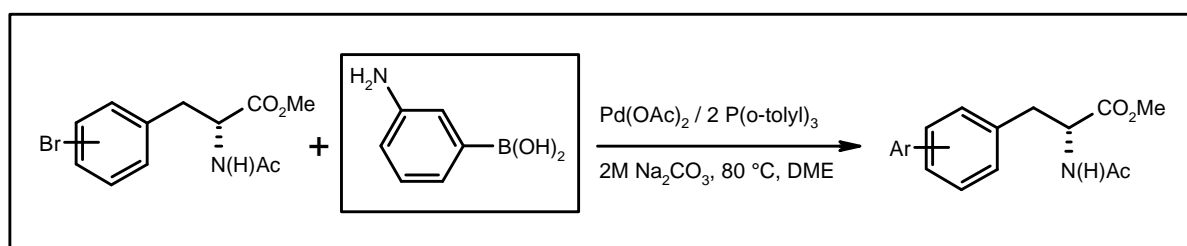
Die Umsetzung von Arylboronsäuren mit Arylhalogeniden unter Palladiumkatalyse unterliegt einer besonderen Beschränkung: labile aromatische Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen werden kaum gekuppelt.<sup>[91]</sup> Diese Bemühungen werden in der Literatur oft so dargestellt, dass „alle“ Versuche mit freien Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen nicht gelingen könnten. Vielleicht liegen die Ursachen für das Misslingen aber gleichzeitig auch bei anderen Faktoren (z.B. der Wahl des richtigen Katalysators, dessen Wirkung unter Umständen ganz entschieden von allen Details der Versuchsbedingungen abhängen kann<sup>[109,152]</sup>). Jedoch laufen die Kupplungen oft mit deutlich schlechteren Ausbeuten ab, wenn freie Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen anwesend sind.<sup>[91]</sup>



Die Frage, ob Substanzen mit labilen Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen erfolgreich nach *Suzuki* gekuppelt werden können, ist in dieser Arbeit sehr wichtig, da einerseits die verwendeten Xanthine am N7 ein Wasserstoffatom aufweisen (für A<sub>1</sub>-Antagonisten) oder die geplanten Boronsäuren z.B. eine aromatische Aminogruppe besitzen, die dann in die fotoaffine Azidogruppe umgewandelt werden soll.

Generell werden in der Mehrzahl der Versuchsprotokolle keine Verbindungen mit freien aromatischen Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen umgesetzt. Nur bei einigen Versuchen wird die Ausbeute explizit mit 0 % angegeben. Manche Autoren arbeiten spezifische Reaktionsbedingungen aus, mit denen sie ihre Edukte mit labilen Wasserstoff-Bindungen koppeln können, um sich die Reaktionsschritte Schutzgruppe anbringen und abspalten sparen zu können.<sup>[167]</sup> Folgende Beispiele waren besonders hilfreich, um die richtigen Reaktionsparameter für die geplante Kupplung am Xanthin heraus zu arbeiten.

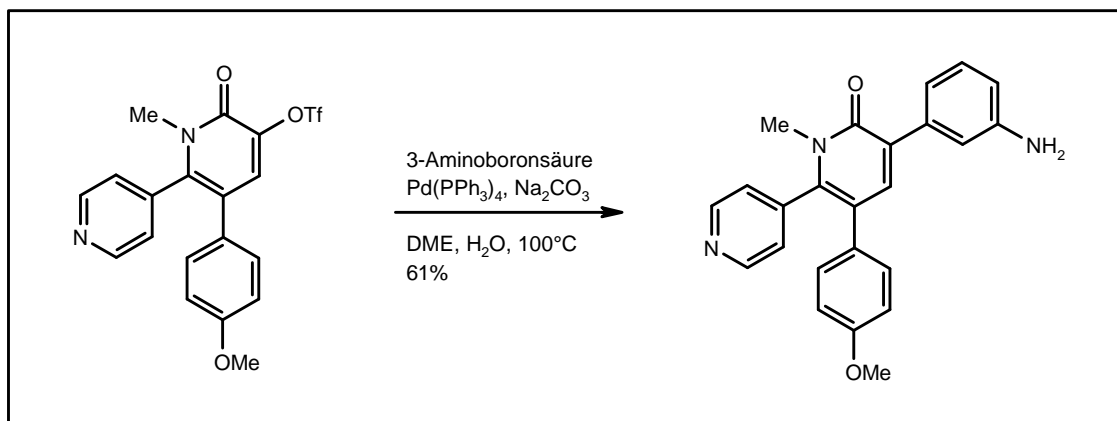
Besonders erwähnenswert ist das Beispiel der Umsetzung von 3-Aminophenylboronsäure in Dimethoxyethan an ein Bromphenylalanin-Derivat (siehe Schema 33).<sup>[103]</sup>



**Schema 33:** Suzuki-Kupplung einer Aminoboronsäure mit freien Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen

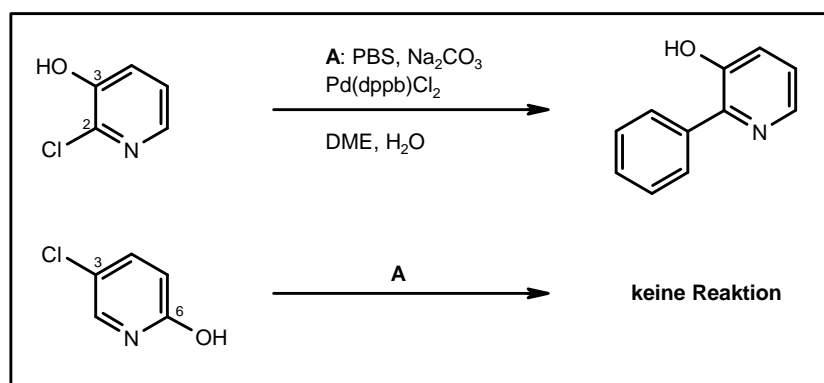
Hier wird eine Aminoboronsäure erfolgreich nach *Suzuki* gekuppelt. Diese Verbindung stellt sozusagen den Schlüsselbaustein dar. Dieser wäre dazu geeignet, nach Einführung in die C8-Position des Xanthins, in wenigen Schritten in ein Fotoaffinitätslabel umgewandelt werden zu können.

Eine sehr bemerkenswerte Kupplung ist die zwischen einer 3-Aminoboronsäure und einem 2-Pyridon-Derivat (siehe Schema 34). Die Reaktion wird in wässrigem Dimethoxyethan durchgeführt, wobei die Ausbeute 61 % beträgt.<sup>[168]</sup>



**Schema 34:** Eine Aminoboronsäure wird mit einem Pyridon-Derivat mit Triflat-Abgangsgruppe gekuppelt

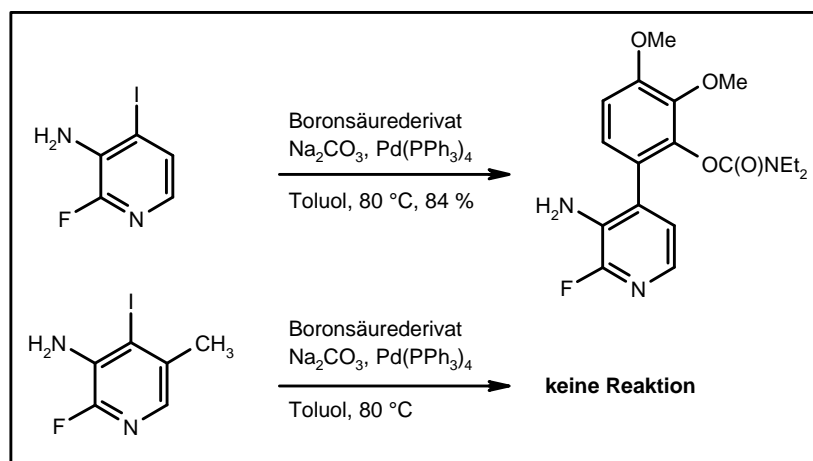
Anhand des nächsten Beispiels kann sehr schön gezeigt werden, dass allein das Vorhandensein von labilen Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen nicht ausreicht, um voraussagen zu können, dass eine Kreuzkupplungsreaktion nicht stattfinden kann (siehe Schema 35).<sup>[109,152]</sup>



**Schema 35:** Die Regioisomere 2-Chlor-3-hydroxypyridin und 3-Chlor-6-hydroxypyridin zeigen sehr unterschiedliches Verhalten gegenüber der Suzuki-Kupplung

Setzt man die beiden Regioisomere 2-Chlor-3-hydroxypyridin und 3-Chlor-6-hydroxypyridin als Edukte in obiger Suzuki-Reaktion ein, so reagiert nur das 2-Chlor-3-hydroxypyridin. Im Falle des 3-Chlor-6-hydroxypyridin findet keine Umsetzung statt. Hier sind wohl hauptsächlich elektronische Effekte für das Gelingen bzw. Misslingen der Kupplungsreaktion verantwortlich.

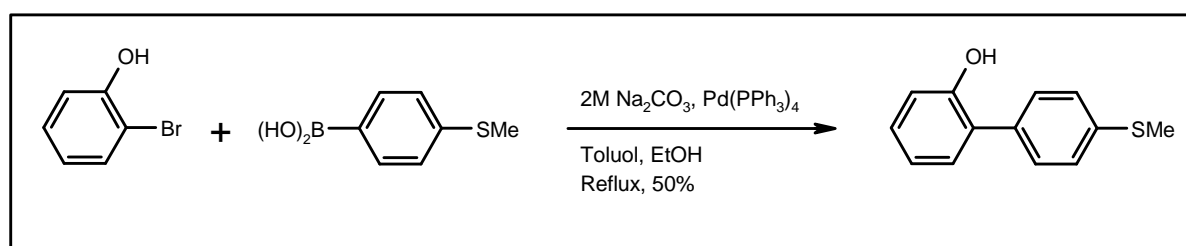
Folgendes Beispiel veranschaulicht, dass Elektrophile mit labilen Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen auch in sehr guten Ausbeuten nach *Suzuki* gekuppelt werden können (siehe Schema 36).<sup>[145]</sup>



**Schema 36:** Suzuki-Kupplung von 3-Aminopyridin-Derivaten

Die Suzuki-Kupplung reagiert bekanntermaßen empfindlich auf sterische Hinderung am Halogenatom des Elektrophils.<sup>[106]</sup> So reagiert nur das einfach *ortho*-substituierte 4-Iodpyridin-Derivat zum erwünschten Kupplungsprodukt, das zweifach *ortho*-substituierte Edukt dagegen ist unreaktiv.

Ebenfalls erfolgreich verläuft die Kupplung von 2-Bromphenol mit freier Wasserstoff-Sauerstoff-Bindung und 4-Thiomethylphenylboronsäure unter Suzuki-Standard-Bedingungen mit einer Ausbeute von 50 % (siehe Schema 37).<sup>[169]</sup>



**Schema 37:** Suzuki-Kupplung eines Elektrophils mit phenolischem Wasserstoffatom

Man hat oben also Beispiele vorliegen, die sehr deutlich zeigen, dass der Erfolg einer geplanten Suzuki-Kupplung sowohl von den sterischen als auch von den elektronischen Eigenschaften des Elektrophils abhängt.

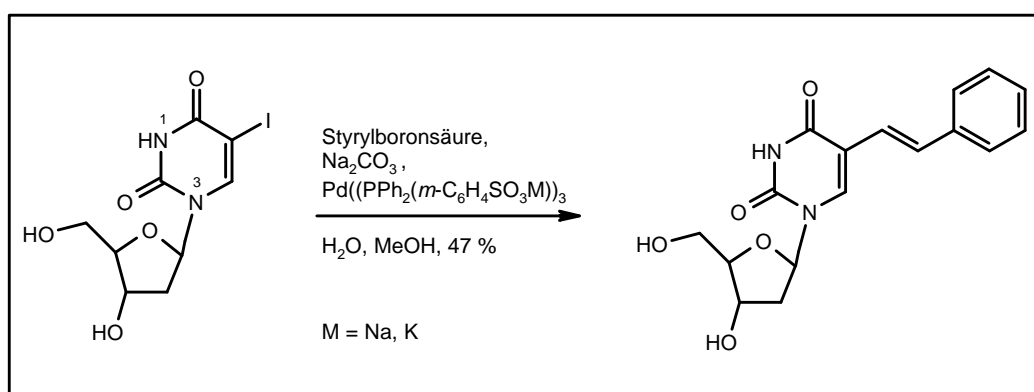
Falls die geplanten Reaktionen mit labiler Heteroatom-Wasserstoff-Bindung nicht durchführbar sein sollten, muss mit Schutzgruppen gearbeitet werden. Für das N7-H am Xanthin eignen sich im allgemeinen Benzyl<sup>[96,170,171]</sup> - oder stärker elektronenziehend - Formyl gut.<sup>[172]</sup> Für geplante Deprotonierungen am Xanthin sind dirigierende Gruppen (DoM-Methodik)<sup>24</sup> wie Methoxymethyl (MOM)<sup>[177,178]</sup> oder Phenylsulfonyl (PhSO<sub>2</sub>) besonders geeignet, die Benzylschutzgruppe kann hier ebenfalls eingesetzt werden.<sup>[179]</sup>

Nach intensiver Literatursuche konnten genügend Beispiele gefunden werden, die deutlich zeigen, dass sowohl aromatische als auch aliphatische<sup>[144,155]</sup> Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen durchaus in Suzuki-Kupplungen eingesetzt werden können und dies mit zum Teil sehr guten Ausbeuten. Es scheint also, dass die lange vorherrschende Meinung, Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen könnten „nicht“ gekuppelt werden, nicht immer richtig ist.

### 3.3.5.5.2. Umsetzung im wässrigen Medium

Trotz möglicher Protodeboronierung kann die Suzuki-Kupplung in wässrigem Medium durchgeführt werden. Bei Alkenylboronsäuren ist die Protodeboronierung in Wasser bekanntermaßen sehr langsam.<sup>[118]</sup> Die Umsetzung in polaren Lösemitteln ist vor allem für die Synthese von Nucleotiden interessant. Hierzu wird allerdings auch ein wasserlöslicher Palladium-Katalysator benötigt.

Eine Möglichkeit ist die Derivatisierung der Phenylringe in Tetrakis(triphenylphosphan)-palladium(0) mit Sulfonatgruppen.<sup>[136]</sup> Mit diesem Katalysator kann 5-Iod-2'-desoxyuridin mit (*E*)-Styrylboronsäure in 47-prozentiger Ausbeute umgesetzt werden (siehe Schema 38).



**Schema 38:** Suzuki-Kupplung an einem Uridin-Derivat in wässrigem Milieu

<sup>24</sup> DoM = *directed ortho metalation*, siehe Lit. [173]; Einsatz bei Suzuki-Kupplungen, siehe Lit. [174,175]; DoM an Heteroaromaten siehe Lit. [176]

Ein weiteres Beispiel ist Uracil, welches in Acetonitril / Wasser regioselektiv in einer Palladium-katalysierten Kupplungsreaktion am N<sub>1</sub> alkyliert wird.<sup>[137]</sup> Auch Suzuki-Kupplungen mit einer Hydroxyphenylboronsäure und Brombenzol-Derivaten (z.B. Brombenzylacetamid mit freier N-H-Bindung) können in „Wasser“ durchgeführt werden. Beide Kupplungspartner besitzen „labile“ Hetero-Wasserstoff-Bindungen. Erwähnenswert ist der dabei eingesetzte Katalysator: Pd(OAc)<sub>2</sub>.<sup>[137]</sup> Diese Palladiumverbindung ist luftunempfindlich.

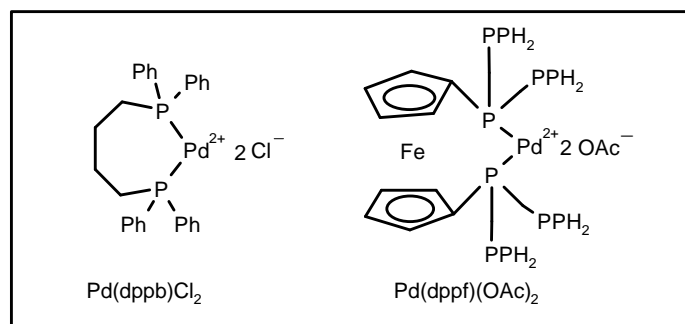
### 3.3.5.5.3. Katalysator-Einschränkungen

Der Katalysator Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) ist lichtempfindlich<sup>[144]</sup> und instabil an der Luft.<sup>[180,181]</sup><sup>25</sup> Manche Autoren verweisen auf die stark unterschiedlichen Qualitäten von gekauftem Material und stellen ihren Katalysator deshalb selbst her. Vor allem bei neuartigen Kupplungsvorhaben kann dies eine Fehlerquelle darstellen, die häufig nicht als solche erkannt wird. Die Darstellung kann aus Palladium(II)nitrat<sup>[180]</sup> oder Bis-allylpalladium erfolgen.<sup>[182]</sup> Palladium-Katalysatoren mit sterisch anspruchsvollen Phosphanliganden verhalten sich meist sehr reaktiv, weil sie sich sehr schnell zu einer koordinativ ungesättigten Spezies umwandeln.<sup>[124]</sup>

Bei den Chlorheteroaromaten stellt sich der Standard-Katalysator Tetrakis(triphenylphosphan)palladium oft als unwirksam heraus.<sup>[109,152]</sup> Häufig wird Triphenylphosphan gegen einen bidentalen Phosphanliganden ersetzt, wie z.B. bei [1,4-Bis(diphenylphosphan)butan]-palladium(II)dichlorid (Pd(dppb)Cl<sub>2</sub>)<sup>[152]</sup> oder 1,1'-Bis(diphenylphosphan)ferrocen)-palladium(II)acetat [Pd(dppf)(OAc)<sub>2</sub>] (welches *in situ* aus Palladiumacetat und 1,1'-Bis(diphenylphosphan)ferrocen hergestellt wird) (siehe Abb. 11).<sup>[155]</sup>

---

<sup>25</sup> Bei Zhang und Allen wird Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) auch als feuchtigkeitsempfindlich beschrieben.<sup>[181]</sup>



**Abb. 11:** Strukturen häufig eingesetzter, bidentaler Palladium-Katalysatoren

Immer öfter werden in jüngster Zeit Vorschriften für Suzuki-Kupplungen erarbeitet, bei denen Polymer-gebundenes Palladium zum Einsatz kommt.<sup>[181,183]</sup> Der Vorteil ist die Möglichkeit der Wiederaufarbeitung des Katalysators. Obwohl er meist nur in einer stöchiometrischen Menge von 3 Molprozenten zugegeben wird, macht dies oft eine große Gewichtsmenge aus, da sein Molekulargewicht sehr hoch ist (z.B.  $M_{(\text{Tetrakis}(\text{triphenylphosphan})\text{palladium})} = 1155.58 \text{ g / mol}$ ). Neue Ansätze sind auch luftstabile Katalysatoren.<sup>[181]</sup>

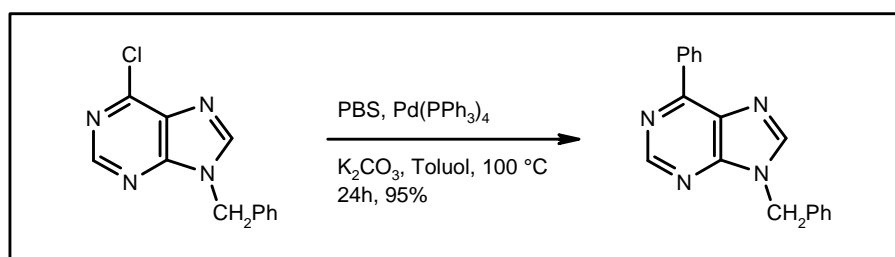
### 3.3.5.6. Beispiele zur Erarbeitung der Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Kupplung am Xanthingerüst

Da die Suzuki-Reaktion an Xanthinderivaten literaturunbekannt ist, werden Beispiele herangezogen, bei denen chemisch verwandte Strukturen eingesetzt werden. Pyridine,<sup>[152,155]</sup> Diazabenzole (Pyridazine,<sup>[146]</sup> Pyrimidine,<sup>[152-154]</sup> Pyrazine<sup>[152,155]</sup>), Uracilderivate<sup>[184]</sup> oder Purine (Adenin, Adenosin...)<sup>[117,185]</sup> werden in der Literatur nach der Suzuki-Methode umgesetzt.

Die chemisch und strukturell ähnlichsten Literaturbeispiele wurden ausgewertet und die dort verwendeten Reaktionsbedingungen für den Einsatz an den geplanten Kupplungsreaktionen untersucht.

Die erste Suzuki-Reaktion an einem 6-Halogenpurin stammt von *Havelková et al.* aus dem Jahre 1999 (siehe Schema 39):<sup>[117]</sup> 9-Benzyl-6-chlorpurin (und 7-Benzyl-6-chlorpurin) wird mit Phenylboronsäure in sehr guter Ausbeute gekuppelt. Dabei wurde zusammenfassend festgestellt, dass Kupplungen elektronenreicher Boronsäuren am besten mit Kaliumcarbonat

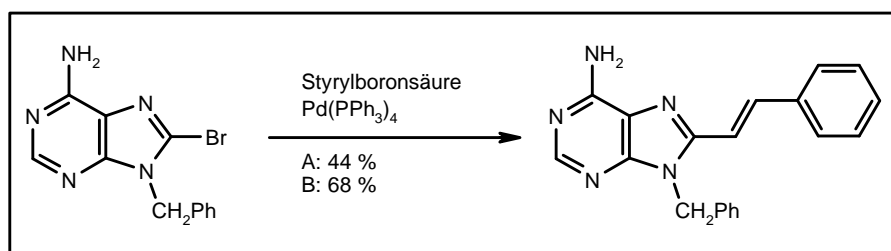
in Toluol verlaufen. Elektronenarme Aryl- oder Alkenylboronsäuren werden mit größerem Erfolg mit wässriger Kaliumcarbonat-Lösung in Dimethoxyethan umgesetzt.



**Schema 39:** Suzuki-Kupplung am 9-Benzyl-6-chlorpurin

Die Umsetzung reagiert sehr empfindlich auf die Natur der Base: so kann bei Verwendung von Natriumcarbonat, Caesiumcarbonat, Ethyldiisopropylamin oder Natriummethanolat kein Produkt mehr nachgewiesen werden. Wird hingegen wässriges Kaliumcarbonat in Dimethoxyethan statt Toluol eingesetzt, so kann die Reaktionsdauer drastisch von 24 h auf 6 h verkürzt werden. Die Autoren vermuten eine Zersetzung des Katalysators bei Einsatz von Dimethylformamid, da die Ausbeuten schlechter und die Reaktionszeiten länger werden. Im Fall der Butylboronsäure findet keine Umsetzung zu einer  $sp^3$ - $sp^2$ -C-C-Bindung statt. Die Reaktion kann auch erfolgreich auf 6-Chlorpurin- und 2,6-Dichlorpurin-Nucleoside angewendet werden.<sup>[186,187]</sup> 6-Iodderivate reagieren schneller als die 6-Chlorderivate. Bei der Kupplung von 6-Chlor-7-benzyl- und 6-Chlor-9-benzylpurinen wird nicht erwähnt, ob die Kupplung auch ohne Schutzgruppe versucht worden ist.<sup>[117]</sup>

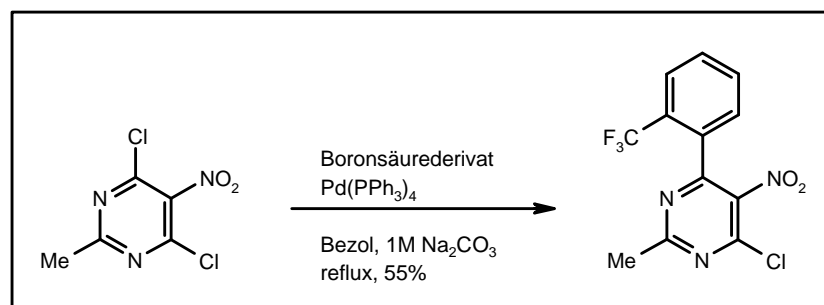
Später wurde die Reaktion auch auf die Positionen 2 und 8 ausgedehnt. 9-Benzyl-8-bromadenin reagiert mit (*E*)-Styrylboronsäure zu 9-Benzyl-8-(*E*)-Styryladenin (siehe Schema 40).<sup>[185]</sup>



**Schema 40:** Reaktionsbedingungen A: Kaliumcarbonat, Toluol, 100 °C;

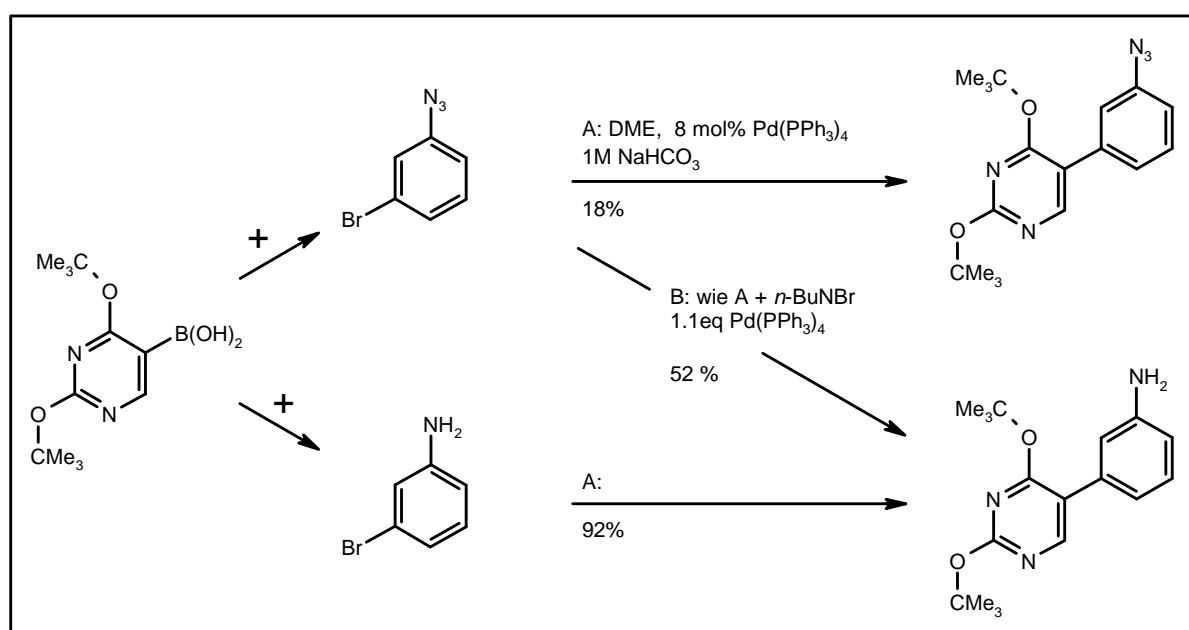
B: 1.9 M Kaliumcarbonat-Lösung, Dimethoxyethan, 85 °C.

Ein weiteres interessantes Beispiel ist die Kupplung von 4,6-Dichlor-2-methyl-5-nitropyrimidin und *ortho*-Trifluormethylphenylboronsäure mit dem Standard-Katalysator Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (siehe Schema 41).<sup>[153]</sup> 26



**Schema 41:** Suzuki-Kupplung am Pyrimidin-Gerüst

Bei der Umsetzung von 2,4-Di-*tert*-butoxypyrimidin-5-yl-boronsäure mit 1-Azido-3-brombenzol wird beobachtet, dass nur 18 % des Azidoprodukts entstehen, das zudem noch verunreinigt vorliegt, neben 52 % an hydrodeboroniertem Ausgangsmaterial 2,4-Di-*tert*-butoxypyrimidin (siehe Schema 42). Die Autoren vermuten eine Reduktion der Azidogruppe bei gleichzeitiger Zerstörung des Katalysators Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0). Diese Annahme wird bestätigt durch Versuche unter Einsatz von 1.1 Äquivalenten Katalysator. Es werden 52 % des Amino-substituierten Produkts isoliert. Wird 3-Bromaminobenzol gekuppelt, so entsteht dasselbe Produkt in einer Ausbeute von 92 %.<sup>[184]</sup>

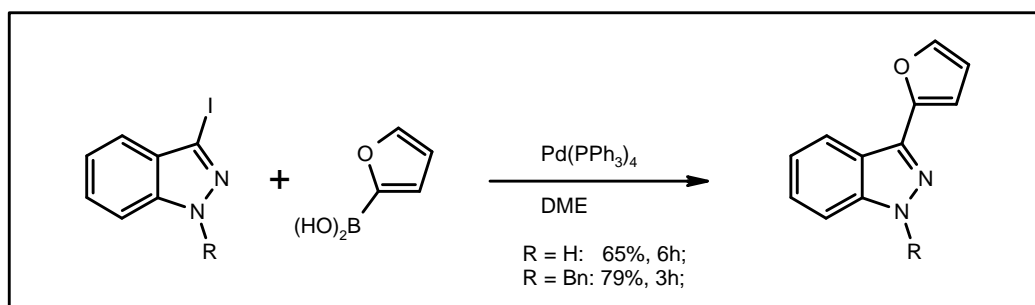


**Schema 42:** Kupplung mit Amino- und Azido-funktionalisierten Elektrophilen

<sup>26</sup> Die Zielmoleküle, arylsubstituierte Adenin- und 8-Azaadenin-Derivate, wirken als CRH-Antagonisten (CHR = corticotropin-releasing-hormone)



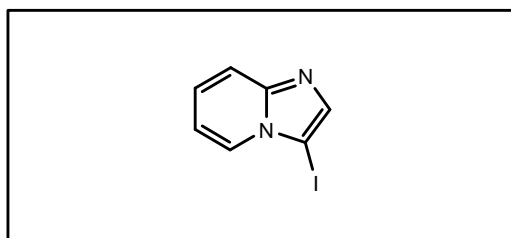
Bei Suzuki-Kupplungen von elektronenreichen Indazolen wird die freie NH-Gruppe als ein die Ausbeute limitierender Faktor erkannt, der auch die langen Reaktionszeiten verursacht (siehe Schema 43).



**Schema 43:** Suzuki-Kupplung von 3-Iodindazolen

Nach Anbringen einer Benzylschutzgruppe werden sehr gute Ausbeuten nach kurzen Umsatzzeiten erhalten. Das Lösemittelgemisch Toluol-Ethanol ist dem Dimethoxyethan deutlich überlegen.<sup>[188]</sup>

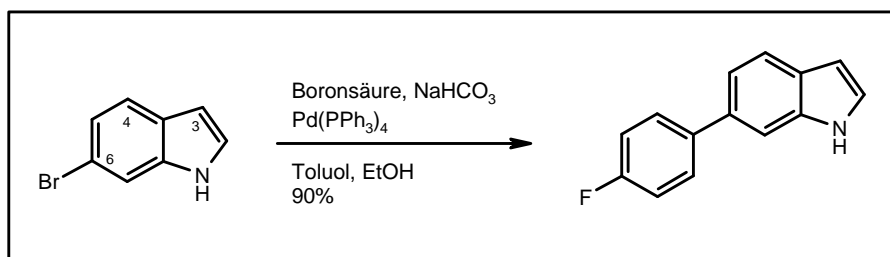
Auch 3-Iodimidazo[1,2-*a*]pyridin-Derivate werden mit Phenylboronsäure in sehr guten Ausbeuten gekuppelt (siehe Abb. 12).



**Abb. 12:** Struktur von 3-Iodimidazo[1,2-*a*]-pyridin

Die Produkte werden auf inhibitorische Eigenschaften gegenüber dem Cyclooxygenase-2-Enzym untersucht.<sup>[161]</sup>

Auch findet sich eine erfolgreiche Kupplung zwischen 6- (bzw. 7-) Bromindol mit ungeschützter Stickstoff-Wasserstoff-Bindung unter Verwendung des Standard-Katalysators Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (siehe Schema 44).



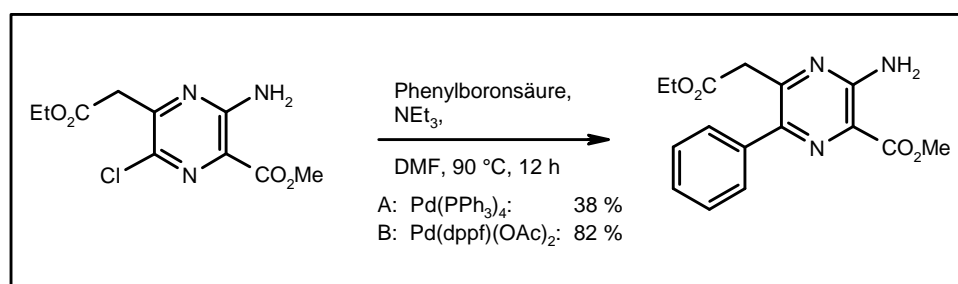
**Schema 44:** Suzuki-Kupplung am Indol mit ungeschützter Stickstoff-Wasserstoff-Bindung

Die Ausbeute für das 6-Arylderivat beträgt 90 %, beim 7-Arylderivat liegt sie bei 74 %.<sup>[167]</sup>

Bei Löslichkeitsproblemen in den unpolaren Lösemitteln Toluol oder Dimethoxyethan kann auf stark polare Lösemittel ausgewichen werden. Literaturbekannt sind die Kombinationen von Dimethylformamid mit nahezu allen gängigen Basen (z.B. Bariumhydroxid,<sup>[145]</sup> Triethylamin,<sup>[155]</sup> Trikaliumphosphat<sup>[124]</sup>).

Eine sehr erfolgversprechende Variante ist der Einsatz von Triethylamin als Base, wodurch die Reaktionsführung homogener wird.

Diese Reaktionsbedingungen finden sich bei *Thompson et al.*<sup>[155]</sup> Sie werden dort für die Kreuzkupplung zwischen einem 3-Amino-6-chlorpyrazinderivat und einer Phenylboronsäure in Dimethylformamid mit sehr gutem Erfolg angewendet (siehe Schema 45).



**Schema 45:** Kupplung von einem Pyrazin-Derivat

Hier wird ein heteroaromatisches Amin mit freien Stickstoff-Wasserstoff-Bindungen in sehr guten Ausbeuten umgesetzt. Die Ausbeute hängt aber sehr stark von der Wahl des Katalysators ab. Bei Verwendung des Standard-Katalysators Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) beträgt die Ausbeute lediglich 38 %, wird dagegen 1,1'-(Bis(diphenylphosphino)ferrocen)palladium(II)acetat (siehe Abb. 11) eingesetzt, so kann die Ausbeute auf 82 % gesteigert werden.<sup>[155]</sup>

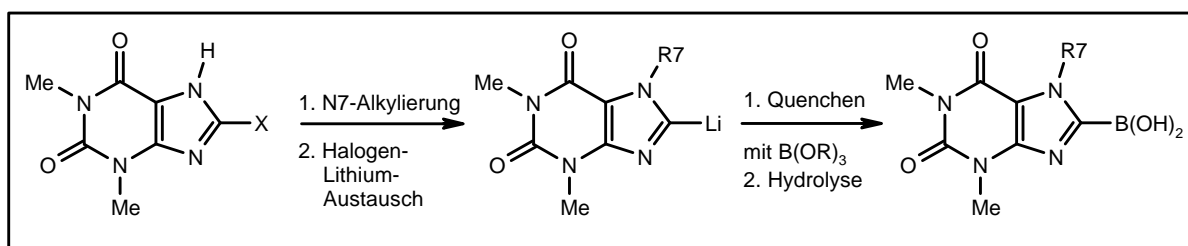
Als Fazit aus den Literaturrecherchen wird beschlossen, die geplanten Kupplungen am Xanthingerüst vorerst in Toluol mit dem Standard-Katalysator Tetrakis(triphenylphosphan)-palladium(0) und wässrigem Natriumcarbonat als Base durchzuführen.

### 3.3.6. Boronsäure-Darstellung

#### 3.3.6.1. Xanthinylboronsäure

Boronhaltige Purinderivate sind in der Literatur beschrieben und einige boronhaltige Verbindungen sind als gute Enzym-Inhibitoren bekannt.<sup>[189] 27</sup>

Als Vorstufen der Arylboronsäuren benutzt man generell meist die entsprechenden Halogenaromaten (oder Hydrogenaromaten) (siehe Schema 46).



**Schema 46:** Geplanter Darstellungsweg einer 8-Xanthinylboronsäure

Diese werden nach der Schrittfolge Dehalogenierung-Metallierung<sup>[149,154]</sup> (oder Deprotonierung-Metallierung<sup>[96,190]</sup>) und anschließende Demetallierung-Boronierung weiter umgesetzt.<sup>[170,173]</sup> Bei der Dehalogenierung wird in der Kälte bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit Butyllithium gearbeitet; bei der Deprotonierung ist die Acidität des Protons wichtig: bei stärker aciden Protonen kann Lithiumdiisopropylamid (LDA)<sup>[96]</sup> zur Deprotonierung verwendet werden (Beispiel Adenosin<sup>[191]</sup>), bei schwächer aciden Protonen eine geeignete Butyllithiumbase, deren Reaktivität durch Zusatz von Aminchelatorbildnern (wie z.B. Tetramethylethylendiamin) noch weiter erhöht werden kann.<sup>[173,178,192]</sup> Imidazol, als Modellsubstanz für den Fünfring des Xanthins, kann bereits mit *n*-Butyllithium in Diethylether deprotoniert werden.<sup>[193,194]</sup>

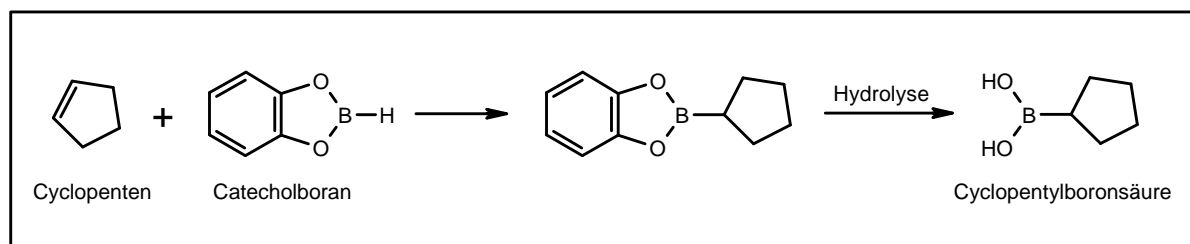
Als Edukte kann man theoretisch Xanthine<sup>[96]</sup> oder Xanthinhalogenide verwenden. Diese können in die 8-Lithiumderivate<sup>[154,192]</sup> (oder Magnesiumderivate<sup>[109]</sup>) überführt werden. Ein strukturell ähnliches Beispiel findet sich bei *Baston* und *Hartmann*: Hier wird ein 5-

<sup>27</sup> So wird z.B.  $\alpha$ -Chymotrypsin von Phenylethylboronsäure und die Acetylcholinesterase von Hydroxymethyl-(dimethylaminopropyl)boran gehemmt.

Bromindol in die Indol-5-yl-boronsäure umgewandelt.<sup>[195]</sup> Der übliche Syntheseweg verlief über die Grignardreagenzien,<sup>[196]</sup> bis *Brown* und *Cole* eine allgemeine Darstellung über Lithium-zwischenstufen ermöglicht haben.<sup>[192]</sup> Abgefangen wird mit Borsäuretrialkylestern, wie z.B. Methyl<sup>[154,173]</sup> oder Isopropyl,<sup>[192,197,198]</sup> wobei Borsäuretriisopropylester den Vorteil bietet, dass die Zweifach-Substitution zur Borinsäure  $R_2B-OH$  durch seine sterisch sperrigen Alkylzweige stark erschwert ist.<sup>[124,199]</sup> Nach Hydrolyse im sauren Milieu erhält man die Arylboronsäuren.<sup>[145,154,173]</sup>

### 3.3.6.2. $sp^3$ -Kohlenstoff-Bor-Nucleophile

Cyclopentyl- oder -hexylboronsäure stellt man wohl am leichtesten durch Hydroborierung von Cyclopenten oder -hexen mit Catecholboran und anschließender Hydrolyse dar.<sup>[200]</sup> Dabei addieren sich das Wasserstoff- und das Boratom an die Doppelbindung (siehe Schema 47).

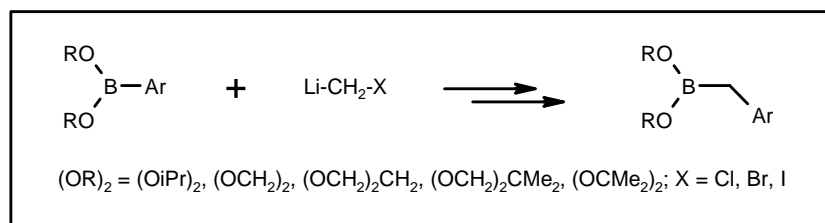


**Schema 47:** Darstellung des  $sp^3$ -C-B-Nucleophils Cyclopentylboronsäure<sup>28</sup>

Eine weitere Methode ist die Addition des sterisch gehinderten Thexylborans (1,1,2-Trimethylpropylboran,  $Me_2CH(Me)_2C-BH_2$ ) an Cyclopenten. Nach Zugabe von Triethylamin erhält man das Monoalkylboran als Triethylamin-Addukt und leicht abtrennbares 2,3-Dimethyl-2-buten (Sdp. 73-74 °C).<sup>[202]</sup>

Eine Darstellung von Boronsäureestern (und somit prinzipiell auch Boronsäuren) mit  $sp^3$ -Kohlenstoff am Boratom kann desweiteren auch durch Kupplung des entsprechenden Stannyls mit einem Bromalkylboronsäureester erzielt werden<sup>[203]</sup> oder durch Insertion von  $CH_2$  in einen Boronsäureester (siehe Schema 48).<sup>[204]</sup>

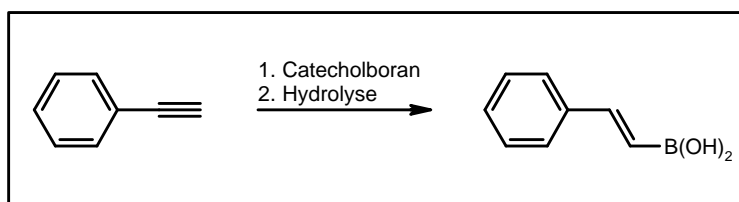
<sup>28</sup> Die Zwischenstufe (der Catecholester) kann mit Aluminiumhydridreagenzien zu Cyclopentylboran reduziert werden, was ebenfalls für Suzuki-Reaktionen eingesetzt werden kann.<sup>[201]</sup>



**Schema 48:** Mögliche Darstellung eines  $\text{sp}^3$ -C-B-Nucleophils aus einer  $\text{sp}^2$ -C-B-Vorstufe

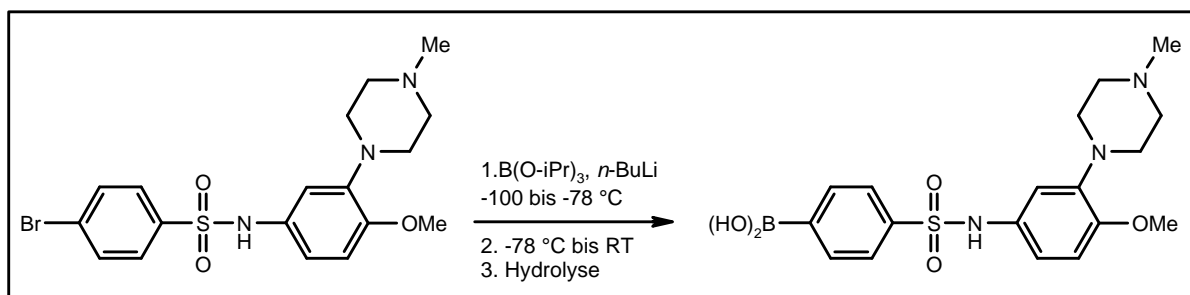
### 3.3.6.3. $\text{sp}^2$ -Kohlenstoff-Nucleophile

$\text{sp}^2$ -Kohlenstoff-Boronsäuren können leicht hergestellt werden und werden sehr häufig in Kupplungsreaktionen eingesetzt. (*E*)-Styrylboronsäuren können allgemein durch regio- und stereoselektive Hydroborierung von Phenylacetylen mit Catecholboran und anschließender Hydrolyse dargestellt werden (siehe Schema 49).<sup>[205,206]</sup>



**Schema 49:** Hydroborierung von Phenylacetylen zu (*E*)-Styrylboronsäure

Eine Möglichkeit zur Darstellung von Sulfonamidboronsäuren durch Halogen-Boron-Austausch findet sich bei *Liao et al* (siehe Schema 50).<sup>[207]</sup>



**Schema 50:** Darstellung einer Sulfonamidboronsäure

Dabei verläuft der Syntheseweg über ein zweifach deprotoniertes Intermediat. Die Erstdeprotonierung ist auch mit Erdalkalihydriden möglich.<sup>[195]</sup> Diese Boronsäure ist interessant für die Darstellung von 8-Sulfonamidxanthenen.

#### 3.3.6.4. sp-Kohlenstoff-Nucleophile

sp-Kohlenstoff-Boronsäuren sind ebenfalls literaturbekannt. Ihr Einsatz in der präparativen Synthese ist gering.<sup>[208,209]</sup> Die Darstellung nach *Brown* erfolgt durch nucleophilen Angriff eines deprotonierten 1-Alkynyllithiumderivats an einen geeigneten Boronsäuretrialkylester und anschließende Behandlung mit wasserfreiem Chlorwasserstoff.<sup>[208]</sup> Die Verbindungen sind - im Vergleich zu den sp<sup>2</sup>-Kohlenstoff-Boronsäuren - hydrolyseempfindlich und werden bei Kontakt mit Säure, Wasser oder Alkohol durch Hydrodeboronierung zum Alkin abgebaut. Die Ester können also nicht durch Zugabe von Wasser in die freien Boronsäuren überführt werden, aber die Esterverbindungen sind ebenfalls geeignete Nucleophile für die Suzuki-Kupplungsreaktion. Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung ist die Reaktion zwischen Iodborolen und 1-Iod-2-phenylacetylen, welche aber präparativ weniger geeignet scheint, da die Ausbeute gering ist und man mit elementarem Quecksilber arbeiten muss.<sup>[210]</sup>

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Projekt 1: MSX-2-Aminosäure-Prodrug XaValHCl

#### 4.1.1. Optimierung der Nachsynthese von MSX-2

Bei den sieben Reaktionsschritten vom 6-Aminouracil zum MSX-2 (siehe Schema 1) konnten einige Verbesserungen erzielt werden, die die Ausbeute an MSX-2 gesteigert und die Reaktionsdauer verkürzt haben.

##### 4.1.1.1. Erste Synthesestufe zum 3-Propargyl-6-aminouracil

Die Umsetzung im ersten Schritt wird so durchgeführt, dass möglichst kein Edukt mehr vorhanden ist (5 bis 6 Stunden, DC-Kontrolle). Entsteht dabei etwas mehr an Nebenprodukt, so hat das nur zur Folge, dass die Ausbeute für das C5-Nitroso-Produkt (im nächsten Reaktionsschritt) sinkt. Das Produkt der nachfolgenden Stufe fällt dann aber leicht aus und ist sehr sauber. Das unpolare Nebenprodukt der ersten Reaktionsstufe erscheint nach der Nitrosierung nicht mehr als Nebenprodukt. Bricht man die Alkylierungsreaktion dagegen frühzeitig ab, so dass nur wenig des unpolaren Nebenprodukt entstehen kann, aber noch relativ viel Edukt vorliegt, so fällt das Nachfolgeprodukt, das Nitrosouracil, nur schwer oder gar nicht aus.

##### 4.1.1.2. Zweite Synthesestufe zum 5-Nitrosouracil

Die Auskristallisation erfolgt wesentlich schneller und leichter, wenn nur ein Minimum an Lösemittel eingesetzt wird. Man verwendet nur sehr wenig Eisessig, um das Edukt so gut wie möglich anzulösen und versetzt nur mit wenig heißem Wasser. Bewährt hat sich ein Volumen von ca. 3.6 ml Eisessig pro 1 mmol Edukt. Eine höhere Konzentration als 50 % an Eisessig in der Reaktionsmischung schadet nicht; die Reaktion kann auch als Suspension sehr gut durchgeführt werden. Ebenfalls vorteilhaft wirken sich kurze Reaktionszeiten auf die Ausbeute aus (kürzer als 20 Minuten).

##### 4.1.1.3. Dritte Synthesestufe zum 5,6-Diamin

Die Aufhellung der Reaktionsmischung erfolgt oft erst nach Zugabe des dritten Äquivalents an Natriumdithionit. Der Einsatz von bis zu vier Äquivalenten stört nicht bei der Auskristallisation. Laut Literatur werden nur 3 Äquivalente verbraucht.<sup>[44]</sup>

#### 4.1.1.4. Fünfte Synthesestufe zum Alkohol

Eine deutliche Verbesserung der Synthesevorschrift wurde bei der Darstellung des Alkohols *N*-[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid erreicht. Statt der 20 Äquivalente 3-Brompropanol<sup>[18]</sup> sollten höchstens drei eingesetzt werden. Die Zugabe erfolgt in zwei Portionen: zuerst werden zwei Äquivalente zugegeben, die Umsetzung wird dünnschichtchromatografisch verfolgt, und bei Anwesenheit von Edukt wird ein weiteres Äquivalent zugetropft. Nach DC-Auswertung verläuft diese Stufe nahezu quantitativ. Die Banden von Edukt und Produkt laufen zwar sehr ähnlich auf der DC-Folie, die Zuordnung kann allerdings dennoch exakt getroffen werden ( $R_f$ -Werte: Produkt: 0.46; Edukt: 0.39). Vom Edukt erscheint maximal ein schwacher Schatten. Die Auskristallisation verläuft immer dann sehr gut, wenn mit wenig Alkylierungsreagenz gearbeitet wird. Die Auskristallisation kann günstig beeinflusst werden, indem man zuvor das nicht gelöste Kaliumcarbonat abfiltriert. Die Menge an Produkt, die durch Ausfällen erhalten wird, liegt meist nur bei ca. 50 % der Theorie. Die Mutterlauge kann jedoch eingengt werden, wobei manchmal eine weitere Fraktion Niederschlag gewonnen werden kann. Dampft man bis zur Trockne ein, kann der braune ölige Rückstand in der nächsten Nachsynthesestufe zum Xanthin umgesetzt werden. Die Ausbeuteberechnung ist hier nicht möglich, da das Öl Verunreinigungen enthält, die beim Abdampfen gebildet werden.

#### 4.1.2. Trimethylsilyl-Gruppen-Abspaltung von $XaMe-OSiMe_3$ zu $MSX-2$

R. Sauer und Dr. J. Hockemeyer etablierten in unserem Arbeitskreis die Ringschlussynthese von *N*-[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid zu 3-(3-Hydroxypropyl)-8-[(*E*)-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-1-propargylxanthin ( $XaH$ ) mit Hexamethyldisilazan.<sup>[18,59]</sup> Das  $XaH$  ist dabei jedoch mengenmäßig das Nebenprodukt. Hauptsächlich entsteht bei dieser Ringschlussvariante das Produkt  $XaH-OSiMe_3$  (siehe Kapitel 6.2.2.1.), welches mit Kaliumhydroxid oder mit Natriumfluorid und Tetrabutylammoniumhydroxid in Methanol zu  $XaH$  umgesetzt werden kann.<sup>29</sup> In eigenen Versuchen wurde festgestellt, dass man das Rohprodukt ohne säulenchromatografische Reinigung weiter umsetzen kann.

---

<sup>29</sup> Diese Experimente wurden von Dr. Jörg Hockemeyer in unserem Arbeitskreis durchgeführt; Veröffentlichung in Vorbereitung

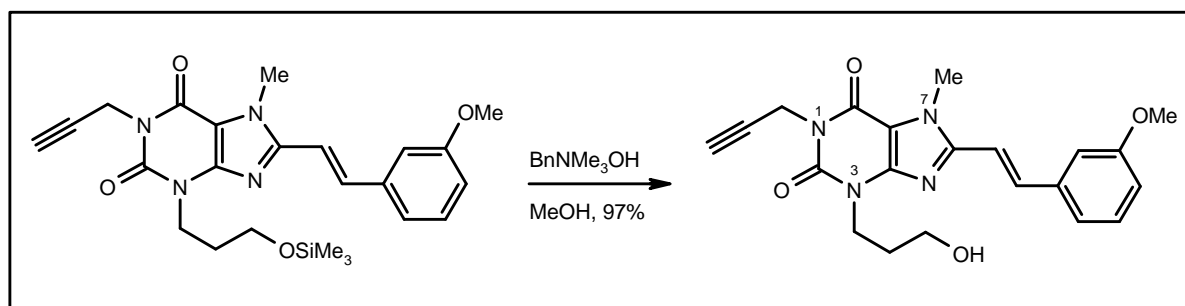


#### 4.1.2.1. Abspaltung mit Tetrabutylammoniumiodid und Natriumfluorid

Nach Methylieren des Produktgemisches aus XaH und XaH-OSiMe<sub>3</sub> erhält man MSX-2 neben großen Mengen an XaMe-OSiMe<sub>3</sub> (siehe Kapitel 6.2.2.2.). Die beiden Produkte können säulenchromatografisch gut getrennt werden. Die Silylgruppe kann mit Tetrabutylammoniumiodid und Natriumfluorid in Methanol leicht bei Raumtemperatur abgespalten werden (siehe Kapitel 6.2.2.3.1.).

#### 4.1.2.2. Abspaltung mit Benzyltrimethylammoniumhydroxid

Noch besser ist es, mit Benzyltrimethylammoniumhydroxid in Methanol zu arbeiten (siehe Schema 51).



**Schema 51:** Trimethylsilylgruppen-Abspaltung mit Benzyltrimethylammoniumhydroxid

Bei dieser Variante wird kein Fluorid benötigt, der Angriff erfolgt durch das Hydroxidion. Die Ausbeuten sind sehr gut, die Reaktion läuft sehr schnell ab (um 5 Minuten).

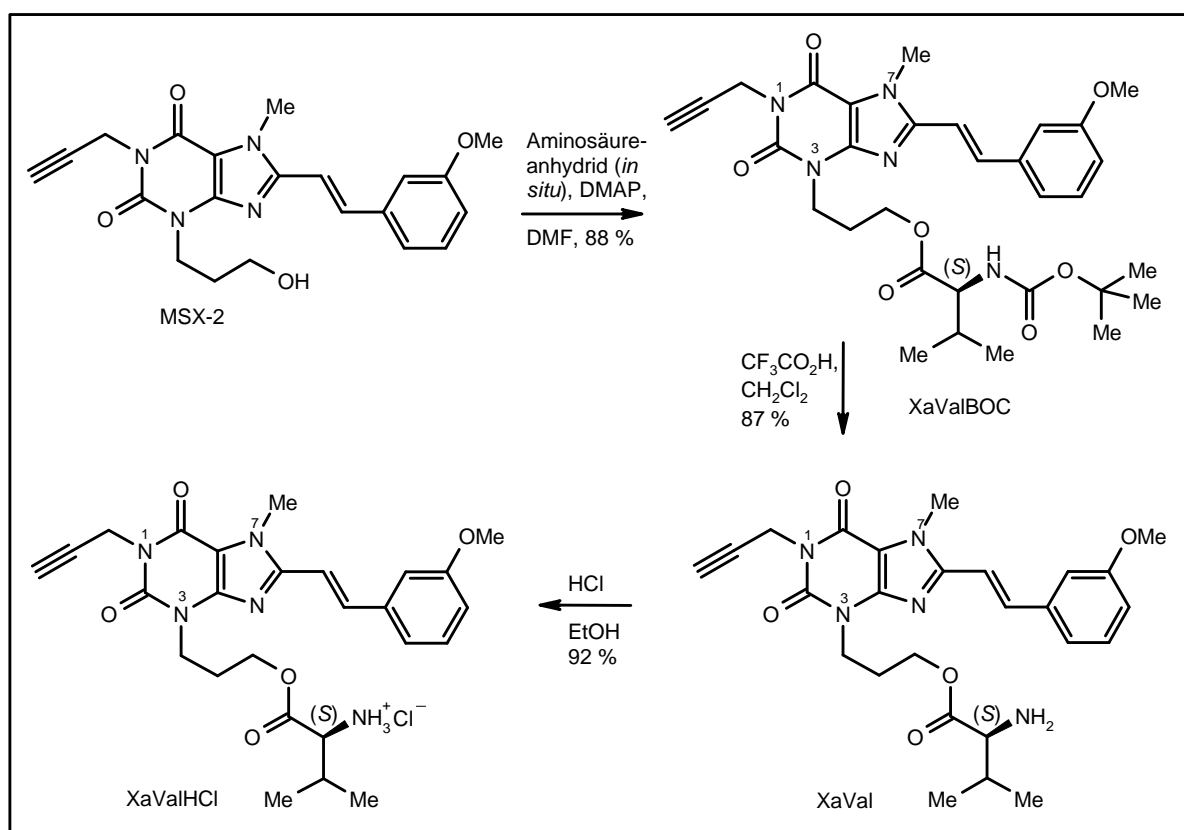
#### 4.1.2.3. Zusammenfassung

Man hat nun zwei mögliche Synthesewegänge zum MSX-2, wobei der Unterschied auf der Art des Ringschlusses von *N*-[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid beruht.<sup>[18,59]</sup> In einem Rechenbeispiel, das von 100 mmol *N*-[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid ausgeht, erhält man 56 mmol MSX-2 bei Anwendung der Variante mit Natronlauge. Die HMDS-Variante liefert hier nur 43 mmol (eigene Ergebnisse). Eine Rücksprache mit Dr. Hockemeyer ergab, dass bei ihm die Methylierungen mit weit besseren Ausbeuten ablaufen als in den eigenen Versuchen. Die geringe Ausbeute in dieser Arbeit mag daran liegen, dass die Variante mit NaOH in eigenen Experimenten öfter durchgeführt wurde und bereits optimiert wurde. Der Syntheseweg unter Verwendung von HMDS war das noch nicht. Auch

wurden hier Gemische als Edukte eingesetzt. Herr Dr. Hockemeyer dagegen setzte in den Reaktionen säulenchromatografisch gereinigte Ausgangsmaterialien ein. Insgesamt ist die Variante des Ringschlusses von N-[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid mit HMDS derjenigen mit NaOH in MeOH überlegen, wie die ursprünglichen Arbeiten von R. Sauer und neuere Arbeiten von Dr. J. Hockemeyer zeigen. Es konnte aber gezeigt werden, dass bei Benutzung der HMDS-Variante mit den Rohproduktgemischen (zuerst XaH und XaH-SiOMe<sub>3</sub>, danach MSX-2 und XaMe-OSiMe<sub>3</sub>) erfolgreich weiter gearbeitet werden kann. Eine säulenchromatografische Trennung von MSX-2 und XaMe-OSiMe<sub>3</sub> ist nicht unbedingt erforderlich, wurde aber in dieser Arbeit vorgenommen, um die neuen Silylgruppen-Abspaltungsreaktionen mit chemisch sauberem Edukt durchführen zu können. Nach der Abspaltung kann das MSX-2 in hoher Reinheit leicht isoliert werden.

Bei einer linearen Synthese über sieben Reaktionsschritte ist die Möglichkeit der Einsparung einer säulenchromatografischen Reinigung ein bedeutender Zeitgewinn.

#### 4.1.3. Synthese des MSX-2-Aminosäure-Prodrugs XaValHCl



**Schema 52:** Darstellung des MSX-2-Prodrugs XaValHCl

Der Alkohol MSX-2 wird mit dem *in situ* erzeugten L-Valin-Anhydrid und Dimethylaminopyridin in Dimethylformamid unter Schutzgas bei Raumtemperatur zum Ester XaValBOC umgesetzt (siehe Schema 52). Anschließend wird die BOC-Schutzgruppe in Dichlormethan mit Trifluoressigsäure abgespalten. Nun liegt der freie Aminosäureester vor. Dieser wird in Ethanol gelöst und mit einer ethanolischen Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Nach Entfernen des Lösemittels gewinnt man das Prodrug XaValHCl.

#### 4.1.3.1. Veresterung von MSX-2 zu XaValBOC

Im ersten Schritt wird der Alkohol MSX-2 mit dem N-geschützten Aminosäureanhydrid verestert.

##### 4.1.3.1.1. Erfolgreicher Versuch zur Darstellung des L-Valin-Anhydrids

Nach der zuerst beschriebenen Methode<sup>[52,211]</sup> rührt man die geschützte Aminosäure mit *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) in Methanol bei Raumtemperatur 5 h lang. Danach werden das MSX-2 und Dimethylaminopyridin zugegeben und 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die DC-Kontrolle lässt keine Umsetzung erkennen.

Eine mögliche Ursache für das Misslingen kann die Anwesenheit des gebildeten Harnstoffderivats sein, das zusammen mit Dimethylaminopyridin störende Reaktionen verursachen kann. Ein Überblick über die Eigenschaften des Katalysators Dimethylaminopyridin findet sich bei *Steglich et al.*<sup>[212]</sup> Ausführliche Informationen über das Zusammenwirken von Dimethylaminopyridin und DCC in Gegenwart von Säureanhydriden finden sich bei *Haslam.*<sup>[213]</sup> Eine anderer Grund kann das Lösemittel sein. Methanol wird im nachfolgenden Kondensierungsversuch durch Dimethylformamid ersetzt.

##### 4.1.3.1.2. Variante zur Darstellung des L-Valin-Anhydrids

Die geschützte Aminosäure wird mit Dicyclohexylcarbodiimid in Dichlormethan unter Schutzgasatmosphäre bei Raumtemperatur nach der Literaturvorschrift zum Säureanhydrid umgesetzt.<sup>[52,211,214]</sup> Das unlösliche Harnstoffderivat wird durch Filtration entfernt und das Filtrat eingedampft. Gibt man das MSX-2 zum Anhydrid, nachdem das Harnstoffderivat entfernt worden ist, so wird die Alkoholfunktion nach 24 Stunden sehr sauber und in sehr guten Ausbeuten verestert. Das *in situ* entstandene Anhydrid reagiert in Dimethylformamid mit MSX-2 und Dimethylaminopyridin bei Raumtemperatur zum Aminosäureester XaValBOC (siehe Schema 52).

#### 4.1.3.1.3. Zusammenfassung

Das aus Aminosäure und Carbodiimid gebildete Harnstoffderivat ist oft schwer aus der Reaktionsmischung abzutrennen.<sup>[213]</sup> Deshalb sollte das Säureanhydrid des L-Valins erst separat hergestellt und danach mit MSX-2 weiter umgesetzt werden.<sup>[215-218]</sup>

Die anfänglichen Syntheseveruche, bei denen das Säureanhydrid isoliert werden sollte, wurden abgebrochen, da die Variante über die *in situ* Herstellung des Anhydrids viele Vorteile bietet.

#### 4.1.3.2. Abspaltung der BOC-Schutzgruppe von XaValBOC

*N*-BOC-geschützte Aminosäureester können mit Trifluoressigsäure bei 0 °C ohne Lösemittel gespalten werden.<sup>[52]</sup>

Zunächst wurde die Schutzgruppenabspaltung an XaValBOC in Dichlormethan als Lösemittel bei 0 °C probiert, um die Reaktionsbedingungen noch milder zu gestalten. Nach Zugabe von Trifluoressigsäure entsteht nach einem Tag der gewünschte Aminosäureester (siehe Schema 52). Die Reaktion verläuft nach DC-Kontrolle sehr sauber.

Um die Reaktionsdauer zu verkürzen, wird die Reaktion ohne Lösemittel durchgeführt. Die Reaktion ist nach einer Stunde beendet, die Ausbeute ist ebenfalls sehr gut. Die Säure wird im Vakuum entfernt, wonach der Aminosäureester XaVal in hoher Reinheit vorliegt.

#### 4.1.3.3. Darstellung des Hydrochloridsalzes XaValHCl

Das säulenchromatografisch gereinigte XaVal wird in Ethanol gelöst und in der Kälte bei 0 °C mit einer ethanolischen Chlorwasserstoff-Lösung versetzt (siehe Schema 52). Dabei kann das Hydrochloridsalz XaValHCl sehr sauber in hohen Ausbeuten durch Filtration erhalten werden.

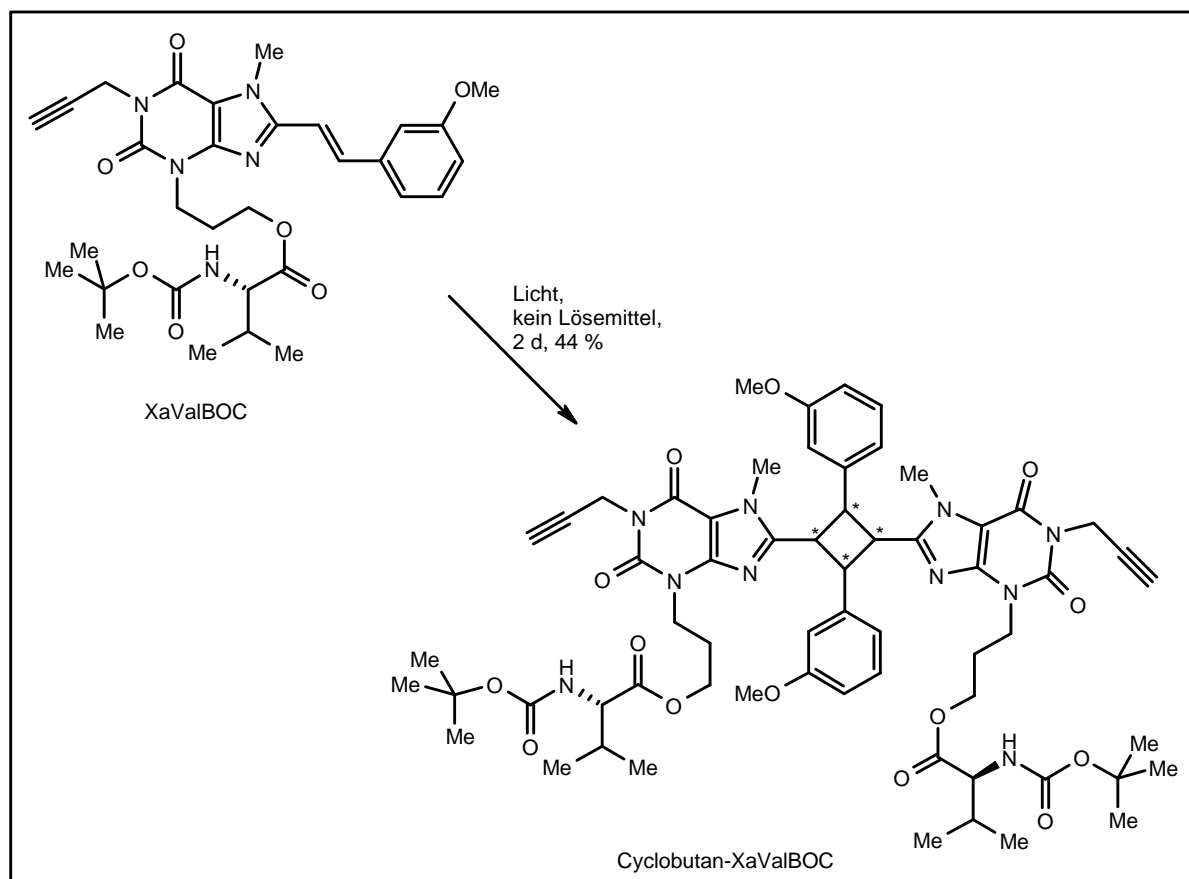
Damit liegt der erste Aminosäureester des MSX-2 in Form seines Hydrochloridsalzes XaValHCl vor. Die Wasserlöslichkeit wurde UV-spektroskopisch bestimmt. Sie liegt bei  $7.3 \pm 0.4$  mg / ml, was einer molaren Löslichkeit von  $13.8 \pm 0.76$  mmol / l entspricht. Die Löslichkeiten von MSX-3 betragen 9 mg / ml bzw. 17 mmol / l.<sup>[17]</sup> Die Verbindungen lösen sich in Wasser also ähnlich gut.

#### 4.1.3.4. Einschub: Nebenprodukt von XaValBOC: Cyclobutan-XaValBOC

Bei der Darstellung des XaValBOC wurde festgestellt, dass die Verbindung nicht stabil ist. Sie dimerisiert bei Tageslicht an der Luft zu einem [2+2]-Cycloadditionsprodukt Cyclobutan-

XaValBOC (siehe Schema 53). Die  $^1\text{H-NMR}$ -Signale für die *trans*-Styryl-Doppelbindung bei 6.86 ppm und bei 7.73 ppm sind nicht mehr vorhanden; dafür erscheinen bei 4.21, 4.28, 4.43 und 4.47 ppm neue Signale für die vier Cyclobutanwasserstoffatome.

Belichtet man die Verbindung XaValBOC für zwei Tage, so erhält man nach säulenchromatografischer Reinigung 44 % des Cycloadditionsproduktes neben 9 % des Ausgangsmaterials. Dasselbe Cyclisierungsverhalten hat Dr. Hockemeyer an MSX-2 und an Derivaten davon beobachten können.<sup>30</sup>

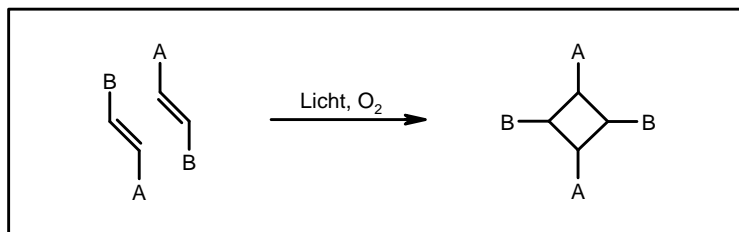


**Schema 53:** Cyclisierung von XaValBOC an Tageslicht zu Cyclobutan-XaValBOC

Über die Stereochemie kann zu diesem Zeitpunkt noch nichts Endgültiges gesagt werden. In der Literatur finden sich Cyclisierungen von *trans*-2-Styrylpyridin-Derivaten zu Cyclobutanen. Die Produkte sind fast alle<sup>31</sup> Kopf-Schwanz verbrückt.<sup>[220]</sup> Darunter versteht man, dass sich am Cyclobutanring die Reste abwechseln und sich nicht zwei gleiche Reste an benachbarten C-Atomen befinden (siehe Abbildung 54).

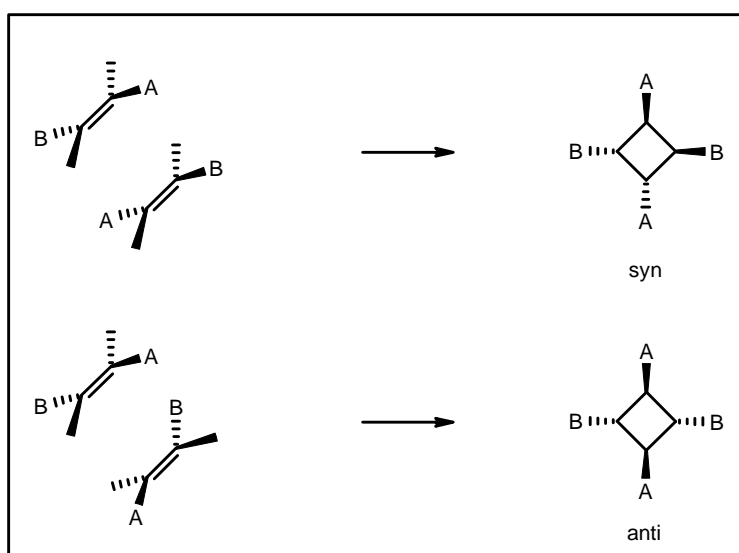
<sup>30</sup> Veröffentlichung in Vorbereitung

<sup>31</sup> Ausnahme in Lit.[219]



**Schema 54:** Kopf-Schwanz-Verknüpfung

Generell sind dabei theoretisch maximal 16 Isomere möglich, wenn vor der Cyclisierung eine *trans-cis*-Umwandlung stattfinden kann. Für Kopf-Schwanz-verknüpfte Produkte bleiben nur fünf verschiedene Anordnungsmöglichkeiten übrig.<sup>[221]</sup> Drei davon entstehen aus *cis*-Isomeren. Schließt man diese *cis-trans*-Isomerisierung aus, so sind nur noch zwei Isomere möglich, die aus einer Kopf-Schwanz-Anordnung hervorgehen können.<sup>[222]</sup> Diese sogenannten *syn*- und *anti*-Isomere sind in Schema 55 dargestellt.<sup>[223]</sup>



**Schema 55:** Bei Kopf-Schwanz-Anordnung werden bevorzugt die beiden Isomere *syn* oder *anti* gebildet

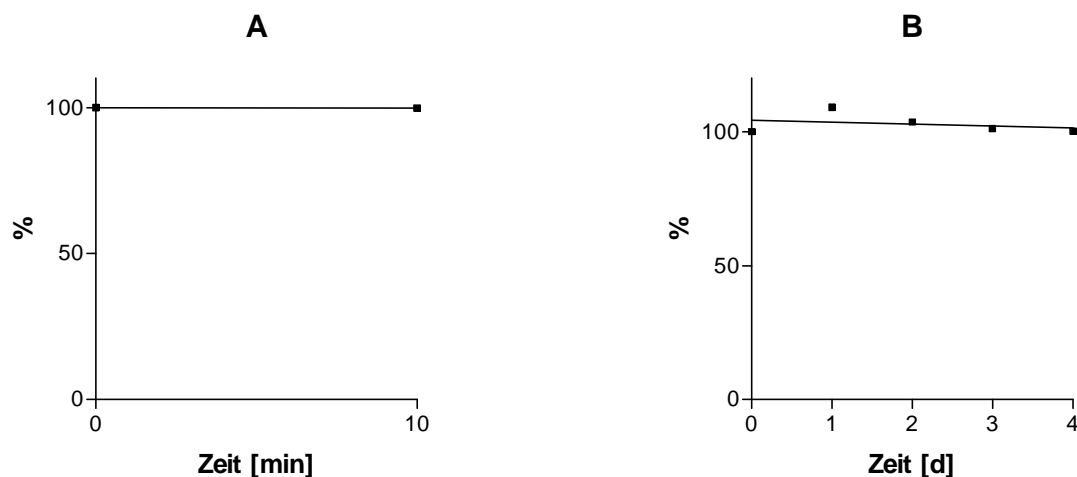
Für die *trans*-2-Styrylpyridine wurde gefunden, dass die Cyclisierung ohne Sauerstoff nicht abläuft. Beim Belichten in einer Stickstoff-Atmosphäre wird nur noch eine *trans-cis*-Umwandlung beobachtet.<sup>[224]</sup> Bei Belichtungsexperimenten von 2-Styryl-1,4-diazin wird das Cyclisierungsprodukt aufgrund von NMR-Auswertungen strukturell charakterisiert.<sup>[225]</sup> Von den zwei favorisierten Möglichkeiten (nach Betrachtung sterischer und elektronischer Verhältnisse) wurde nach <sup>1</sup>H-NMR-Auswertung das Cyclisierungsprodukt „*trans*-1,3-Di-A-*cis*-2,4-di-B-cyclobutan“ (*anti*-Kopf-Schwanz-Anordnung) identifiziert.

Bei Versuchen mit Cyclodextrinen kann verhindert werden, dass bei Belichtungen mehrere Produkte entstehen. Die oben angeführte Strukturzuordnung wird in dieser Veröffentlichung bestätigt.<sup>[225]</sup>

Aufgrund dieses Literaturwissens ist oben ein Kopf-Schwanz-verknüpftes Cyclisierungsprodukt dargestellt, aber ohne nähere Angaben der Stereochemie der einzelnen Kohlenstoffatome im Cyclobutanring.

#### 4.1.3.5. Stabilität und enzymatische Abspaltung der Aminosäure von XaValHCl

Der Abbau des Esters XaValHCl wurde kapillarelektrophoretisch bei verschiedenen pH-Werten und Temperaturen untersucht. Die anfänglichen Versuche bei Raumtemperatur und pH 8.0 waren schlecht reproduzierbar. Das Enzym (Carboxyl-Esterase aus der Schweineleber) wurde in Ammoniumsulfat-Lösung suspendiert, die Pufferkonzentration war 10 mmol / l. Zu gut reproduzierbaren Untersuchungen gelangten wir<sup>32</sup> durch Erhöhung der Pufferkonzentration auf das zehnfache. Das Enzym wurde ebenfalls in 100 mM Boratpuffer suspendiert und zugegeben. Das Enzym wird nach Ende des Versuchs durch 10-minütiges Erhitzen bei 99 °C desaktiviert. Dabei kann keinerlei Zersetzung des Prodrugs beobachtet werden (siehe Abb. 13).

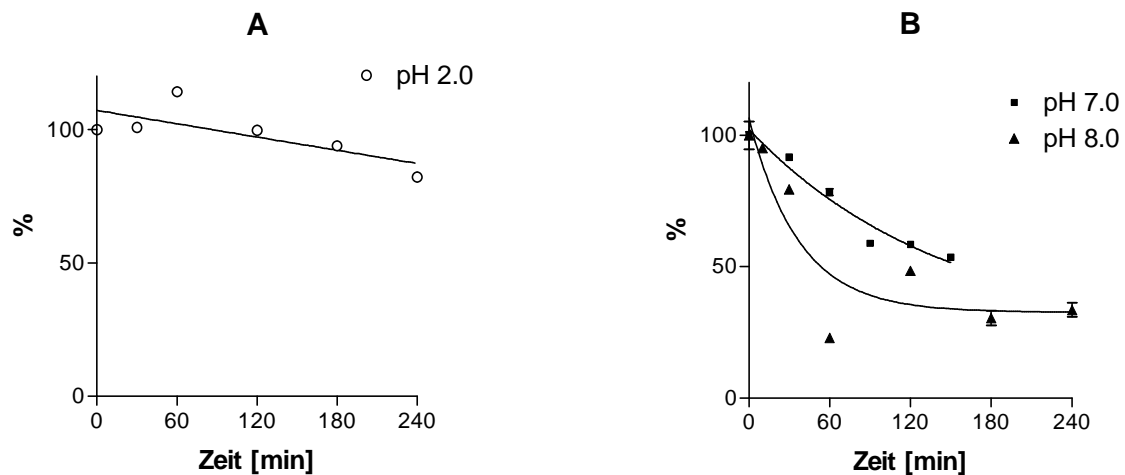


**Abb. 13: A:** Untersuchung der Stabilität von XaValHCl in Wasser bei 99 °C.

**B:** Untersuchung der Stabilität von XaValHCl in Wasser bei RT. Die Datenpunkte repräsentieren Mittelwerte  $\pm$  SEM eines typischen Experiments, in dreifacher Durchführung. Die Fehlerbalken sind kleiner als die Symbole.

<sup>32</sup> in Zusammenarbeit mit Ramatullah Qurishi [226]

Löst man die Verbindung XaValHCl in Wasser, so ist sie bei Raumtemperatur sehr stabil. Nach vier Tagen ist kaum ein Zerfall zu beobachten. Die Substrat-Konzentration beträgt bei allen Messungen 25  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , was einer molaren Konzentration von 47.2  $\mu\text{mol} / \text{l}$  entspricht (siehe Abb. 13).



**Abb. 14:** Vergleichende Übersicht der Stabilitäten von XaValHCl in Lösungen mit verschiedenen pH-Werten. **A:** Stabilitätsuntersuchung bei pH 2.0 in Anwesenheit von Pepsin (künstlicher Magensaft). **B:** Stabilitätsuntersuchung bei pH 7.0 und 8.0. Die Datenpunkte repräsentieren Mittelwerte  $\pm$  SEM eines typischen Experiments, in dreifacher Durchführung. Meist sind die Fehlerbalken kleiner als die Symbole.

Je alkalischer das Medium, desto schneller wird die Verbindung abgebaut (siehe Abb. 14). In saurem Milieu, bei pH 2.0 und Vorliegen von Pepsin, werden nach 120 min lediglich 0.3 % des Substrats XaValHCl gespalten, bei pH 7.0 sind es bereits 41.6 % und bei pH 8.0 werden in zwei Stunden 51.5 % der Substanz abgebaut. Dies lässt sich durch die zunehmend stärker ablaufende alkalische Hydrolyse erklären.

Da die Konzentrationen aber nicht auf 0 zurückgehen, muss hier auch diskutiert werden, ob die Substanzen nicht aus den Untersuchungslösungen ausfallen. In alkalischem oder neutralem Milieu wird das XaValHCl zu einem großem Anteil deprotoniert vorliegen. Die Löslichkeit der freien Base XaVal aber ist deutlich niedriger, da die Verbindung viel unpolarer ist als das Hydrochloridsalz. Dies konnte optisch nicht überprüft werden, da die Probenröhrchen nicht durchsichtig waren. Die gemessene, überstehende Lösung würde mit der Zeit immer weniger an XaValHCl bzw. XaVal enthalten und die Konzentration von



XaValHCl bzw. XaVal sich dem Wert der Löslichkeit bei dem jeweiligen pH-Wert annähern. Das würde gut erklären, dass die Messkurven nicht auf die Konzentration 0 absinken.

Auch können beide Effekte gleichzeitig (Hydrolyse und Ausfällen) zu einer Konzentrationsverringerung der Substanz XaValHCl in der Messlösung führen.

Die Untersuchung der Stabilität bei pH 8.0 und pH 7.0 ergab, dass der beobachtete Abbau (der eventuell die Summe aus Hydrolysereaktion und Ausfällen aus der Lösung wegen Deprotonierung darstellt) hier exponentiell verläuft. Die allgemeine Formel für die Ein-Phasen-exponentielle Abnahme lautet:

$$y = A \cdot e^{-k \cdot x} + B$$

y : Konzentration von XaValHCl [%]

A: Anfangswert [%]

k: Abbaukonstante [ $\text{min}^{-1}$ ]

B: Plateau [%]

Die Konzentrationsveränderung bei pH 8.0 lassen sich rechnerisch durch folgende Zahlenwerte ausdrücken (in Klammern:  $\pm$  SD): A = 73.9 % ( $\pm$  16.5 %), k = 0.270  $\text{min}^{-1}$  ( $\pm$  0.01633  $\text{min}^{-1}$ ) und B = 32.7 % ( $\pm$  10.6 %).

Bei pH 7.0 erhält man für A = 79.0 % ( $\pm$  40.4), k = 0.00686  $\text{min}^{-1}$  ( $\pm$  0.00590  $\text{min}^{-1}$ ) und B = 23.3 % ( $\pm$  42.3 %).

Die Stabilität der Substanz bei pH 2.0 dagegen folgt einem linearen Zusammenhang der Formel:

$$y = k \cdot x + A;$$

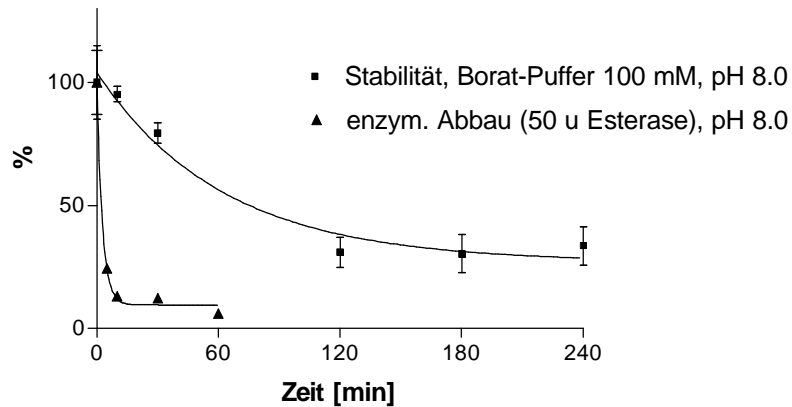
k: Geradensteigung

Für pH 2.0 erhält man rechnerisch die Zahlenwerte k = - 0.0831 ( $\pm$  0.0376) und A = 107 % ( $\pm$  5.07 %).

Die Halbwertszeiten betragen für den Abbau bei pH 8.0 ca. 26 Minuten (95 % Konfidenzintervall = 9.59 min bis unendlich,  $R^2 = 0.8336$ ), bei pH 7.0 101 Minuten (extrapolierter Wert, 95 % Konfidenzintervall = 27.1 min bis unendlich,  $R^2 = 0.9559$ ) und bei pH 2.0 ca. 11 Stunden (689 min) (extrapolierter Wert,  $R^2 = 0.5461$ ).

Die Stabilität von XaValHCl in künstlichem Magensaft ist hoch: so werden innerhalb von 120 min nur 12.6 % abgebaut.

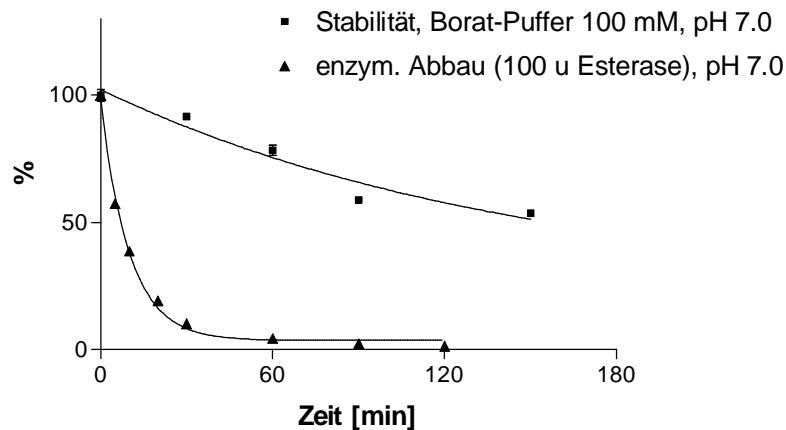
In weiteren kapillarelektrophoretischen Versuchen wird der enzymatische Abbau von XaValHCl untersucht (siehe Abb. 15).



**Abb. 15:** Vergleich zwischen enzymatischem Abbau und Stabilität von XaValHCl in Borat-Puffer bei pH 8.0. Die Datenpunkte repräsentieren Mittelwerte  $\pm$  SEM eines typischen Experiments, in dreifacher Durchführung.

Bei pH 8.0 kann man einen enzymatischen Abbau durch die Esterase beobachten, der deutlich schneller verläuft als die alkalische Hydrolyse des Esters (bzw. das Ausfallen der freien Base). Die erhaltene Kurve für das enzymatische Abbau-Experiment stellt allerdings die Summe aus enzymatischem und alkalischem Abbau (bzw. Ausfallen der Substanz) dar. Zum besseren Vergleich ist deshalb der alkalische Abbau nochmals separat eingezeichnet. Man erkennt, dass die enzymatische Reaktion sehr schnell abläuft, weil der alkalische Abbau am Anfang ( $t < 30$  min) nur einen kleinen Anteil ausmacht.

Der enzymatische Abbau bei pH 8.0 lässt sich mathematisch mit folgenden Zahlenwerten (in Klammern:  $\pm$  SD) beschreiben:  $A = 90.4 \% (\pm 3.78 \%)$ ,  $k = 0.356 \text{ min}^{-1} (\pm 0.0492 \text{ min}^{-1})$  und  $B = 9.53 \% (\pm 2.05 \%)$ . Die Halbwertszeit beträgt 1.9 min (95 %-Konfidenzintervall = 4.8 bis 1.2 min,  $R^2 = 0.9966$ ). In die Formel zur Beschreibung der Stabilität bei pH 8.0 muß man folgende Werte einsetzen:  $A = 77.1 \% (\pm 7.06 \%)$ ,  $k = 0.0161 \text{ min}^{-1} (\pm 0.00551 \text{ min}^{-1})$  und  $B = 27.0 \% (\pm 6.58 \%)$ . Die Halbwertszeit beträgt hier 43.1 min (95 %-Konfidenzintervall = 20.6 min bis unendlich,  $R^2 = 0.9778$ ).



**Abb. 16:** Vergleich zwischen enzymatischen Abbau und Stabilität von XaValHCl in Borat-Puffer bei pH 7.0. Die Datenpunkte repräsentieren Mittelwerte  $\pm$  SEM eines typischen Experiments, in dreifacher Durchführung.

Bei pH 7.0 ist die Stabilität des Hydrochlorids deutlich größer als bei pH 8.0 (siehe Abb. 16): nach 120 min liegen noch 58.4 % Substrat vor, wohingegen es bei pH 8.0 zu diesem Zeitpunkt nur noch 31.0 % sind. Der enzymatische Abbau ist nach ca. 60 min beendet. Die eingezeichnete Kurve für die Enzymreaktion stellt wie bei der Untersuchung bei pH 8.0 die Summe aus Enzymumsatz und alkalischer Hydrolyse (bzw. Ausfallen der Substanz) dar. Sie entspricht hier jedoch stärker dem alleinigen enzymatischen Abbau, da durch die Hydrolyse bei diesem pH-Wert in den ersten 30 Minuten nur wenige Prozent des Substrats abgebaut werden.

Die mathematische Beschreibung für die Ein-Phasen-exponentielle Änderung der Enzymreaktion lautet:  $A = 94.7 \%$  ( $\pm 2.74 \%$ ),  $k = 0.100 \text{ min}^{-1}$  ( $\pm 0.00681 \text{ min}^{-1}$ ) und  $B = 3.59 \%$  ( $\pm 1.41 \%$ ). Die Halbwertszeit beträgt 6.9 min (95 %-Konfidenzintervall = 8.4 bis 5.9 min,  $R^2 = 0.9959$ ).

Die Stabilität bei pH 7.0 verläuft ebenfalls nach einem Ein-Phasen-exponentiellen Zusammenhang mit den Zahlenwerten:  $A = 79.6 \pm 50.2$ ,  $k = 0.00684$  ( $\pm 0.00717$ ),  $B = 22.8$  ( $\pm 52.5$ ). Die Halbwertszeit beträgt 101 min (95 %-Konfidenzintervall = 18.4 bis unendlich,  $R^2 = 0.9487$ ) und ist größer als beim Abbau-Experiment bei pH 8.0 mit 50 u an Esterase (siehe Abb. 14). Das Enzym hat allerdings sein pH-Wert-Optimum bei pH 8 und somit lässt sich die langsamere Umsetzungsgeschwindigkeit auch bei höherer Menge an Enzym erklären.

Auch bei den enzymatischen Abbaureaktionen könnte der Effekt der Deprotonierung von XaValHCl im nicht-saurem Milieu in den Messdaten mitenthalten sein und dazu führen, dass man etwas zu schnelle Konzentrationsabnahmen beobachtet. Die Differenz beider Messkurven in einem Diagramm geht aber eindeutig auf das Einwirken des Enzyms zurück, da in beiden Kurven der Anteil an Konzentrationsverringern von XaValHCl durch Ausfällen aus der Reaktionslösung in etwa gleich groß sein sollte.

#### 4.1.3.6. Zusammenfassung

Das Prodrug erfüllt somit wichtige Voraussetzungen für eine peroral zu applizierende Substanz. Es ist gut wasserlöslich, im Magen hinreichend stabil und kann anschließend sehr schnell von Esterasen gespalten werden, wobei das „Drug“ MSX-2 freigesetzt wird.

Mit Hilfe von XaValHCl sollte die Bioverfügbarkeit des A<sub>2A</sub>-Antagonisten MSX-2 deutlich erhöht werden können, da *in vivo* aktive Carrier-Systeme für Aminosäuren zur Verfügung stehen.<sup>[70,71]</sup> Außerdem kann es – wie MSX-3 – parenteral appliziert werden, da es eine gute Wasserlöslichkeit aufweist. Allerdings sind die Stabilität und die Wasserlöslichkeit beim physiologischen pH-Wert von 7.4 deutlich geringer als die des Phosphat-Prodrugs MSX-3.

## 4.2. Projekt 2: Suzuki-Kupplungen an Xanthin-Derivaten

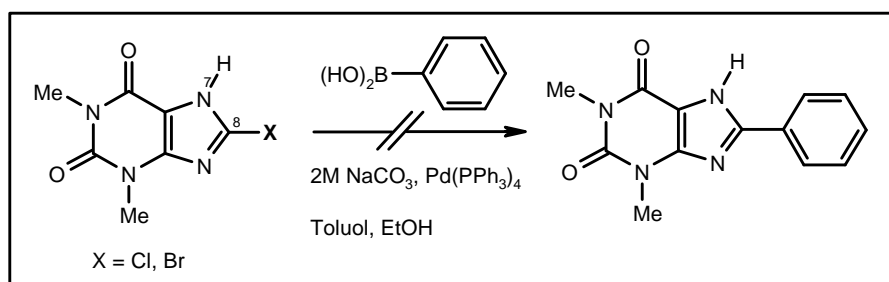
### 4.2.1. Nicht erfolgreiche Kupplungsversuche unter Suzuki-Standard-Bedingungen

#### 4.2.1.1. Kupplungsversuche in Toluol

Unter Standard-Bedingungen (siehe Kapitel 6.4.1.1.) werden 8-Brom- und 8-Chlortheophyllin mit Phenylboronsäure, zweimolarer Natriumcarbonat-Lösung und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) in refluxierendem Toluol umgesetzt (siehe Schema 56).

Die Umsetzung des 8-Chlortheophyllins verläuft äußerst langsam und unvollständig. Nach vier Tagen wird der Versuch abgebrochen.

Da die Bromanaloga reaktiver sind,<sup>[146,155]</sup> wird nach derselben Versuchsvorschrift 8-Bromtheophyllin umgesetzt. Auch diese Reaktion verläuft erfolglos. Es konnte nach fünf Tagen nur eine äußerst schwache, unpolare neue Bande im Dünnschichtchromatogramm detektiert werden. Nach Aufarbeitung können im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nur die Signale des Edukts beobachtet werden.



**Schema 56:** Erfolgreiche Umsetzung von 8-Chlor- und 8-Bromtheophyllin unter Standard-Bedingungen

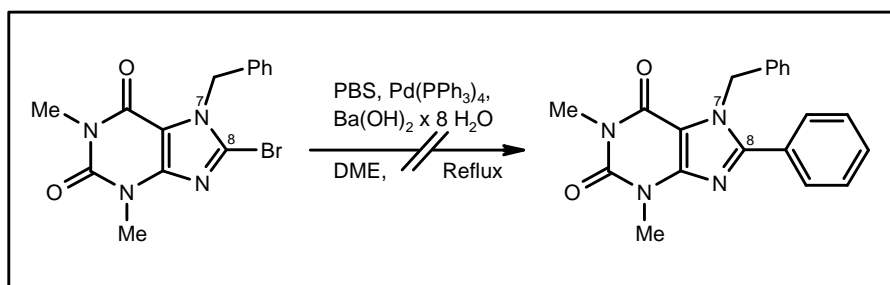
#### 4.2.1.2. Zusammenfassung

Das freie Wasserstoffatom an N7 wird vorerst für das Misslingen verantwortlich gemacht, da Heterocyclen mit Carbonylfunktionen erfolgreich in ähnlichen Reaktionen umgesetzt werden können. In der Literatur werden freie Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen meist geschützt, bevor sie in Kupplungsreaktionen eingesetzt werden.

#### 4.2.2.1. Kupplungsversuch in Dimethoxyethan

Diese Annahme wird experimentell überprüft: 7-Benzyl-8-bromtheophyllin wird mit Bariumhydroxid, zweimolarer Natriumcarbonat-Lösung und Tetrakis(triphenylphosphan)-

palladium(0) in Dimethoxyethan umgesetzt (siehe Schema 57). Auf der DC-Folie ist kein Stoffumsatz erkennbar. Der Versuch wird nach zwei Tagen abgebrochen.



**Schema 57:** Erfolgreiche Umsetzung von 7-Benzyl-8-bromtheophyllin

#### 4.2.2.2. Zusammenfassung

Die Suzuki-Standard-Bedingungen lassen sich nicht auf Xanthin-Derivate anwenden, da hierbei zu unpolare Lösungsmittel zum Einsatz kommen. Durch ihre geringe Konzentration aufgrund schlechter Löslichkeit lässt sich der extrem langsame Reaktionsablauf gut erklären. Außerdem konnte beobachtet werden, dass sich bei Zugabe von Ethanol zur Reaktionsmischung ein Niederschlag bildet, anstatt, wie in der Literatur beschrieben, Homogenität erzielt wird. Allerdings werden dort auch deutlich unpolare Verbindungen eingesetzt.

Deshalb wird im Folgenden ein wesentlich polares Lösungsmittel herangezogen und eine stärkere Base eingesetzt.<sup>[124]</sup> Der Katalysator wird vor jeder Reaktionsreihe auf seine Aktivität getestet, indem Phenylboronsäure mit 4-Bromtoluol zu 4-Methylbiphenyl gekuppelt wird.<sup>[139]</sup>

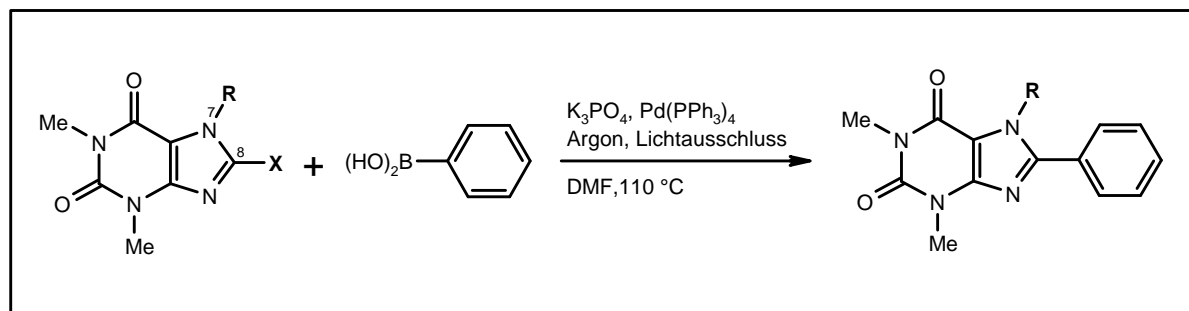
#### 4.2.2. Versuchsreihe in Dimethylformamid

Die nächsten Suzuki-Kupplungen wurden in dem deutlich polaren Lösemittel Dimethylformamid durchgeführt.

##### 4.2.2.1. Kupplungen mit Phenylboronsäure

Die Theophyllin-Derivate werden in Anlehnung an die Literaturvorschrift<sup>[124]</sup> mit 1.1 Äquivalenten Phenylboronsäure in Anwesenheit von 2.0 bis 2.2 Äquivalenten wasserfreiem Kaliumphosphat und 0.03 Äquivalenten Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) in absolutiertem Dimethylformamid bei einer Ölbadtemperatur von 110 °C erfolgreich zu den 8-

Phenyl-Produkten umgesetzt (siehe Schema 58). Alle Reaktionen werden unter einer Argon-Schutzgas-Atmosphäre und unter Lichtausschluss durchgeführt, da der Katalysator empfindlich gegenüber Luft und Licht ist.<sup>[144,180,181]</sup>



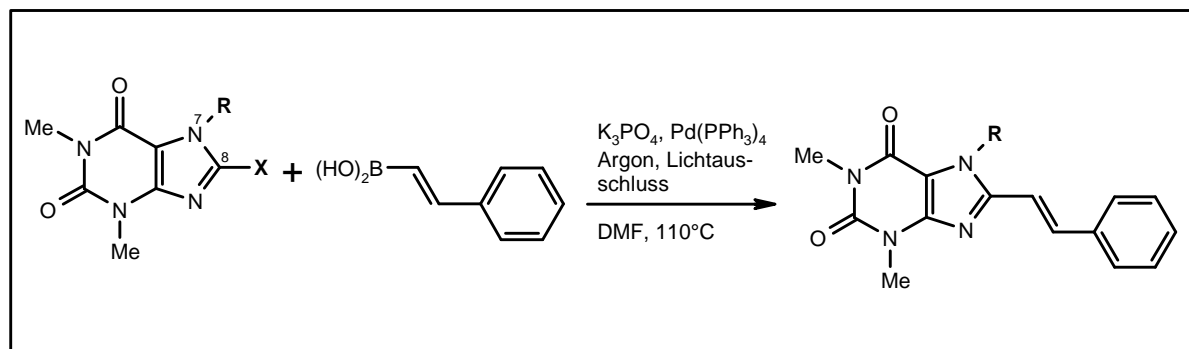
R	X	Reaktionszeit (d)	Ausbeute (%)
H	Br	3	19
Me	Br	6	63
Bn	Br	5	48
H	Cl	7	6
Me	Cl	4	49
Bn	Cl	5	38

**Schema 58:** Suzuki-Kupplungen mit Phenylboronsäure in Dimethylformamid

Die unsubstituierten 8-Brom- und 8-Chlortheophylline lassen sich mit Ausbeuten von 19 % bzw. 6 % umsetzen. Deutlich höhere Ausbeuten werden bei Einsatz der N7-alkylierten Verbindungen erzielt. Bei dieser Versuchsreihe reagieren die Bromderivate eindeutig besser, meistens sind die Reaktionszeiten auch kürzer. Die Ausbeuten liegen zwischen 6 % und 63 %, wobei der höchste Umsatz mit dem 8-Brom-7-methyltheophyllin erreicht wird. Die Reaktionszeiten sind im Vergleich zu den Kupplungen mit (*E*)-Styryl- oder 4-Biphenylboronsäure deshalb noch deutlich länger, weil bei diesen ersten Versuchen die Katalysator-Menge nur 0.03 Äquivalente (anstatt 0.05 Äquivalente) betragen hat.

#### 4.2.2.2. Kupplungen mit (*E*)-Styrylboronsäure

Nach erfolgreicher Darstellung der 8-Phenyltheophyllin-Derivate werden Suzuki-Kupplungen mit (*E*)-Styrylboronsäure angegangen (siehe Schema 59).



R	X	Reaktionszeit (d)	Ausbeute (%)
H	Br	2	27
Me	Br	1	58
Bn	Br	1	42
H	Cl	2	<sup>a)</sup>
Me	Cl	1	44
Bn	Cl	1	45

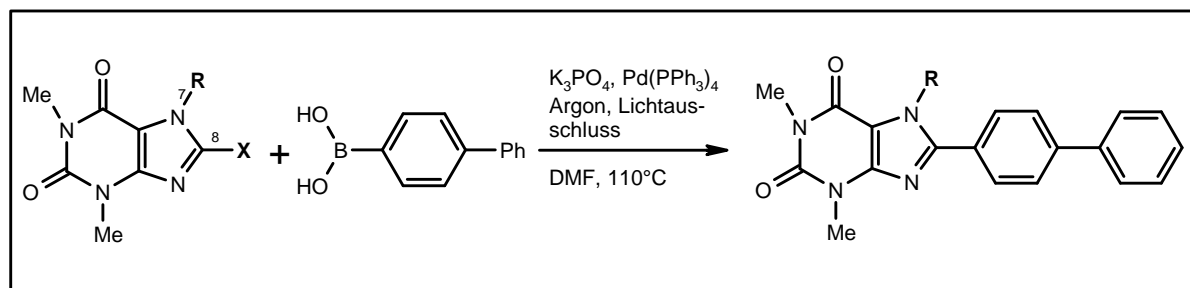
**Schema 59:** Suzuki-Kupplung mit (*E*)-Styrylboronsäure in Dimethylformamid; <sup>a)</sup> im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnten nur Spuren ( $\leq 5\%$ ) detektiert werden

Die Reaktionszeiten sind bei Verwendung von 5 Mol-Prozenten Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) deutlich kürzer und liegen bei ein bis zwei Tagen. Die N7-H-Edukte benötigen länger als die N7-substituierten Ausgangsverbindungen und liefern deutlich geringere Ausbeuten. Im Falle des 7-Benzyl-substituierten Xanthins reagiert das Chlorderivat besser als die Bromverbindung. Die Ausbeuten betragen 42 bis 58 %. Im Falle des 8-Chlortheophyllins kann eine Umsetzung zum 8-(*E*)-Styryl-Produkt zwar beobachtet werden, jedoch ist aufgrund des kleinen Reaktionansatzes eine Isolierung nicht gelungen. Das Dünnschichtchromatogramm lässt schwach eine unpolare Bande erkennen. Nach Aufarbeitung erkennt man im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum auch neue Signale, die eindeutig dem Produkt zuzuordnen sind. Bei entsprechender Ansatz-Vergrößerung dürfte auch diese Reaktion zu isolierbarem 8-(*E*)-Styryltheophyllin führen.



### 4.2.2.3. Kupplungen mit Biphenyl-4-ylboronsäure

Um neue potentielle Adenosin-Rezeptor-Antagonisten darzustellen, wird eine Kupplungsreihe mit Biphenyl-4-ylboronsäure durchgeführt (siehe Schema 60).



R	X	Reaktionszeit (d)	Ausbeute (%)
H	Br	1	- <sup>b)</sup>
Me	Br	1	48
Bn	Br	1	54
H	Cl	2	11
Me	Cl	1	71
Bn	Cl	1	48

**Schema 60:** Suzuki-Kupplung mit Biphenyl-4-yl-boronsäure in Dimethylformamid; <sup>b)</sup> im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnten nur Spuren ( $\leq 5$  %) detektiert werden

Die Reaktionen der Theophylline laufen innerhalb von zwei Tagen ab, wobei die N7-substituierten Xanthine bereits nach einem Tag umgesetzt sind. Die Ausbeuten liegen zwischen 48 und 71 %. Die Chlor- und Brom-Derivate reagieren ähnlich gut. Der höchste Umsatz wird in dieser Serie mit dem 8-Chlorcoffein erzielt.

### 4.2.2.4. Zusammenfassung

Es sind bislang keine Suzuki-Kupplungen am Xanthin beschrieben. Zahlreiche Versuchsprotokolle gibt es dagegen zu Heterokupplungen mit anderen Metallen wie Zinn, Zink, Zirkonium u.a. (siehe Kapitel 3.3.4.1. ff).

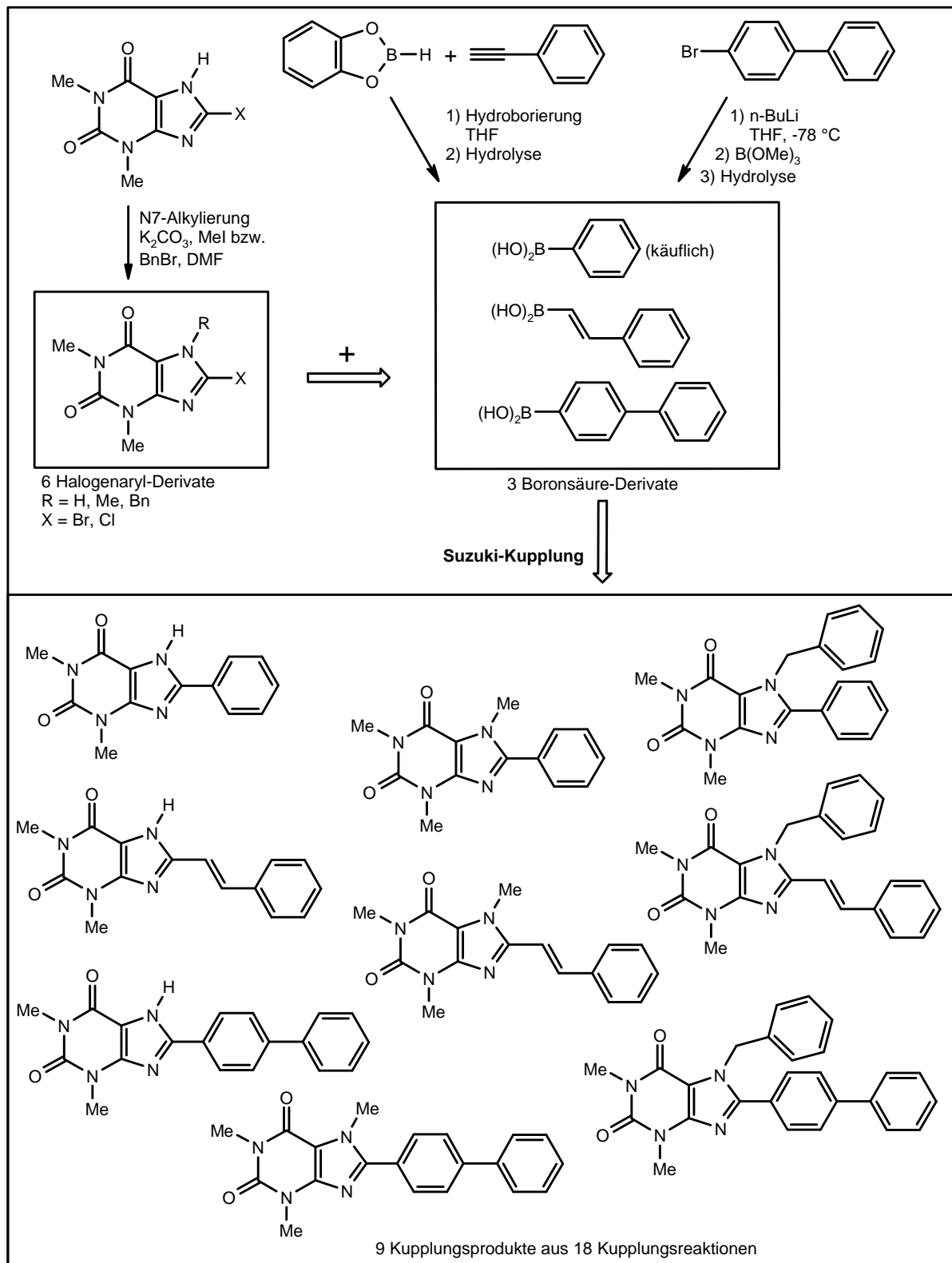
Nach eigenen Beobachtungen kann wohl hauptsächlich die schlechte Löslichkeit im unpolaren Lösungsmittel Toluol (mit Ethanol) oder Dimethoxyethan und nicht das freie

Wasserstoffatom an N7 für das Misslingen der ersten Versuchsreihe (vgl. Kapitel 4.2.1.) verantwortlich gemacht werden.

Die Kombination von Dimethylformamid in Verbindung mit der stärkeren Base Trikaliumphosphat statt Natriumcarbonat führt zu den ersten erfolgreichen Xanthinkupplungen nach *Suzuki*. Der Standard-Katalysator Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) kann erfolgreich eingesetzt werden.

Die freie Stickstoff-Wasserstoff-Bindung an N7 verringert in allen drei Serien (vgl. 4.2.2.) merklich die Ausbeute der Kupplungsreaktion. Auch werden bei diesen Reaktionen zum Teil deutlich längere Reaktionszeiten benötigt. Die N7-substituierten Derivate hingegen reagieren meist innerhalb eines Tages schon mit guten Ausbeuten, die im Durchschnitt um 50 % liegen. Die Kupplungsprodukte der 8-Halogencoffein-Derivate sind als potentielle A<sub>2A</sub>-Antagonisten interessant. Die Allgemeingültigkeit wird durch die Benzylderivate untermauert. Diese Verbindungen können durch Abspalten der N7-Schutzgruppe in die Theophyllin-Derivate überführt werden. Dies wurde nur für das 7-Benzyl-8-phenyltheophyllin experimentell durchgeführt, da die N7-unsubstituierten Xanthine generell ebenfalls erfolgreich gekuppelt werden können. Somit ergibt sich, dass die Sequenz Schützen / Entschützen für die Darstellung der geplanten A<sub>1</sub>-Antagonisten „gespart“ werden kann. Allerdings ist hier noch eine Optimierung der Versuchsbedingungen angeraten.

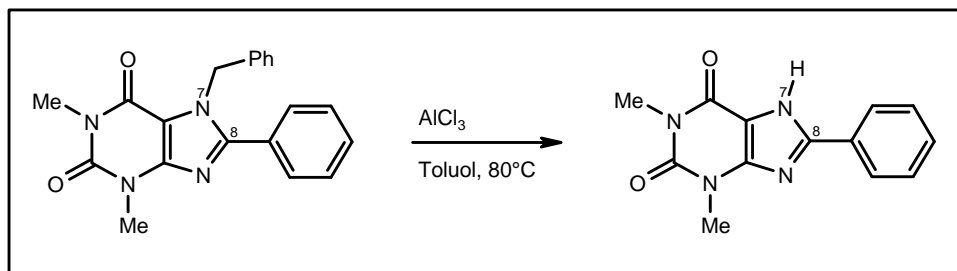
#### 4.2.2.5. Übersicht : Suzuki-Kupplungen an den Xanthin-Derivaten und Darstellung der Edukte



**Schema 61:** Überblick über die Suzuki-Kupplungen und die Darstellung der Edukte

### 4.2.3. Abspaltung der Schutzgruppe von 7-Benzyl-8-phenyltheophyllin

Falls die Kupplung am N7-H-Derivat erfolglos verlaufen wäre und um die Ausbeuten beider Synthesewege vergleichen zu können, wird am Kupplungsprodukt 7-Benzyl-8-phenyltheophyllin die Schutzgruppe mit  $\text{AlCl}_3$  wieder abgespalten (siehe Schema 62).



**Schema 62:** Schutzgruppen-Abspaltung mit Aluminiumtrichlorid in Toluol

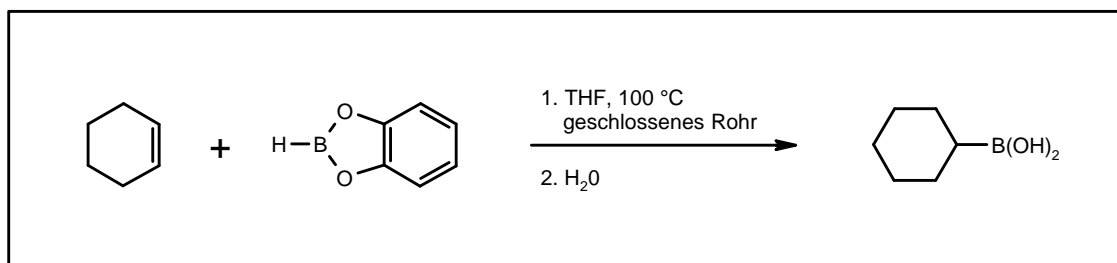
Dies wäre dann die Alternativroute zu potentiellen  $\text{A}_1$ -Antagonisten, die eine N7-Wasserstoffbindung aufweisen müssen. Die Reaktion verläuft innerhalb eines Tages mit einer Ausbeute von 62 %.<sup>[171]</sup> Über beide Stufen (Kupplung und Abspaltung der Schutzgruppe) erhält man im günstigsten Fall eine Ausbeute von 30 %, verglichen mit 19 % bei der direkten Kupplung (siehe Kapitel 4.2.2.1.). Gelingt es, die Kupplung noch zu optimieren, so kann man wohl ähnliche Ausbeuten erreichen wie mit der Schutzgruppenstrategie und spart zwei zusätzliche Reaktionsschritte.

### 4.2.4. Fotoaffinitätslabeling

Für die geplanten Versuche zum Fotoaffinitätslabeling von Xanthin-Derivaten wurde das theoretische Wissen zusammengetragen und es wurden die experimentellen Grundlagen erfolgreich gelegt. Die Suzuki-Kupplungen an den Xanthinen sind mit ungeschützten Heteroatom-Wasserstoff-Bindung möglich, bedürfen allerdings noch der Optimierung. Somit ist die Voraussetzung für Suzuki-Kupplungen der „nächsten Generation“ geschaffen. In den nächsten Kupplungen können Aminoboronsäuren eingesetzt werden, deren funktionelle Gruppe nach Kupplung an die Xanthin-Derivate in den fotoaffinen Azidosubstituenten überführt werden können.<sup>[53,103,145,168]</sup>

#### 4.2.5. $sp^3$ -Kohlenstoff-Bor-Nucleophile

Für hohe Affinität und Selektivität von  $A_1$ -Antagonisten sind in C8-Position Cycloalkylsubstituenten vorteilhaft (siehe Abb. 3). Dafür werden mono-substituierte Cycloalkylboronsäuren benötigt, die in der Suzuki-Kupplung eingesetzt werden können.

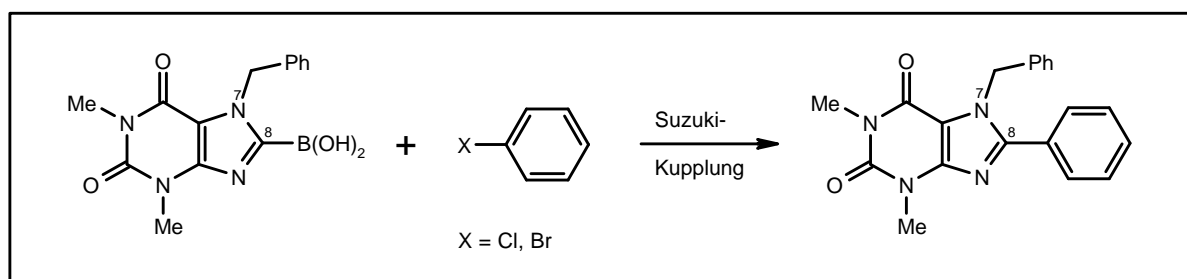


**Schema 63:** Versuch zur Darstellung von Cyclohexylboronsäure

Hierzu wurden erste Versuche mit Cyclohexen und Catecholboran in kleinem Maßstab durchgeführt (siehe Schema 63). Nach  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Auswertung ist die Reaktion gut geeignet, um Cyclohexanboronsäure herzustellen. Der Versuch sollte in größerem Maßstab und unter verbesserten Reaktionsbedingungen wiederholt werden.

#### 4.2.6. „Inverse Suzuki-Kupplung“

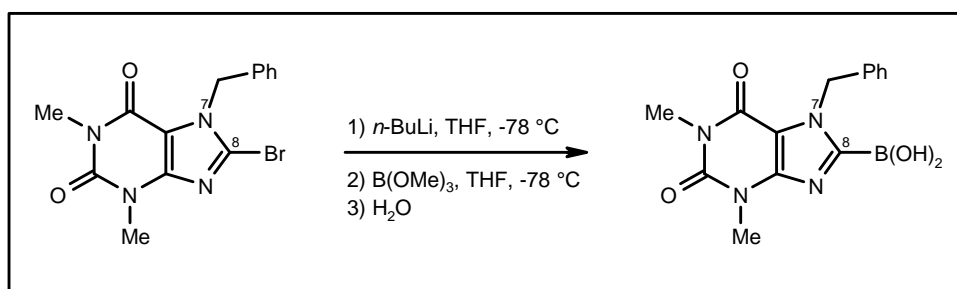
Die Abkürzung „inverse Suzuki-Kupplung“ soll andeuten, dass das Elektrophil und das Nucleophil der Suzuki-Kupplung getauscht werden (siehe Schema 64). Bisher wurde das Xanthin-Derivat als das Elektrophil und der gewünschte C8-Substituent als Nucleophil in die Suzuki-Kupplung eingebracht. Hier wird nun das Xanthin-Derivat in eine Xanthin-8-ylboronsäure überführt und stellt somit das Nucleophil dar. Der geplante C8-Substituent wird als Arylhalogenid eingesetzt.



**Schema 64:** Bei der „inversen Suzuki-Kupplung“ stellt das Xanthin-Derivat das Nucleophil dar

Diese Strategie könnte das Spektrum der darstellbaren Verbindungen erweitern, da Halogenide i.a. leichter zugänglich sind als Boronsäuren. Dies wäre auch ein Fortschritt im Sinne einer konvergenten Synthese sowie der kombinatorischen Chemie.

Dazu konnte ein Versuch mit 7-Benzyl-8-bromtheophyllin erfolgreich durchgeführt werden (siehe Schema 65).



**Schema 65:** Darstellung von 7-Benzyl-1,3-dimethylxanthin-8-yl-boronsäure

Das Edukt konnte mit  $n\text{-BuLi}$  bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  in die Lithiumzwischenstufe umgewandelt und mit Boronsäuretrimethylester in THF abgefangen werden. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopischen Auswertungen sprechen für das angegebene Produkt. Allerdings steht noch eine massenspektroskopische sowie elementaranalytische Untersuchung aus.

## 5. Zusammenfassung

### 5.1. Projekt 1: MSX-2-Aminosäure-Prodrug XaValHCl

Dieses Projekt hatte zum Ziel, die Wasserlöslichkeit des A<sub>2A</sub>-Antagonisten MSX-2 und seine Bioverfügbarkeit in Form eines Aminosäure-Prodrugs zu erhöhen.

#### 5.1.1. Synthese von MSX-2

Die Reaktionsbedingungen der siebenstufigen Synthese von MSX-2 konnten verfeinert werden. Dabei konnten vor allem die Probleme der schwierigen Auskristallisation von *N*-[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid dadurch beseitigt werden, dass nur drei statt 20 Äquivalente Brompropanol eingesetzt wurden.

#### 5.1.2. MSX-2-Aminosäure-Prodrug XaValHCl

Der ausführliche Syntheseweg zum Aminosäure-Prodrug ist in Schema 52 abgebildet. Eine separate Darstellung des Aminosäure-Anhydrids ist nicht notwendig. Der A<sub>2A</sub>-Antagonist MSX-2 mit einem K<sub>i</sub>-Wert von 5 nM an humanem Gewebe wird mit dem *in situ* gebildeten L-Valin-Anhydrid und Dimethylaminopyridin in Dimethylformamid unter Schutzgas bei Raumtemperatur zum Ester XaValBOC umgesetzt. Nach Abspalten der *N*-BOC-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure liegt der freie Aminosäureester XaVal vor. Dieser wird in Ethanol gelöst und mit einer ethanolischen Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Nach Entfernen des Lösemittels gewinnt man das Prodrug XaValHCl. Seine Löslichkeit in Wasser liegt bei  $7.3 \pm 0.4$  mg / ml. Die Stabilität des Prodrugs in Wasser ist sehr hoch. Nach vier Tagen kann kein Abbau beobachtet werden. Bei pH 8.0 bzw. 7.0 wird die Verbindung mit Halbwertszeiten von 26 bzw. 101 min hydrolytisch gespalten. Bei pH 2.0 und in Anwesenheit von Pepsin (künstlicher Magensaft) dagegen beträgt die Halbwertszeit über 11 Stunden. Die enzymatische Spaltbarkeit ist durch eine unspezifische Esterase bei 37 °C leicht zu erreichen. Bei pH 8.0 bzw. 7.0 verläuft der Umsatz mit einer Halbwertszeit von 1.9 bzw. 6.9 Minuten.

Das bedeutet, man hat nun ein gut wasserlösliches, stabiles Prodrug von MSX-2 zur Hand, das jedoch durch Esterasen schnell und effizient gespalten wird.

### 5.1.3. Nebenprodukt: Cyclobutan-XaValBOC

Bei der Synthese des Prodrugs XaValHCl wird ein literaturunbekanntes Nebenprodukt Cyclobutan-XaValBOC gefunden. Es ist durch eine [2+2]-Cycloaddition aus dem geschützten Aminosäureester XaValBOC an Licht entstanden. Die genaue Stereochemie der Cyclobutansubstituenten ist noch nicht aufgeklärt. Nach Vergleich mit ähnlichen Cyclisierungsprodukten wird ein Kopf-Schwanz-verknüpftes Additionsprodukt angenommen. Deshalb ist es angeraten, die Synthese des Prodrugs XaValHCl in der Dunkelheit durchzuführen.

## 5.2. Projekt 2: Suzuki-Kreuzkupplung in C8-Position an Xanthin-Derivaten

### 5.2.1. Literaturunbekannte Suzuki-Kupplungen an Xanthin-Derivaten

In dieser Arbeit sind die Versuchsbedingungen für die ersten Suzuki-Kupplungen am Xanthin ausgearbeitet worden. Dabei werden als Nucleophile die Phenyl-, (*E*)-Styryl-, und die 4-Biphenyl-Boronsäure verwendet. Als Elektrophile werden N7-Hydrogen-, Methyl- und Benzyl-Derivate der 8-Brom- und 8-Chlortheophylline eingesetzt. Die Reaktionen laufen in Dimethylformamid mit wasserfreiem Trikaliumphosphat und Tetrakis(triphenylphosphan)-palladium(0) ab. Diese Bedingungen sind auch auf die N7-unsubstituierten Xanthine anwendbar und führen zu den gewünschten Kupplungsprodukten mit einer maximalen Ausbeute von 27 %. Hier muss noch optimiert werden. Die N7-substituierten 8-Halogen-xanthine lassen sich mit Ausbeuten zwischen 38 bis 71 % gut umsetzen und einfach säulenchromatografisch reinigen. Drei der dargestellten Verbindungen sind literaturunbekannt. Für potentielle A<sub>1</sub>-Antagonisten mit freier N7-Wasserstoff-Bindung erscheint eine Schutzgruppenstrategie nicht erforderlich, allerdings sollten die Versuchsbedingungen noch optimiert werden.

### 5.2.2. Abspaltung der N7-Benzylschutzgruppe

Die Benzylschutzgruppe an N7 konnte beim Kupplungsprodukt 7-Benzyl-8-phenyltheophyllin durch Aluminiumtrichlorid in Toluol mit einer Ausbeute von 62 % abgespalten werden.

Das Schützen von N7 mit einer Benzylgruppe ist als eine mögliche Alternativ-Route zu den N7-unsubstituierten Kupplungsprodukten geplant gewesen, falls die Suzuki-Kupplung mit N7-Wasserstoff-haltigen Edukten nicht zu verwirklichen gewesen wäre. Nach der Kupplung



des geschützten Eduktes ist die Schutzgruppe mit Aluminiumtrichlorid abspaltbar und man erhält das N7-unsubstituierte 8-Phenyltheophyllin. Die Ausbeuten für die Route „Schützen-Entschützen“ beträgt 30 %, die Ausbeute für die direkte Kupplung 6 bzw. 19 %. Nach zusätzlicher Optimierung der Reaktionsbedingungen für Theophyllin-Derivate ist die Schutzgruppen-Technik hier nicht mehr notwendig, zumal der direkte Weg zwei Reaktionsschritte einspart.

### 5.2.3. Geplantes Fotoaffinitätslabeling an Xanthin-Derivaten

Für die geplanten Fotoaffinitätslabeling-Versuche konnten die theoretischen Kenntnisse gesammelt und ausgewertet werden. Die experimentellen Grundlagen wurden in den Suzuki-Kupplungen an Xanthin-Derivaten mit nicht-funktionalisierten Boronsäuren ausgearbeitet. Die experimentellen Bedingungen sind auch für labile Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen geeignet. Als nächster Schritt ist der Einsatz von Aminoboronsäuren in Suzuki-Kupplungen an Xanthin-Derivaten möglich. Diese Kupplungsprodukte können dann in fotoaffine Azido-Derivate überführt werden, die als A<sub>1</sub>- und A<sub>2A</sub>-Antagonisten eingesetzt werden können.

### 5.2.4. sp<sup>3</sup>-Kohlenstoff-Bor-Nucleophil

Um Kupplungsreaktionen nach *Suzuki* auch auf die Darstellung Cycloalkyl-substituierter A<sub>1</sub>-Antagonisten anwenden zu können, müssen sp<sup>3</sup>-C-B-Nucleophile eingesetzt werden. Dazu wurde ein Versuch mit Cyclohexen und Catecholboran durchgeführt.

### 5.2.5. „Inverse Suzuki-Kupplung“

Die Suzuki-Reaktion reagiert empfindlich auf die elektronischen und sterischen Einflüsse beider Kupplungspartner. Deshalb erschien es besonders interessant, eine Suzuki-Kupplung vorzubereiten, bei der das Elektrophil und das Nucleophil getauscht werden. Das Xanthin-Derivat soll nun als das Nucleophil und der ausgewählte C8-Substituent als Elektrophil eingesetzt werden. Das bedeutet, man benötigt einerseits eine Xanthin-8-yl-boronsäure (oder ein Derivat davon), die synthetisiert werden muss. Auf der anderen Seite bringt diese Variante den großen Vorteil, dass als Elektrophil einfache und in vielen Fällen käuflich erhältliche (z.B. *meta*-Aminophenylhalogenide) bzw. leicht zugängliche Arylhalogenide verwendet werden können.

Am 7-Benzyl-8-bromtheophyllin wurde in Tetrahydrofuran mit *n*-Butyllithium bei -78 °C ein Halogen-Metall-Austausch durchgeführt und die Lithiumspecies mit einem

Boronsäuretrimethylester abgefangen. Nach Hydrolyse konnte die 7-Benzyl-1,3-dimethylxanthin-8-yl-boronsäure dargestellt werden. Die Elementar- sowie die massenspektrometrische Analyse der Substanz fehlt zu diesem Zeitpunkt. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren sprechen jedoch eindeutig für die erfolgreiche Umsetzung.

## 6. Experimenteller Teil

### 6.1. Allgemeines

#### 6.1.1. Geräte

Schmelzpunkte wurden an einem Büchi B-535 gemessen und sind unkorrigiert wiedergegeben. Für die Dünnschicht-Chromatografie wurden Kieselgel-beschichtete Aluminiumfolien 60 F<sub>254</sub> der Fa. Merck verwendet, die Detektion erfolgte mit UV-Licht (254 nm). Für die Säulenchromatografie wurden drei Kieselgelsäulen verschiedener Größe mit dem Füllmaterial SiO<sub>2</sub> 63 - 200 µm der Fa. Merck benutzt: Typ 1: ca. 70 g SiO<sub>2</sub>, Durchmesser: 25 mm, Höhe: 37 cm; Typ 2: ca. 110 g SiO<sub>2</sub>, Durchmesser: 35 mm, Höhe: 45 cm; Typ 3: ca. 300 g SiO<sub>2</sub>, Durchmesser: 45 mm, Höhe: 46 cm. Für Reaktionen im geschlossenen Rohr wurden Überdruckgefäße der Fa. Ace Glass, Inc. (USA) verwendet. Elementaranalysen wurden an einem VarioEL Gerät (Elementar Analysensysteme GmbH) im Pharmazeutischen Institut und Massenspektren, sowie hochaufgelöste Massenspektren an einem MS-50 (Kratos) oder MAT 95 (Thermo Quest) in der Zentralanalytik der Chemischen Institute in Bonn aufgenommen, beide in Bonn-Endenich. Die NMR-Spektren wurden mit einem Bruker 500 Spektrometer (<sup>1</sup>H: 500 MHz, <sup>13</sup>C: 126 MHz) aufgenommen. Die Signale der verbleibenden Protonen der deuterierten Lösemittel wurden als interner Standard herangezogen: <sup>1</sup>H: δ DMSO-*d*<sub>6</sub> = 2.49, CDCl<sub>3</sub> = 7.24, MeOH-*d*<sub>6</sub> = 3.35, 4.78; <sup>13</sup>C: DMSO-*d*<sub>6</sub> = 39.7, CDCl<sub>3</sub> = 77.0, MeOH-*d*<sub>6</sub> = 49.3. Die CE-Messungen wurden an einem P/ACE Kapillarelektrophorese-Gerät MDQ (Beckman Coulter Instruments, Fullerton, CA, USA), ausgestattet mit einem UV- und einem DAD-Detektor, durchgeführt. Für die Temperierung der Enzymversuche wurde ein Eppendorf Thermomixer Comfort benutzt.

Die Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer 241 Polarimeter der Fa. Perkin-Elmer GmbH (Düsseldorf) bestimmt. Die spezifische Drehung in [° ml dm<sup>-1</sup> g<sup>-1</sup>] wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot c}$$

mit: α = Drehungswinkel in Grad; l = Länge der Küvette in Dezimeter; c = Konzentration in g / l.<sup>[227]</sup>

#### 6.1.2. Chemikalien

DMF wurde über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, THF über Kalium und EtOH über Natrium und Phthalsäurediethylester unter Argon destilliert. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde über CaCl<sub>2</sub> getrocknet.

$B(OMe)_3$  wurde fraktionierend destilliert und über Molekularsieb 4 Å unter Argon aufbewahrt.<sup>[228]</sup> 6-Aminouracil, 4-Brom-biphenyl, 8-Bromtheophyllin, Phenylboronsäure, Propargylbromid (80-prozentig in Toluol) Tetra(*n*-butyl)ammoniumiodid und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) stammten von Fluka. Benzyltrimethylammoniumhydroxid (etwa 40-prozentig in Wasser) wurde von Merck-Schuchardt bezogen. *n*-Butyllithium-Lösung (1.6 molar in Hexan), Catecholboran (1 molar in THF) und 8-Chlortheophyllin wurden von Aldrich geliefert.

Die Ninhydrin-Sprühlösung wurde selbst hergestellt: 1 g Ninhydrin, 2.5 g Cadmiumacetat und 10 ml Eisessig wurden auf 500 ml mit EtOH aufgefüllt. Die besprühten DC-Folien wurden vor der Auswertung 20 min auf 120 °C erhitzt.<sup>[229]</sup>

Chemikalien, die hier nicht aufgeführt sind, haben den Reinheitsgrad „technisch“ oder „rein“ und wurden - wenn nicht angegeben - ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Temperatur: Soweit nicht anders vermerkt, wird immer die Öl- bzw. Kältebadtemperatur angegeben.

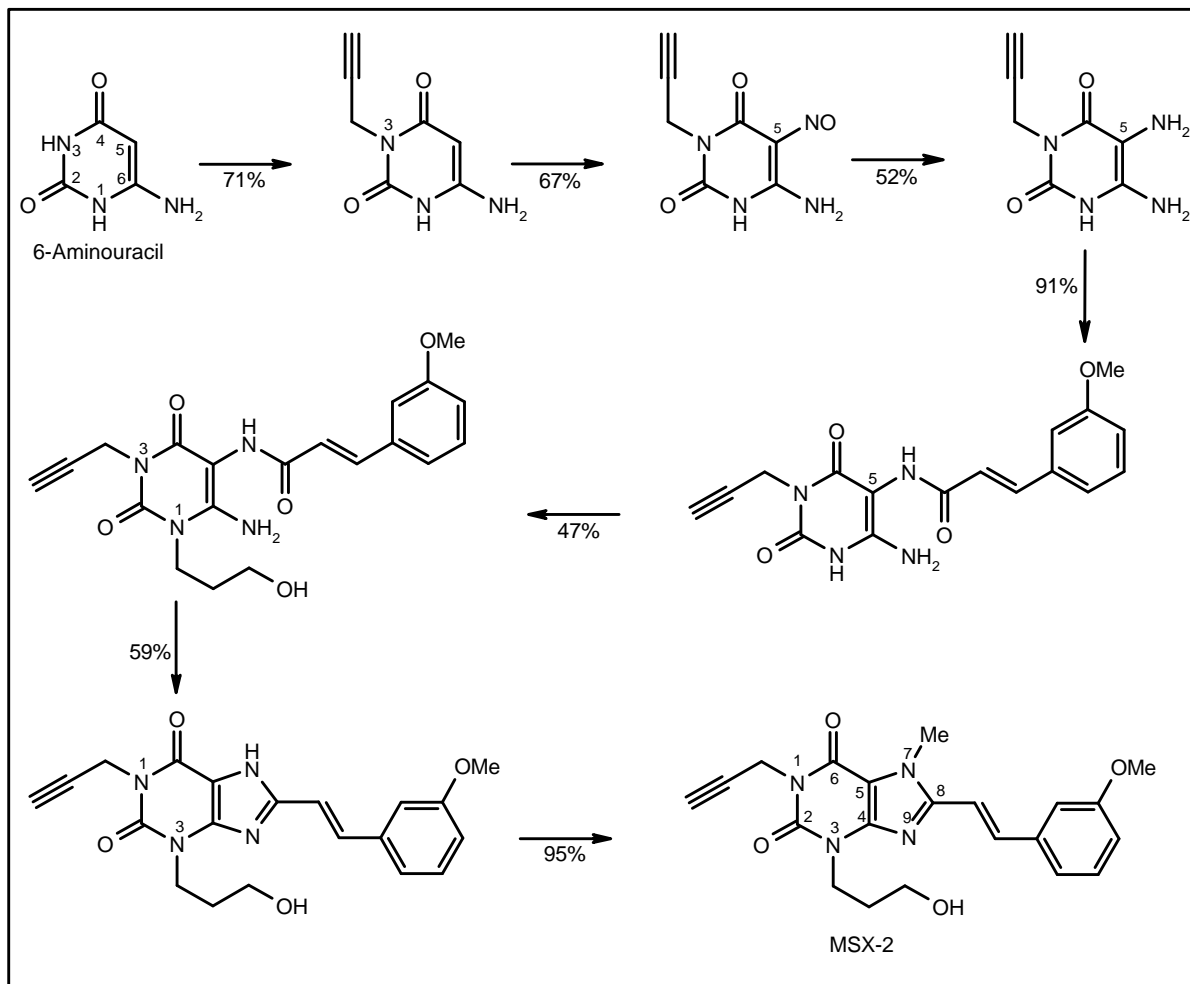
Exsikkator bezeichnet einen auf 20 mbar evakuierten, lichtundurchlässigen Exsikkator mit  $P_2O_5$  als Trocknungsmittel.

Die Bezeichnungen *lit.bekannt* und *lit.unbekannt* beziehen sich auf das Ergebnis einer *Beilstein Crossfire* Recherche.

## 6.2. Projekt 1: MSX-2-L-Valinester XaValHCl

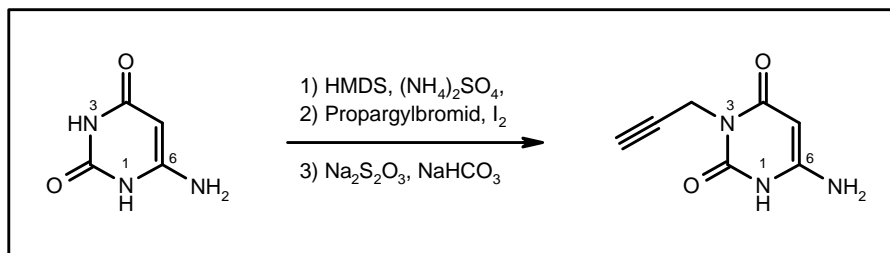
### 6.2.1. Synthese der literaturbekannten Substanz MSX-2

Schema 66 zeigt einen Überblick über die Synthese des MSX-2. Hierin wurde auf die genaue Angabe der Reaktionsdetails zugunsten der Übersichtlichkeit verzichtet.



**Schema 66:** Siebenstufiger Syntheseweg zur Darstellung von MSX-2. Die unterschiedliche Nummerierungsweise des Uracil- sowie des Xanthingerüsts ist eingezeichnet.

## 6.2.1.1. 6-Amino-3-propargyluracil



20.1 g (185 mmol) 6-Aminouracil werden mit 903 mg (6.83 mmol, 0.04 eq)  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  in 200 ml HMDS suspendiert und solange bei 140 °C refluxiert bis eine klare Lösung vorliegt. Überschüssiges HMDS wird abdestilliert (24 mbar, 100 °C). Man lässt auf 80 °C abkühlen, gibt 150 mg (0.591 mmol, 0.004 eq) Iod zu und erhöht die Temperatur auf 120 °C. Innerhalb von 75 min tropft man 20 ml (186 mmol, 1.2 eq) Propargylbromid-Lösung zu und lässt weitere 5 h rühren. Die Reaktion wird beendet, wenn neben dem Hauptprodukt nur noch schwache Banden sowohl an Edukt als auch an Nebenprodukt detektiert werden können (DC-Kontrolle). Zur abgekühlten Reaktionsmischung (wird dabei fest) gibt man unter Eiskühlung vorsichtig, anfangs tropfenweise, 8 ml  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (3 g in 10 ml) und 300 ml einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und lässt über Nacht bei RT rühren. Die rosafarbene Suspension wird filtriert, der Niederschlag mit 150 ml Wasser, 100 ml Toluol und 100 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen und im Exsikkator getrocknet.

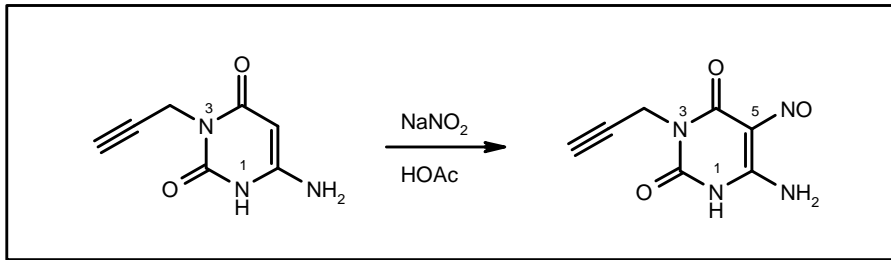
Ausbeute: 71 % (21.1 g, 128 mmol) hellrosa Pulver ( $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ ,  $M = 165.15 \text{ g/mol}$ ), (Lit.: 75%)<sup>[45,46]</sup>

Mp.: 251 °C (Lit.: 251 °C)<sup>[45]</sup>

$R_f$ -Wert: 0.43 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 9 : 1$ ); 0.66 (NP), 0.08 (Edukt)

$^1\text{H-NMR}$ : d (DMSO) = 2.96 (t,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 4.37 (d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.57 (s, 1H, =CH), 6.27 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 10.34 (s br, 1H, N1-H). Diese Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[45,46]</sup>

### 6.2.1.2. 6-Amino-5-nitroso-3-propargyluracil



4.16 g (25.2 mmol) 6-Amino-3-propargyluracil werden in einer Mischung aus 90 ml Eisessig und 50 ml Wasser suspendiert und bei 65 °C innerhalb von 20 min portionsweise mit 3.89 g (56.4 mmol, 2.2 eq) NaNO<sub>2</sub> versetzt. Es entstehen nitrose Gase! Man kühlt den Reaktionsansatz über Nacht auf 4 °C ab, filtriert das Produkt ab, wäscht fünfmal mit 100 ml Wasser bis das Waschwasser neutral reagiert und trocknet im Exsikkator.

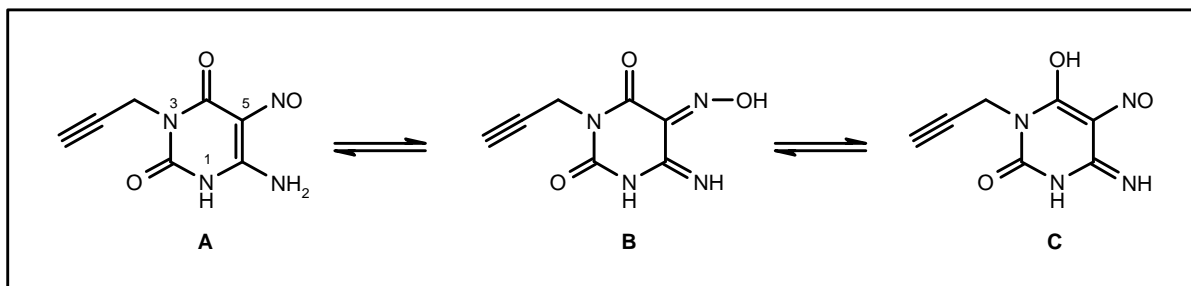
Ausbeute: 67 % (3.27 g, 16.8 mmol) goldgelbe Flocken (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, M = 194.15 g / mol), (Lit.: 72 %)<sup>[44]</sup>

Mp.: 234 °C (Lit.: 234 °C)<sup>[44]</sup>

R<sub>f</sub>-Wert: = 0.23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 3 : 1); 0.67 (Edukt)

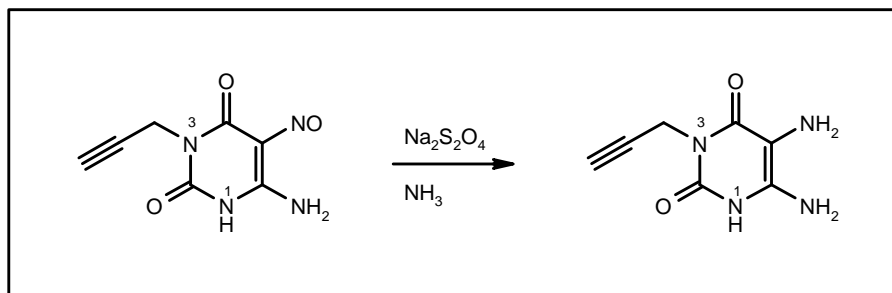
<sup>1</sup>H-NMR: d (DMSO) = 3.13 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C≡CH), 3.30 (s, br, 1H, OH), 4.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 8.07 (s br, 1H, C6=NH), 11.28 (s br, 1H, N1-H).

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum spricht für eine der unten dargestellten tautomeren Strukturen **B** oder **C**.



<sup>13</sup>C-NMR: d (DMSO) = 29.4 (CH<sub>2</sub>), 73.3 (C≡CH), 79.4 (C≡CH), 139.6 (C5), 144.9 (C6), 148.8 (C2), 160.5 (C4). Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[44]</sup>

## 6.2.1.3. 5,6-Diamino-3-propargyluracil



Zu einer Lösung aus 5.52 g (28.4 mmol) 6-Amino-5-nitroso-3-propargyluracil in 140 ml  $\text{NH}_3$  (12.5 prozentig in Wasser) werden bei 70 °C innerhalb von 20 min portionsweise 14.9 g (85.3 mmol, 3.0 eq)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  gegeben, wobei sich die anfangs tiefrot gefärbte Lösung nach gelb aufhellt. Nach Abkühlen auf RT wird die Lösung bis zur beginnenden Auskristallisation des Produkts eingedampft und anschließend kühlgestellt. Der abfiltrierte Niederschlag wird dreimal mit je 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  (0 °C) gewaschen bis das Washwasser neutral ist. Das luft- und feuchtigkeitsempfindliche Produkt kann im Exsikkator über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet werden.

Ausbeute: 52 % (2.65 g, 14.7 mmol) ( $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ ,  $M = 180.12 \text{ g/mol}$ ), (Lit.: 67 %) <sup>[46]</sup>

Mp.: wurde aufgrund der Instabilität nicht bestimmt (Lit.: 234-238 °C (Zersetzung)) <sup>[46]</sup>

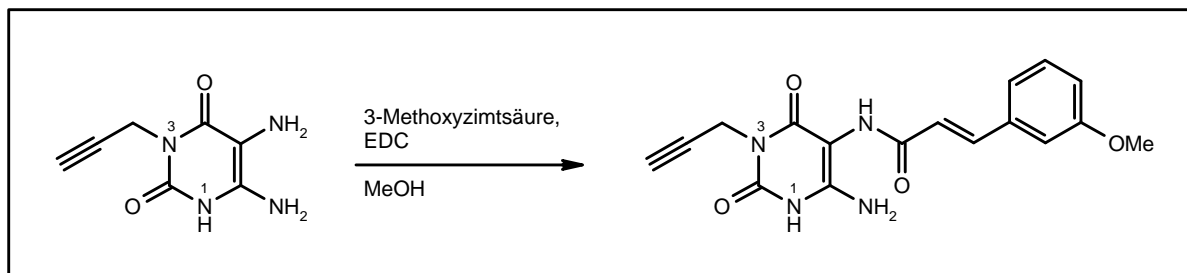
$R_f$ -Wert: = 0.41 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 3 : 1$ ); 0.31 (Edukt).

$^1\text{H-NMR}$ : d (DMSO) = 2.97 (t,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.29 (s br, 2H,  $\text{N}5\text{-NH}_2$ ), 4.42 (d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.66 (s, 2H,  $\text{N}6\text{-NH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : d (DMSO) = 29.0 ( $\text{NCH}_2$ ), 72.3 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 80.3 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 95.4 (C5), 143.2 (C6), 148.6 (C2), 159.4 (C4). Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten entsprechen denen der Literatur. <sup>[44,46]</sup>



### 6.2.1.4. *N*-[6-Amino-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid



3.00 g 5,6-Diamino-3-propargyluracil werden zu einer Lösung aus 3.26 g (18.3 mmol, 1.1 eq) (*E*)-3-Methoxyzimtsäure und 3.51 g (18.3 mmol, 1.1 eq) EDC in 55 ml MeOH gegeben und bei RT über Nacht gerührt. Man gibt 50 ml H<sub>2</sub>O zu und filtriert ab. Der Roh-Niederschlag wird zunächst im Exsikkator getrocknet, danach mit 100 ml H<sub>2</sub>O (4 °C) und 50 ml MeOH gewaschen und erneut im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 91 % (5.18 g, 15.2 mmol) (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, M = 340.34 g / mol), (Lit.: 70 %)<sup>[18]</sup>

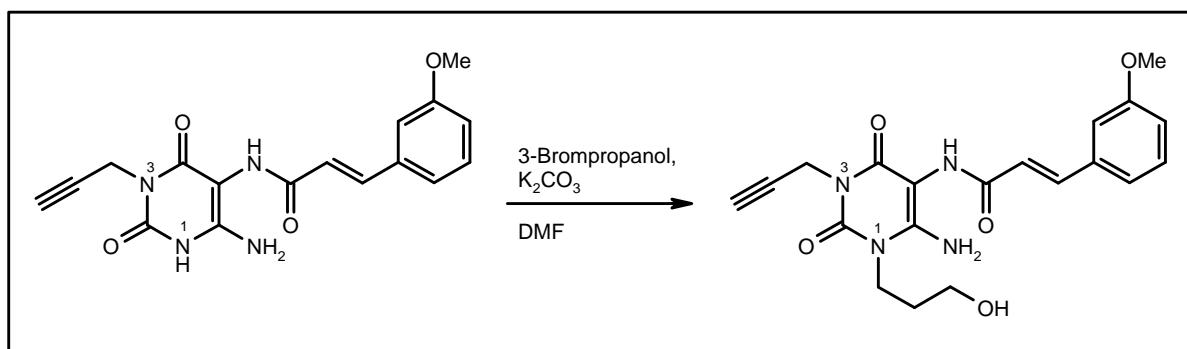
Mp.: > 250 °C (Lit.: >250 °C)<sup>[18]</sup>

R<sub>f</sub>-Wert: = 0.55 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 5 : 1); 0.24 (Edukt), 0.45 - 0.63 (3-Methoxyzimtsäure)

<sup>1</sup>H-NMR: d (DMSO) = 3.01 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.14 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.81 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, C=CH), 6.95 (dd, *J* = 8.2 Hz, 2.1 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7.34 (dd, *J* = 8.2 Hz, 7.8 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, C=CH), 8.66 (s, 1H, N5-H), 10.57 (br, 1H, N1-H).

<sup>13</sup>C-NMR: d (DMSO) = 29.1 (N3-CH<sub>2</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 72.6 (C≡CH), 80.1 (C≡CH), 87.1 (C5), 112.9, 115.4, 119.9, 122.9, 130.2, 136.6, 139.0, 149.4 (C4), 150.5 (C2), 159.7, 159.8 (C6), 165.2 (C=C=O).

### 6.2.1.5. *N*-[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid



1.12 g (3.28 mmol) *N*-[6-Amino-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid werden in 25 ml DMF suspendiert und auf 65 °C erwärmt. Nach Zugabe von 909 mg (6.58 mmol, 2 eq)  $K_2CO_3$  klart die beige Suspension stark auf und färbt sich orangebraun. Man gibt 575  $\mu$ l (6,58 mmol, 2 eq) Brompropanol zu. Nach 1 h gibt man weitere 287  $\mu$ l (3.28 mmol, 1 eq) Brompropanol zu und lässt weitere 2 h rühren. Laut DC-Kontrolle ( $CH_2Cl_2$  : MeOH = 12 : 1 bzw. 9 : 1) ist die Reaktion danach beendet. Man lässt auf RT abkühlen, gibt 175 ml  $H_2O$  zu und kühlt über Nacht auf  $-18$  °C. Nach Auftauen auf RT wird der Niederschlag abfiltriert und im Exsikkator getrocknet. Der Rohniederschlag wird mit dreimal 10 ml  $H_2O$  und 10 ml MeOH gewaschen und erneut getrocknet.

Ausbeute: 47 % (611 mg, 1.53 mmol) ( $C_{20}H_{22}N_4O_5$ ,  $M = 398.42$  g / mol), (Lit.: 83 %)<sup>[18]</sup>

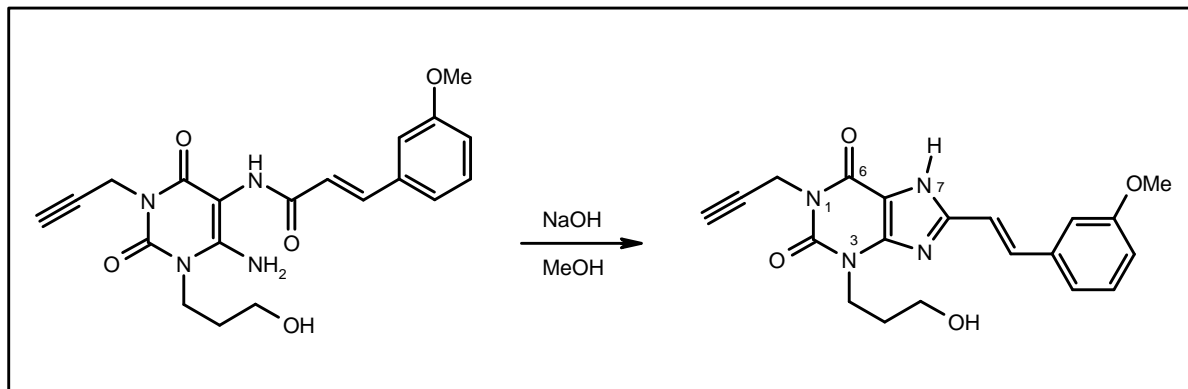
Mp.: 122 °C (Lit.: 122 – 124 °C (\* 0.5  $H_2O$ ))<sup>[18]</sup>

$R_f$ -Wert: = 0.46 ( $CH_2Cl_2$  : MeOH = 9 : 1); 0.39 (Edukt)

$^1H$ -NMR: d (DMSO) = 1.74 (m, 2H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 3.01 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $C\equiv CH$ ), 3.46 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H,  $NCH_2$ ), 3.79 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.94 (m, 2H, 4.14 (t,  $J = 6.5$  Hz,  $OCH_2$ ), 4.14 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 4.48 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H,  $C\equiv CCH_2$ ), 4.72 (br, 1H, OH), 6.76 (s br, 2H,  $NH_2$ ), 6.81 (dd,  $J = 16.0$  Hz, 2.7 Hz, 1H, =CH), 6.96 (dd,  $J = 8.1$  Hz, 2.7 Hz, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.13 (s, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.17 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.34 (dd,  $J = 8.1$  Hz, 7.9 Hz, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.42 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, =CH), 8.64 (s, 1H, N1-H).

$^{13}C$ -NMR: d (DMSO) = 30.0 ( $NCH_2$ ), 30.9 ( $CH_2CH_2CH_2$ ), 55.3 ( $OCH_3$ ), 58.1 ( $OCH_2$ ), 65.1, 72.6 ( $C\equiv CH$ ), 80.1 ( $C\equiv CH$ ), 87.6 (C5), 112.9, 115.3, 119.9, 123.1, 130.2, 136.6, 138.9, 149.9 (C4), 152.1 (C2), 158.3, 159.8 (C6), 165.5 ( $C=C\text{CO}$ ).

### 6.2.1.6. 3-(3-Hydroxypropyl)-8-[(E)-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-1-propargylxanthin (XaH)



1.63 g (4.09 mmol) *N*-[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid werden mit 27 ml NaOH (20 %ig) in 75 ml MeOH für 4 h refluxiert. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) und Abkühlen auf RT stellt man unter Eiskühlung mit 14 ml HCl<sub>conc.</sub> einen pH-Wert von 6 - 7 ein. Man kühlt über Nacht auf  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ , filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit 20 ml H<sub>2</sub>O ( $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) und trocknet im Exsikkator.

Ausbeute: 59 % (914 mg, 2.40 mmol) (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, M = 380.40 g / mol), (Lit.: 55 %)<sup>[18]</sup>

Mp.:  $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Lit.:  $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$ )<sup>[18]</sup>

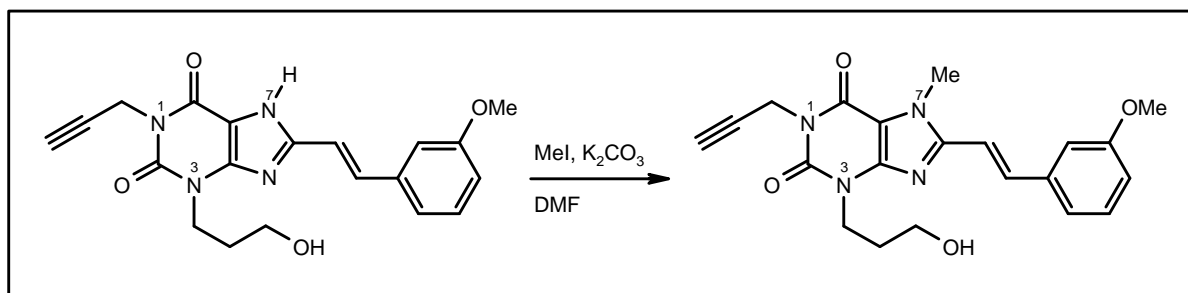
R<sub>f</sub>-Wert: = 0.63 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 9 : 1); 0.42 (Edukt)

<sup>1</sup>H-NMR: d (DMSO) = 1.86 (quint,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.07 (t,  $J = 2.3\text{ Hz}$ , 1H, C≡CH), 3.48 (t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.08 (t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.61 (d,  $J = 2.3\text{ Hz}$ , 2H, ≡CCH<sub>2</sub>), 6.93 (dd,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 2.4 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.08 (d,  $J = 16.4\text{ Hz}$ , 1H, C=CH), 7.17 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.32 (dd,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 7.9 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.62 (d,  $J = 16.4\text{ Hz}$ , 1H, C=CH).

<sup>13</sup>C-NMR: d (DMSO) = 30.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.3 (NCH<sub>2</sub>), 41.3 (≡C-CH<sub>2</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 58.8 (OCH<sub>2</sub>), 73.1 (C≡CH), 80.8 (C≡CH), 107.9 (C5), 112.4 (C=CH), 115.6 (arom), 116.5 (arom), 120.0 (arom), 130.3 (arom), 135.7 (arom oder C8)\*, 135.8 (C8 oder arom)\*, 137.2 (C=CH), 148.8 (C4), 150.4 (C2), 153.3 (arom), 160.1 (C6).

\* eindeutige Zuordnung nicht möglich

### 6.2.1.7. 3-(3-Hydroxypropyl)-8-[(E)-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-1-propargylxanthin (MSX-2)



242 mg (0.636 mmol) 3-(3-Hydroxypropyl)-8-[(E)-*meta*-methoxystyryl]-1-propargylxanthin werden zusammen mit 176 mg (1.27 mmol, 2.0 eq)  $K_2CO_3$  und 51  $\mu$ l (117 mg, 0.827 mmol, 1.3 eq) MeI in 5 ml DMF für 9 h bei 40 °C gerührt. Nach Abfiltrieren des Bodensatzes werden 20 ml  $H_2O$  zum gelben, klaren Filtrat gegeben. Zur vollständigen Ausfällung wird auf 4 °C gekühlt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit zweimal 10 ml  $H_2O$  gewaschen und über Nacht im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 95 % (239 mg, 0.606 mmol) ( $C_{21}H_{22}N_4O_4$ ,  $M = 394.43$  g / mol), (Lit.: 93 %)<sup>[18]</sup>

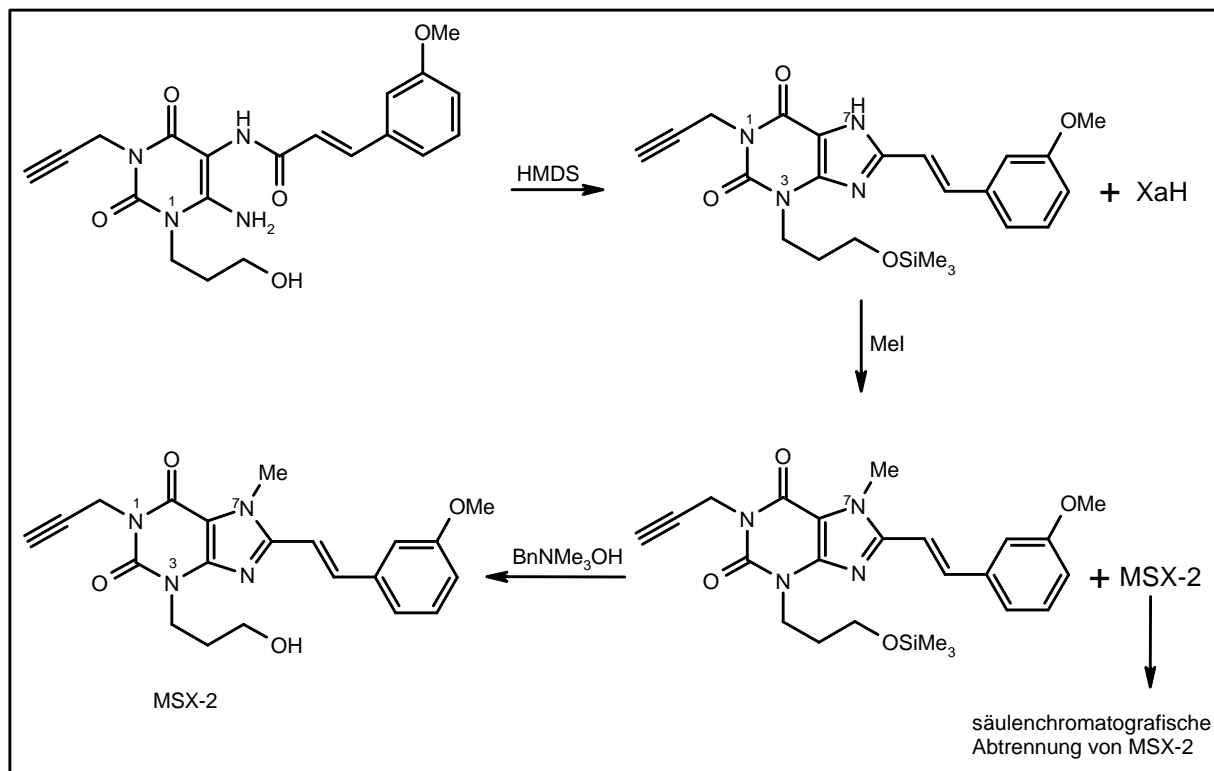
Mp.: 165 °C (Lit.: 164-165 °C)<sup>[18]</sup>

$R_f$ -Wert: = 0.69 ( $CH_2Cl_2$  : MeOH = 10:1); 0.60 (Edukt)

$^1H$ -NMR: d ( $CDCl_3$ ) = 2.00 (quint,  $J = 5.7$  Hz, 2H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 2.18 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $C\equiv CH$ ), 3.55 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H,  $NCH_2$ ), 3.83 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.08 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 4.35 (t,  $J = 5.7$  Hz,  $OCH_2$ ), 4.78 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\equiv CCH_2$ ), 6.89 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H,  $C=CH$ ), 6.91 (dd,  $J = 8.1$  Hz, 2.4 Hz, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.07 (s, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.16 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.30 (dd,  $J = 8.1$  Hz, 7.8 Hz, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.79 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H,  $=CH$ ). Diese Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[18]</sup>

$^{13}C$ -NMR: d ( $CDCl_3$ ) = 30.6 ( $CH_2CH_2CH_2$ ), 30.9 ( $NCH_2$ ), 31.9 ( $NCH_3$ ), 40.3 ( $\equiv C-CH_2$ ), 55.4 ( $OCH_3$ ), 57.9 ( $OCH_2$ ), 70.7 ( $C\equiv CH$ ), 78.5 ( $C\equiv CH$ ), 107.6 ( $C_5$ ), 110.3 ( $=CH$ ), 112.8 (arom), 115.8 (arom), 120.1 (arom), 130.0 (arom), 136.3 ( $C_8$ ), 138.9 ( $C=CH$ ), 140.0 (arom), 148.8 ( $C_4$ ), 150.6 ( $C_2$ ), 153.8 (arom), 160.0 ( $C_6$ ).

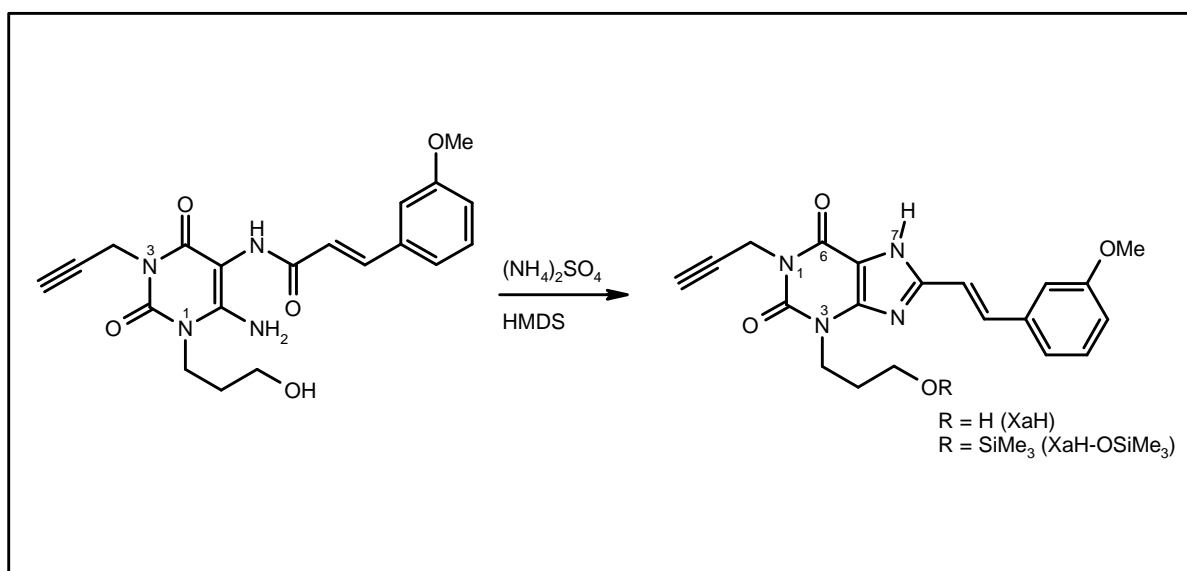
**6.2.2. Ringschluss von *N*-[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid zu 3-(3-Hydroxypropyl)-8-[(*E*)-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-1-propargylxanthin (MSX-2) in HMDS**



**Schema 67:** Synthesevariante von MSX-2 aus *N*-[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid

Schema 67 zeigt den Überblick einer Synthesevariante von MSX-2 aus *N*-[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid, wobei der Ringschluss mit HMDS statt Natronlauge durchgeführt wird.<sup>[18]</sup>

**6.2.2.1. Ringschluss von *N*-[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid zu 3-(3-Hydroxypropyl)-8-[(*E*)-2-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-1-propargylxanthin (XaH) und 8-[(*E*)-2-(3-Methoxyphenyl)ethenyl]-3-[3-(trimethylsilanyloxy)propyl]-1-propargylxanthin (XaH-OSiMe<sub>3</sub>) in HMDS**



1.26 g (3.15 mmol) *N*-[6-Amino-1-(3-hydroxypropyl)-3-(propargyl)uracil-5-yl]-3-(3-methoxyphenyl)acrylamid werden zusammen mit 30 mg (0.221 mmol, 0.07 eq) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 85 ml HMDS für 24 h bei 100 °C gerührt. Das überschüssige HMDS wird bei vermindertem Druck (32-35 mbar, 50 °C) abdestilliert, der Rückstand in einer Mischung aus 30 ml MeOH und 20 ml Wasser aufgenommen und 2 h lang hydrolysiert. Der Niederschlag wird abfiltriert, dreimal mit je 10 ml Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet.

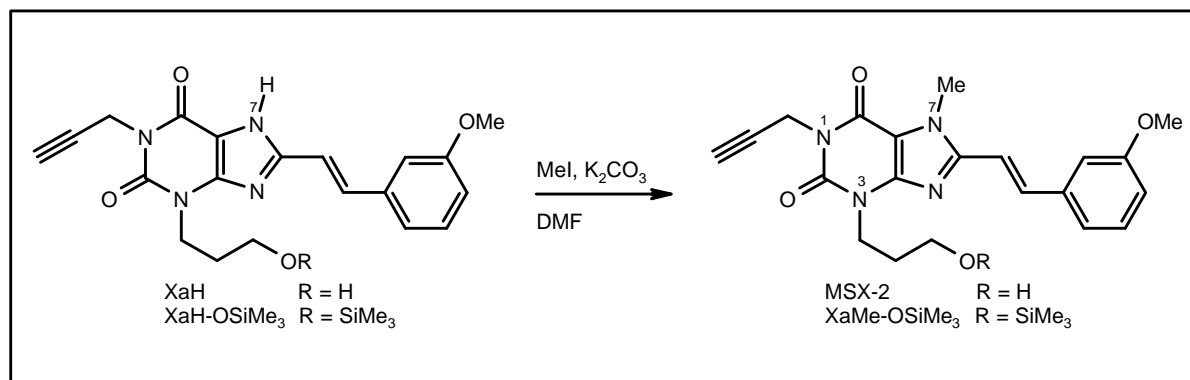
Ausbeute: 1.13 g Gemisch bestehend aus:

15 % (180 mg, 0.473 mmol) XaH und

50 % (712 mg, 1.57 mmol) XaH-SiOMe<sub>3</sub> ;

Verhältnis: 1 : 3.3 (<sup>1</sup>H-NMR)

**6.2.2.2. Methylierung des Gemisches aus 3-(3-Hydroxypropyl)-8-[(E)-2-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-1-propargylxanthin (XaH) und 8-[(E)-2-(3-Methoxyphenyl)ethenyl]-3-[3-(trimethylsilyloxy)propyl]-1-propargylxanthin (XaH-OSiMe<sub>3</sub>) zu 3-(3-Hydroxy-propyl)-8-[(E)-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-1-propargylxanthin (MSX-2) und 8-[(E)-2-(3-Methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-3-[3-(trimethylsilyloxy)propyl]-1-propargylxanthin (XaMe-OSiMe<sub>3</sub>)**



Eine Suspension aus 1.21 g Gemisch [ca. 780 mg (1.72 mmol) XaH-OSiMe<sub>3</sub> und 430 mg (1.13 mmol) XaH; gesamt: 2.85 mmol (<sup>1</sup>H-NMR)] und 788 mg (5.70 mmol, 2.0 eq) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 10 ml DMF wird mit 196 µl (3.14 mmol, 1.1 eq) MeI versetzt und bei 30 °C für 2 h gerührt. Nach Zugabe von 40 ml H<sub>2</sub>O wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, zweimal mit je 10 ml H<sub>2</sub>O gewaschen und im Exsikkator (KOH) getrocknet. Das Rohgemisch (1.10 g) wird säulenchromatografisch (Typ 3; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : EE = 2 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 41 % (550 mg, 1.18 mmol) XaMe-OSiMe<sub>3</sub>, (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si, M = 466.61 g / mol) und

17 % (192 mg, 0.487 mmol) MSX-2; Verhältnis: 1.7 : 3.8 (<sup>1</sup>H-NMR)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.67 (XaMe-OSiMe<sub>3</sub>) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : EE = 12 : 9), 0.36 (MSX-2)

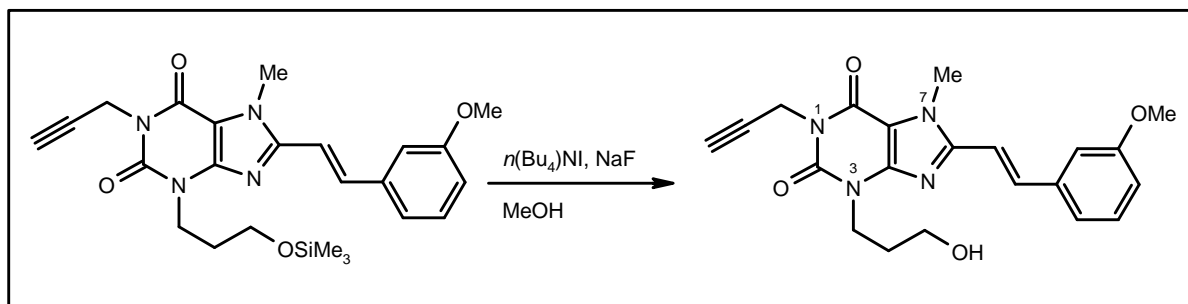
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

XaMe-OSiMe<sub>3</sub>: d = 1.64 (s br, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.04 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.15 (t, J = 2.5 Hz, 1H, C≡CH), 3.71 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.24 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.77 (d, J = n.d., 2H, C≡CCH<sub>2</sub>), 6.87 (d, J = 15.7 Hz, 1H, C=CH), 6.90 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.06 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.16 (d, J = n.d., 1H, H<sub>arom</sub>), 7.30 (dd, J = 7.9 Hz, 7.8 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.77 (d, J = 15.7 Hz, 1H, C=CH).

MSX-2: (siehe Punkt 6.2.1.7.)

**6.2.2.3. Abspaltung der Trimethylsilanoxy-Gruppe von 8-[(E)-2-(3-Methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-3-[3-(trimethylsilyloxy)propyl]-1-propargylxanthin (XaMe-OSiMe<sub>3</sub>) zu 3-(3-Hydroxypropyl)-8-[(E)-2-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-1-propargylxanthin (MSX-2)**

**6.2.2.3.1. Variante 1**

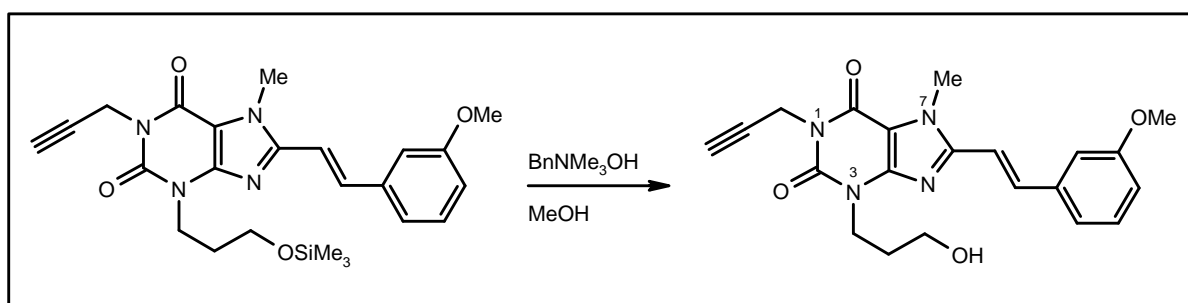


211 mg (0.452 mmol) XaMe-OSiMe<sub>3</sub> werden in 10 ml MeOH suspendiert, auf 60 °C erwärmt und mit 16.7 mg (45.2 μmol, 0.10 eq) (*n*-Bu<sub>4</sub>)NI und 28.5 mg (0.678 mmol, 1.5 eq) NaF versetzt. Die Suspension klärt allmählich auf und die Umsetzung ist nach 4 h beendet (DC-Kontrolle). Man gibt 18 ml H<sub>2</sub>O zu, filtriert den entstandenen Niederschlag ab und wäscht zweimal mit 10 ml Wasser. Das Produkt wird im Exsikkator im Dunkeln getrocknet.

Ausbeute: 165 mg (0.418 mmol, 93%)

Spektroskopische Daten entsprechen denen von MSX-2 (siehe Kapitel 6.2.1.7.)

**6.2.2.3.2. Variante 2**



211 mg (0.452 mmol) XaMe-OSiMe<sub>3</sub> werden in 10 ml MeOH suspendiert, auf 60 °C erwärmt und mit 7.56 mg (45.2 μmol, 0.022 ml, 0.10 eq) Benzyltrimethylammoniumhydroxid versetzt. Nach 5 min erhält man eine klare überstehende Lösung über einem gelben Niederschlag. Der Feststoff wird abfiltriert und zweimal mit 10 ml Methanol und zweimal mit 10 ml Wasser



gewaschen. Ein DC-Versuch mit Referenzsubstanz ergibt, dass MSX-2 vorliegt. Der Niederschlag wird im Exsikkator im Dunkeln getrocknet.

Die methanolische Mutterlauge wird mit 28.5 mg NaF (0.678 mmol, 1.5 eq) versetzt und bei 60 °C für 30 min gerührt. Die klare Lösung wird bei vermindertem Druck eingedampft, der gelbe Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt, abfiltriert und im Exsikkator im Dunkeln getrocknet. Der Niederschlag (9 mg) entspricht ebenfalls MSX-2 und wird mit der ersten Fraktion an Niederschlag vereinigt.

Ausbeute: 173 mg (0.439 mmol, 97 %)

Spektroskopische Daten entsprechen denen von MSX-2 (siehe Kapitel 6.2.1.7.)

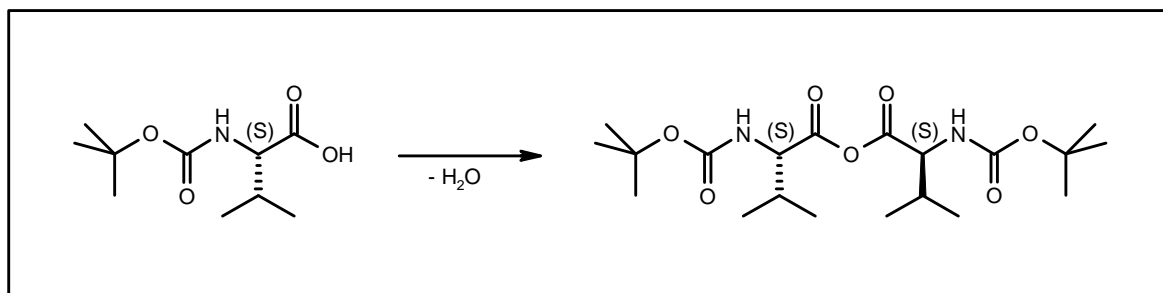
#### **6.2.2.3.3. Zusammenfassung**

Variante 2 ist der Variante 1 überlegen, da die Reaktion fast augenblicklich, nahezu quantitativ und ohne Zusatz von NaF abläuft, wenn eine etwas größere Menge an Benzyltrimethylammoniumhydroxid eingesetzt wird.

### 6.2.3. Synthese des L-Valinesters von MSX-2

Anfangs wurde versucht, das Aminosäureanhydrid separat herzustellen und zu isolieren (siehe Schema 68). Erst in einer nachfolgenden Reaktion sollte damit das MSX-2 verestert werden.

#### 6.2.3.1. Versuche zur Darstellung des Aminosäureanhydrids



**Schema 68:** Kondensierungsversuche zur Darstellung des L-Valin Aminosäureanhydrides

##### 6.2.3.1.1. Variante 1

97.6 mg (0.449 mmol) *N*-BOC-L-Valin werden mit 43.1 mg (0.224 mmol, 0.5 eq) EDC in 5 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei 0 °C für 4 h gerührt (vgl. Schema 68). Das Lösungsmittel wird abgedampft, der Rückstand in 6 ml EE aufgenommen und jeweils zweimal mit je 3 ml folgender Lösungen ausgeschüttelt: 10 %ige wässriger Citronensäure, wässriger NaCl-Lösung (gesättigt), wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (gesättigt) und wieder mit wässriger NaCl-Lösung (gesättigt). Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft.

Ausbeute: 72 mg einer klaren Flüssigkeit

Nach  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Auswertung, wonach das Anhydrid neben der Ausgangs-Aminosäure im Verhältnis von 2 : 1 vorliegt, errechnet sich eine Ausbeute von 30 % für das Anhydrid (56 mg, 0.135 mmol,  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$ ,  $M = 416.51 \text{ g/mol}$ ) neben 15 % Aminosäure (15 mg, 67,4  $\mu\text{mol}$ ). Die  $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>[211]</sup>

##### 6.2.3.1.2. Variante 2

97.0 mg (0.446 mmol) *N*-BOC-L-Valin werden in Anlehnung an Lit.<sup>[211]</sup> mit 46.0 mg (0.223 mmol, 0.5 eq) DCC in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei RT für 24 h gerührt (vgl. Schema 68). Die Aufarbeitung erfolgt wie unter Variante 1 beschrieben.

Ausbeute: 79 mg einer klaren Flüssigkeit

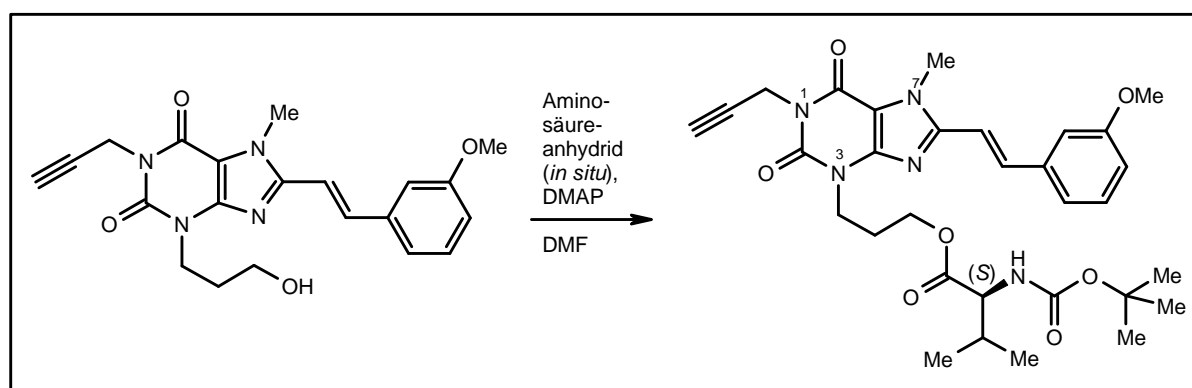
Nach  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Auswertungen liegt das Anhydrid (52 mg, 0.125 mmol, 28 %) in einem Verhältnis von ca. 2 : 1 neben der unumgesetzten Aminosäure (27 mg, 0.125 mmol, 28 %) vor.

### 6.2.3.2. [*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*L*-valin]-3-{8-[(*E*)-2-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-1-propargylxanthin-3-yl}propylester (XaValBOC)

#### 6.2.3.2.1. Variante 1

14.7 mg (67.8  $\mu\text{mol}$ ) *N*-*tert*-BOC-*L*-Valin und 13.0 mg (67.8  $\mu\text{mol}$ ) EDC werden in 9 ml MeOH bei RT 5 h lang gerührt (in Anlehnung an Lit.<sup>[52]</sup>). Man gibt 24.3 mg (61.6  $\mu\text{mol}$ ) MSX-2, 1.13 mg (9.24  $\mu\text{mol}$ ) DMAP zu und lässt weitere 7 d bei RT rühren. Das DC lässt keine Umsetzung erkennen, der Versuch wird abgebrochen.

#### 6.2.3.2.2. Variante 2



1.07 g (4.94 mmol) *N*-BOC-*L*-Valin werden in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit 602 mg (2.92 mmol, 0.59 eq bezogen auf die Aminosäure) DCC bei RT 4 h gerührt. Man filtriert unter Schutzgas ab und rotiert das Filtrat ein. Den farblosen öligen Rückstand nimmt man in 20 ml DMF auf, versetzt mit 650 mg (1.65 mmol) MSX-2 und 20.1 mg (0.165 mmol) DMAP und lässt 24 h im Dunkeln ebenfalls bei RT rühren. Die Umsetzung verläuft nach DC-Kontrolle quantitativ. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, das erhaltene gelbe Öl säulenchromatografisch (Typ3; EE :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{NH}_3_{\text{conc}}$  = 120 : 80 : 0.1) gereinigt.

Ausbeute: 88 % (863 mg, 1.45 mmol) ( $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_7$ , 593.69 g / mol)

[Das isolierte Produkt ist lichtempfindlich und geht an Tageslicht eine [2+2] Cycloaddition ein; siehe Punkt 6.2.5.]

Mp.: 46 - 49 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0.64 (EE : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : NH<sub>3 conc</sub> = 120 : 80 : 0.1), 0.34 (MSX-2)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.64 (orange-rot), (EE : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : NH<sub>3 conc</sub> = 120 : 80 : 0.1), (mit Ninhydrin-Lösung besprüht)

<sup>1</sup>H-NMR: d (CDCl<sub>3</sub>) = 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.15 (d br, 1H, Me<sub>2</sub>CH), 2.16 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 2.19 (quint, *J* = 6.8 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.03 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.17 (m br, 1H, NHCH), 4.25 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>), 4.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, C≡CCH<sub>2</sub>), 5.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, NH), 6.86 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, C=CH), 6.89 (dd, *J* = 8.1 Hz, 2.3 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.07 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.30 (dd, *J* = 8.1 Hz, 7.8 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.73 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, C=CH).

<sup>13</sup>C-NMR: d (CDCl<sub>3</sub>) = 17.6 (CH-CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH-CH<sub>3</sub>), 27.2 (CH-CH<sub>3</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>C≡C), 31.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 31.6 (NCH<sub>3</sub>), 40.6 (NCH<sub>2</sub>), 55.2 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 58.5 (NH-CH), 62.8 (OCH<sub>2</sub>), 70.4 (C≡CH), 78.7 (HC≡C), 107.8 (C<sub>5</sub>), 111.4 (C=CH), 112.7, 115.2, 120.0, 129.9, 136.6 (C<sub>8</sub>), 136.8, 138.7 (C=CH), 148.5 (C<sub>4</sub>), 150.3 (C<sub>2</sub>), 154.0, 155.7 [OC(O)N], 160.0 (C<sub>6</sub>), 172.3 (COO).

IR (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3440 (N-H), 3300 (≡C-H), 3040 (=C-H), 2950 (C-H), 2920 (C-H), 2860 (C-H), 2450, 1700 (O-CO-NHR, C=O), 1660 (RN-CO-NR), 1590 (CO-NR), 1490 (C=C), 1360, 1160 (C-O), 1090, 1010, 860.

[α]<sub>D</sub> = + 0.22 ° (c = 201.7 mg / ml in CHCl<sub>3</sub>, 21.5 °C)

#### Elementaranalyse

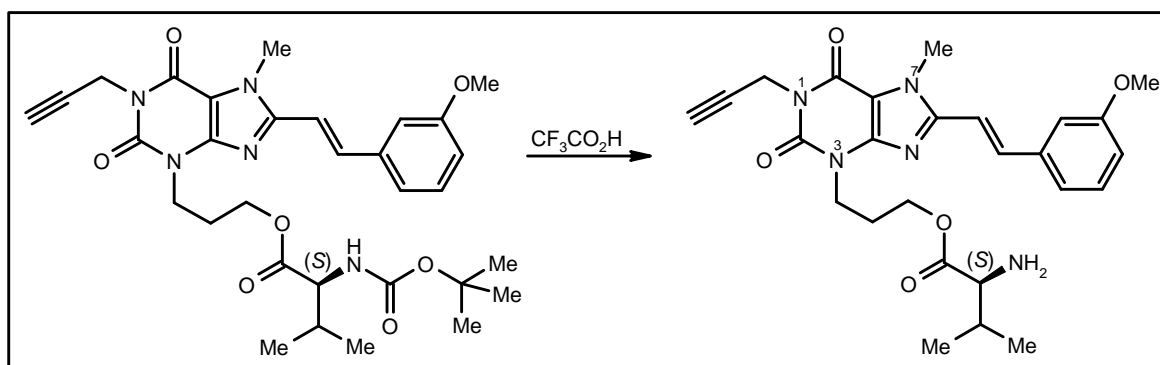
			C	H	N
C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	593.68 g / mol	Ber.:	62.7	6.62	11.8
		Gef.:	61.1	6.63	11.1
C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> *H <sub>2</sub> O	611.69 g / mol	Ber.:	60.9	6.76	11.4

MS (EI): 593.3 (M<sup>+</sup>, 100 %), 519.2 (M<sup>+</sup>-H -BOC, 26 %), 395.2 (MSX-2).

Masse berechnet: 593.2850

Masse gefunden: 593.2837

### 6.2.3.3. L-Valin-3-{8-[(E)-2-(3-methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-1-propargylxanthin-3-yl}propylester (XaVal)



863 mg (1.45 mmol) XaValBOC werden bei 0 °C in 15 ml frisch destillierter  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  gelöst und für 50 min im Eisbad gerührt. Die Trifluoressigsäure wird in der Kälte abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch (Typ 3; EE :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{NH}_3$  conc = 200 : 300 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 87 % (623 mg, 1.26 mmol) ( $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$ , M = 493.57 g / mol)

Mp.: 141 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0.67 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH = 10 : 2); 0.83 (Edukt)

<sup>1</sup>H-NMR: d ( $\text{CDCl}_3$ ) = 1.08 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.09 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.19 (t,  $J$  = 2.4 Hz,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.27 (quint,  $J$  = 6.4 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.38 [m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 3.99 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H,  $\text{H}_2\text{NCH}$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.07 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.28 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 4.73 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 4.74 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 6.88 (d,  $J$  = Hz, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 6.93 (dd,  $J$  = 8.3 Hz, 2.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.06 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.15 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.32 (dd,  $J$  = 8.3 Hz, 8.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.73 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ).

<sup>13</sup>C-NMR: d ( $\text{CDCl}_3$ ) = 17.3 ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 17.7 ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 29.6 ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ ), 31.7 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 32.3 ( $\text{NCH}_3$ ), 40.3 ( $\text{NCH}_2$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.0 ( $\text{NH}-\text{CH}$ ), 63.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 70.9 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 78.3 ( $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 106.7 (C5), 110.7, 112.7, 115.5, 120.0, 130.0, 136.4 (C8), 139.3, 139.7, 147.7 (C4), 150.6 (C2), 153.7, 160.0 (C6), 171.5 (COO). [Die nicht näher bestimmten Verschiebungswerte entsprechen den acht Vinyl- und Aromat-Kohlenstoffatomen]

## Elementaranalyse

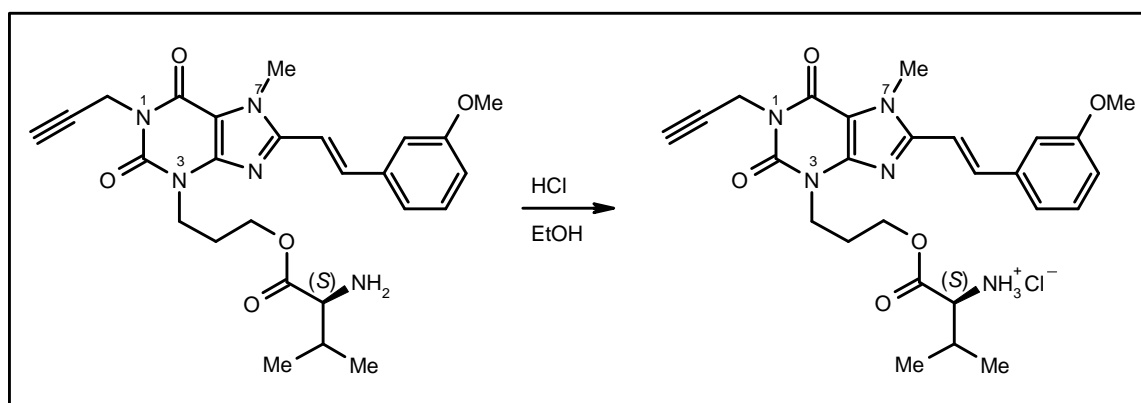
			C	H	N
$C_{26}H_{31}N_5O_5$	493.57 g / mol	Ber.:	63.3	6.33	14.2
			Gef.:	6.60	14.1

MS (EI): 493.3 ( $M^+$ , 59 %), 450.2 ( $M^+ - C_3H_7$ , 34 %), 395.2 (*MSX-2*), 43 %), 378.2 ( $M^+ - C_5H_8NO - OH$ , 100 %), 174.2 ( $[C_{11}H_{12}NO]^+$ , 63 %), 72.2 ( $[C_4H_{10}N]^+$ , 88 %).

Masse berechnet: 493.2325

Masse gefunden: 493.2329

#### 6.2.3.4. L-Valin-3-{8-[(*E*)-2-(3-Methoxyphenyl)ethenyl]-7-methyl-1-propargylxanthin-3-yl}propylester-Hydrochlorid (XaVal-HCl)



Man löst 61 mg (0.123 mmol) XaVal bei 0 °C in 3 ml  $EtOH_{abs}$  und gibt 10 ml einer kalten mit HCl-Gas gesättigte EtOH-Lösung (0 °C) zu. Die Suspension wird nach 5 min unter vermindertem Druck eingengt und abfiltriert. Der Niederschlag wird mit zweimal 5 ml  $CH_2Cl_2$  gewaschen. Die Mutterlauge wird unter vermindertem Druck eingengt, filtriert und der erhaltene Niederschlag mit zweimal 5 ml  $CH_2Cl_2$  gewaschen. Nach  $^1H$ -NMR spektroskopischer Auswertung sind beide Fraktionen identisch.

Ausbeute: 92 % (60 mg, 0.113 mmol) ( $C_{26}H_{32}ClN_5O_5$ ,  $M = 530.03$  g / mol)

Mp.: 149 - 152 °C

$R_f$ -Wert: 0.21 ( $CH_2Cl_2$  : MeOH : AcOH = 10 : 1 : 0.1)

$^1\text{H-NMR}$ : d (MeOH- $d_6$ ) = 1.12 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.28 (quin,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.35 [m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 2.62 (t,  $J = 2.1$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.99 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}$ ), 4.11 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.32 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.43 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.76 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 6.98 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 2.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.25 (m, 3H,  $\text{C}=\text{CH}$ , 2  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.35 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 7.8 Hz, 1H, ), 7.78 (d,  $J = 15.8$  Hz,  $\text{C}=\text{CH}$ ); (die  $\text{NH}_3^+$ -Protonen waren in MeOH- $d_6$  nicht erkennbar).

$^{13}\text{C-NMR}$ : d (MeOH- $d_6$ ) = 18.6 ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 18.8 ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 28.7 ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ )\*, 31.6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ )\*, 32.5 ( $\text{NCH}_3$ ), 42.0 ( $\text{NCH}_2$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.8 ( $\text{NH}-\text{CH}$ ), 65.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 72.1 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 80.1 ( $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 109.4 (C5), 113.1, 114.0, 116.6, 121.6, 131.3, 138.5 (C8), 140.3, 149.6 (C4), 152.3, 152.4, 155.4 (C2), 161.9 (C6), 170.2 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}} = -10.0^\circ$  ( $c = 3.2$  mg / ml,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $21.0^\circ\text{C}$ )

#### Elementaranalyse

			C	H	N
$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_5$	530.03 g / mol	Ber.:	58.9	6.09	13.2
		Gef.:	49.5	5.74	11.1
$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_5 \cdot 2.8 \text{CH}_2\text{Cl}_2$	632.12 g / mol	Ber.:	49.4	5.55	11.1

MS (EI): 493.3 ( $\text{M}^+$ , 23 %), 450.2 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ , 13 %), 395.2 ( $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_8\text{NO}$  (? MSX-2), 24 %), 378.2 ( $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_8\text{NO} - \text{OH}$ , 47 %), 174.1 ( $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}]^+$ , 42 %), 72.1 ( $[\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}]^+$ , 100 %).

Masse berechnet: 529.2092

Masse gefunden: 493.2315 (entspricht XaVal: 493.2325; vgl. XaVal, siehe Kapitel 6.2.3.3.)

#### 6.2.3.5. Bestimmung der Wasserlöslichkeit von XaValHCl mittels UV-Messung

Gesättigte Lösung unbekannter Konzentration

15.1 mg (28.5  $\mu\text{mol}$ ) XaValHCl werden in 1 ml  $\text{H}_2\text{O}$  suspendiert und zweimal bei 4000 U für 30 min zentrifugiert. Die klare, überstehende, gesättigte Lösung wird als Lösung  $A_u$  bezeichnet.

\* nicht eindeutig zuzuordnen

Lösung B<sub>u</sub>: 0.40 ml von Lösung A<sub>u</sub> werden auf 5 ml aufgefüllt.

Lösung C<sub>u</sub>: 1 ml von Lösung B<sub>u</sub> wird auf 10 ml verdünnt.

Lösung D<sub>u</sub>: 1 ml von Lösung C<sub>u</sub> wird auf 10 ml verdünnt und UV-spektroskopisch vermessen.

#### Verdünnungsreihe bekannter Konzentration

Lösung A<sub>b</sub>: 1 mg (1.89 μmol) XaValHCl wird auf 10 ml aufgefüllt ( $c = 189 \mu\text{mol} / \text{l}$ ).

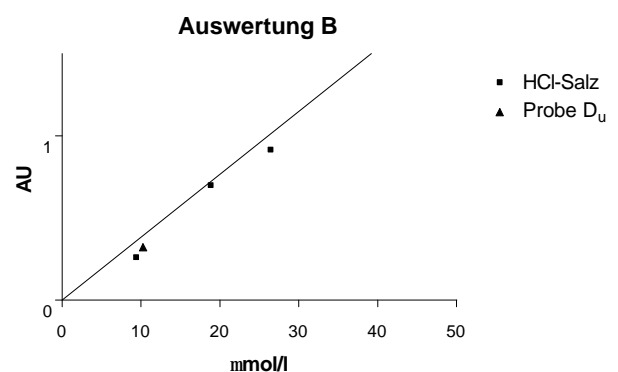
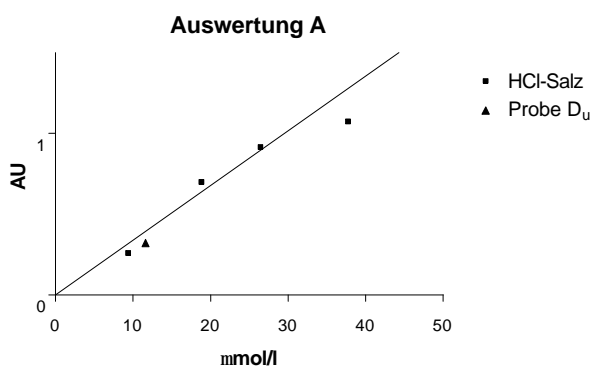
Lösung B<sub>b</sub>: 1 ml von Lösung A<sub>b</sub> wird auf 2 ml aufgefüllt ( $c = 94.5 \mu\text{mol} / \text{l}$ ).

Lösung C<sub>b</sub>: 1 ml von Lösung A<sub>b</sub> wird auf 5 ml aufgefüllt ( $c = 37.8 \mu\text{mol} / \text{l}$ ).

Lösung D<sub>b</sub>: 0.7 ml von Lösung A<sub>b</sub> werden auf 5 ml aufgefüllt ( $c = 26.5 \mu\text{mol} / \text{l}$ ).

Lösung E<sub>b</sub>: 1 ml von Lösung A<sub>b</sub> wird auf 10 ml aufgefüllt ( $c = 18.9 \mu\text{mol} / \text{l}$ ).

Lösung F<sub>b</sub>: 0.5 ml Lösung A<sub>b</sub> von werden auf 10 ml aufgefüllt ( $c = 9.45 \mu\text{mol} / \text{l}$ ).



Lösung	c (mmol / l)	AU
F <sub>b</sub>	9.45	0.334
E <sub>b</sub>	18.9	0.774
D <sub>b</sub>	26.5	0.989
C <sub>b</sub>	37.8	1.148
D <sub>u</sub>	11.683	0.396

Lösung	c (mmol / l)	AU
F <sub>b</sub>	9.45	0.334
E <sub>b</sub>	18.9	0.774
D <sub>b</sub>	26.5	0.989
D <sub>u</sub>	10.345	0.396



Die Konzentration der Lösung  $D_u$  wird auf  $11.0 \pm 0.70 \mu\text{mol} / \text{l}$  berechnet, was einer Konzentration von  $13.8 \pm 0.76 \mu\text{mol} / \text{ml}$  für die gesättigte Lösung  $A_u$  entspricht. Daraus ergibt sich eine Wasserlöslichkeit für XaValHCl von  $7.3 \pm 0.4 \text{ mg} / \text{ml}$ .

### **Wasserlöslichkeit**

$7.3 \pm 0.4 \text{ mg} / \text{ml}$  bzw.  $13.8 \pm 0.76 \text{ mmol} / \text{l}$ .

### **6.2.4. Kapillarelektrophoretische Untersuchung an XaValHCl<sup>33</sup>**

Kapillare: Auf 25 °C temperierte Quarzkapillare, Länge 60 cm, ID 75  $\mu\text{m}$

Laufpuffer: 50 mM Phosphat-Puffer ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ), pH 6.1

Konstante Stromstärke: 90  $\mu\text{A}$

Probeninjektion: 5 s mit 0.5 p.s.i Druck

Instrument: PACE MDQ, Beckman Coulter

Detektor: UV (254 nm)

Vor jeder Messung wurde die Kapillare mit 0.1 M Natronlauge, mit Aqua dem. und dem Laufpuffer für je 1 min gespült. Die Probeninjektion wurde an der Anodenseite der Kapillare durchgeführt.

#### **6.2.4.1. Stabilitätsuntersuchungen**

Die Stabilitätsversuche wurden in einem Volumen von 500.0  $\mu\text{l}$  und einer Konzentration von 500  $\mu\text{g} / \text{ml}$  durchgeführt. Als Probenpuffer diente 100 mM Borat-Puffer mit einem pH-Wert von 7.0 oder 8.0. Das Volumen der Messproben betrug jeweils 50.0  $\mu\text{l}$ .

Als interner Standard wurde eine wässrige Lösung von Chinidinsulfat der Konzentration 50.0  $\mu\text{g} / \text{ml}$  eingesetzt. Alle Messproben (50.0  $\mu\text{l}$ ) wurden mit 450  $\mu\text{l}$  Lösung des Internen Standards 1 : 10 verdünnt. Davon entnahm man wiederum 50.0  $\mu\text{l}$  und verdünnte 1 : 1 mit 50.0  $\mu\text{l}$  Aqua dem. Die Endkonzentration bei der CE-Messung betrug somit für das XaValHCl 25.0  $\mu\text{g} / \text{ml}$  und für das Chinidinsulfat 22.5  $\mu\text{g} / \text{ml}$ .

Die Entnahme der Proben erfolgte nach 10, 30, 60 und 90 min oder nach 1, 2, 3 und 4 d. Die Stabilitätsuntersuchungen wurden bei Temperaturen von 25, 37 oder 99 °C durchgeführt.

---

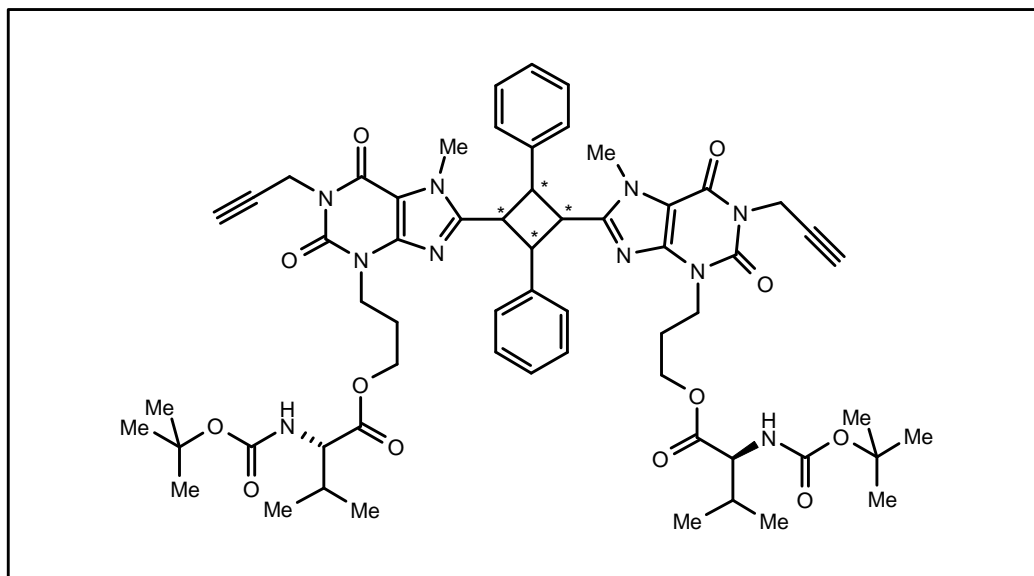
<sup>33</sup> in Zusammenarbeit mit Ramatullah Qurishi [226]

#### 6.2.4.2. Enzymversuche

Die Enzymuntersuchungen wurden in ähnlicher Weise durchgeführt wie die Stabilitätsuntersuchungen (siehe Kapitel 6.2.4.1.). Die Probe für den Zeitpunkt Null wurde vor der Zugabe des Enzyms entnommen. Zum restlichen Reaktionsvolumen von 450  $\mu\text{l}$  gab man 100 u (27.0  $\mu\text{l}$  unverdünnte) oder 50 u (mit Puffer auf 27.0  $\mu\text{l}$  verdünnte) Enzym-Suspension und inkubierte bei 37 °C. Die Substratkonzentration betrug 472  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , das Reaktionsvolumen 477  $\mu\text{l}$ . Nach 5, 10, 20, 30, 60, 90 und 120 min entnahm man weitere Proben (50  $\mu\text{l}$ ), verdünnte sie 1 : 10 mit 450  $\mu\text{l}$  Lösung des Internen Standards und erhitzte anschließend bei 99 °C für 10 min, um das Enzym zu inaktivieren. Danach ließ man die Proben abkühlen. 50.0  $\mu\text{l}$  dieser Lösungen, die nun 47.2  $\mu\text{g} / \text{ml}$  XaValHCl und 45.0  $\mu\text{g} / \text{ml}$  Chinidinsulfat enthielten, wurden mit 50.0  $\mu\text{l}$  Aqua dem. weiter verdünnt und mittels CE analysiert. Die Endkonzentrationen der Messproben betragen 23.6  $\mu\text{g} / \text{ml}$  XaVal-HCl und 22.5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  Chinidin-SO<sub>4</sub>.

Als Enzym wurde Carboxyl-Esterase aus Schweineleber (Sigma, Bestell-Nr.: E2884, suspendiert in 3.2 M (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung von pH 8.0). 0.27  $\mu\text{l}$  davon entsprechen einer Unit und vermögen bei pH 8.0 und 25 °C 1.0  $\mu\text{mol}$  Buttersäureethylester in einer Minute zu Buttersäure und Ethanol zu spalten (laut Produktinformation auf der Sigma-Internetseite). Die Enzym-Suspension wurde vor Gebrauch gut geschüttelt. Alle Versuche wurden unter Lichtausschluss durchgeführt.

### 6.2.5. Nebenprodukt: Cyclobutan-XaValBOC



Eine Probe von 90 mg (0.152 mmol) XaValBOC wird 2 d ohne Lösungsmittel mit Sonnenlicht bestrahlt und anschließend säulenchromatografisch (Typ 1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : EE = 20 : 1) gereinigt.

Ausbeute:

44 % (80 mg, 67.4 μmol) Cyclobutan-XaValBOC (C<sub>62</sub>H<sub>78</sub>N<sub>10</sub>O<sub>14</sub>, M = 1187.36 g / mol)

9 % (8.0 mg, 13.5 μmol) XaValBOC (Edukt)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 10 : 1), 0.27 (XaValBOC)

<sup>1</sup>H-NMR: d (CDCl<sub>3</sub>) = 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H, 2 CHCH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.13 (m, 8 H, 2 Me<sub>2</sub>CH, 2 C≡CH, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.65 (s br, 3H, OCH<sub>3</sub>/NCH<sub>3</sub>)\*, 3.67 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>/OCH<sub>3</sub>)\*, 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>/NCH<sub>3</sub>)\*, 4.21 (m, 9H, 2 NCH<sub>2</sub>, 2 OCH<sub>2</sub>, CH), 4.28 (m, 1H, CH), 4.43 (dd, *J* = 10.1 Hz, 7.3 Hz, 1H, NHCH), 4.47 (m br, 1H, NHCH), 4.69 (d, *J* = 2.2 Hz, C≡CCH<sub>2</sub>), 4.98 (dd, *J* = 9.8 Hz, 7.3 Hz, 2H, 2 CH), 5.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.67 (ddd, *J* = 7.6 Hz, 5.4 Hz, 1.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.75 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.77 (d *J* = 7.6 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.09 (m, 2H, H<sub>arom</sub>).

\* nicht eindeutig zuzuordnen

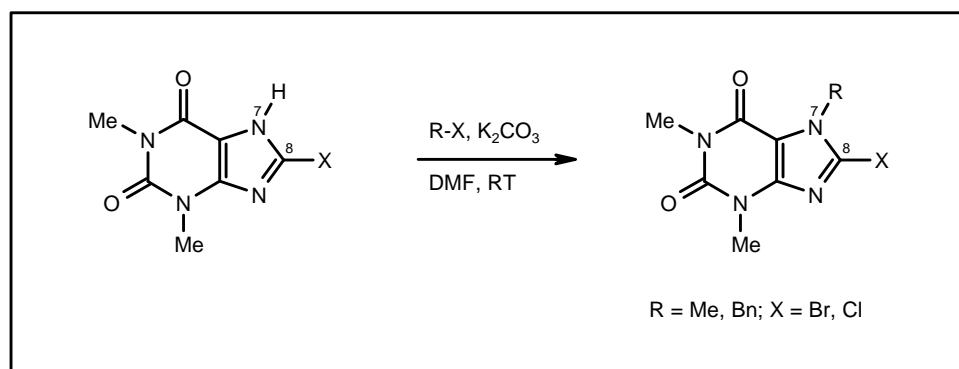
$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) = 17.6 ( $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 19.05 ( $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 19.08 ( $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 27.3 ( $\text{CH}_3-\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 27.4 ( $\text{CH}_3-\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 28.26 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 28.3 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 30.4 ( $\text{C}\equiv\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 31.2 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 31.3 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 31.7 ( $\text{NCH}_3$ ), 40.4 ( $\text{NCH}_2$ ), 40.5 ( $\text{NCH}_2$ ), 44.3 ( $\text{CH}$ ), 44.4 ( $\text{CH}$ ), 55.10 ( $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 55.13 ( $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 58.56 ( $\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 58.6 ( $\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 62.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 62.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 70.3 ( $\text{C}\equiv\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 78.7 ( $\text{HC}\equiv\underline{\text{C}}$ ), 107.7 ( $\text{C}_5$ ), 107.8 ( $\text{C}_5$ ), 112.0/112.1, 114.1/114.3, 119.8, 129.6, 139.8/139.9 (2  $\text{C}_8$ ), 147.4/147.5 (2  $\text{C}_4$ ), 150.4 (2  $\text{C}_2$ ), 152.6/152.7, 153.9/154.0, 155.6/155.7 (2  $\text{OC}(\text{O})\text{N}$ ), 159.6/159.7 (2  $\text{C}_6$ ), 172.3/172.4 (2  $\text{CO}_2$ ).

MS (EI): 788.5 ( $\text{M}^+ - 2 \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ , 5 %), 394.2 (MSX-2, 100 %). [Im Massenspektrum kann nur das Dimere von MSX-2 festgestellt werden, die Aminosäurereste werden beide sofort abgespalten]

### 6.3. Darstellung der Edukte für die Suzuki-Kupplungen

#### 6.3.1. Darstellung der literaturbekannten 8-Halogentheophyllin-Derivate

Schema 69 zeigt die alkalische Alkylierung der 8-Halogentheophylline, um die Arylhalogenide für die Suzuki-Kupplung bereitzustellen.

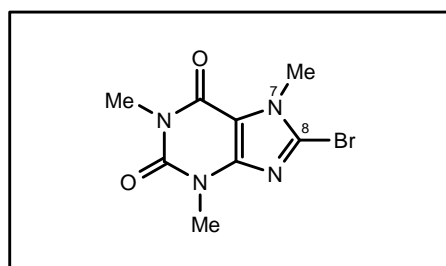


**Schema 69:** Alkalische Alkylierung der 8-Halogentheophylline

#### 6.3.1.1. Darstellung der 8-Bromtheophyllin-Derivate

Ausgehend vom 8-Bromtheophyllin werden die beiden N7-alkylierten Derivate 8-Brom-7-methyltheophyllin und 7-Benzyl-8-bromtheophyllin hergestellt.

##### 6.3.1.1.1. 8-Brom-7-methyltheophyllin



200 mg (0.772 mmol) 8-Bromtheophyllin und 62  $\mu$ L (142 mg, 1.00 mmol, 1.3 eq) MeI werden in 7 ml DMF vorgelegt. Nach Zugabe von 213 mg (1.54 mmol, 2.0 eq)  $K_2CO_3$  hellt sich die stark trübe Suspension sichtbar auf. Man rührt 4 h bei RT, gibt 15 ml  $H_2O$  zu und filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab.

Ausbeute: 71 % (149 mg, 0.546 mmol), weißer Feststoff ( $C_8H_9BrN_4O_2$ ,  $M = 273.09$  g / mol)

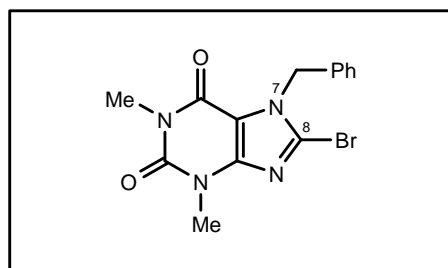
Mp.: 206  $^{\circ}C$  (Lit.: 206  $^{\circ}C$ <sup>[230]</sup>)

R<sub>f</sub>-Wert = 0.58 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 9 : 1), 0.44 (Edukt)

<sup>1</sup>H-NMR: d (CDCl<sub>3</sub>) = 3.37 (s, 3H, N1-CH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 3H, N3-CH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, N7-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): d = 28.4 (N1-CH<sub>3</sub>), 30.2 (N3-CH<sub>3</sub>), 36.9 (N7-CH<sub>3</sub>), 109.8 (C5), 128.6 (C8), 148.5 (C4), 151.7 (C2), 154.9 (C6).

#### 6.3.1.1.2. 7-Benzyl-8-bromtheophyllin



500 mg (1.93 mmol) 8-Bromtheophyllin werden in 20 ml DMF suspendiert. Man gibt 533 mg (3.86 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 458 µl (3.86 mmol) Benzylbromid zu und lässt für 6 h bei RT rühren. Die Reaktionsmischung wird mit 32 ml H<sub>2</sub>O versetzt und auf 4 °C gekühlt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit 15 ml H<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 96 % (644 mg, 1.84 mmol) (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, M = 349.19 g / mol)

Mp.: 164 °C (Lit.: 155 °C,<sup>[231]</sup> 164-165 °C<sup>[232]</sup>)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.91 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 9 : 1), 0.54 (Edukt)

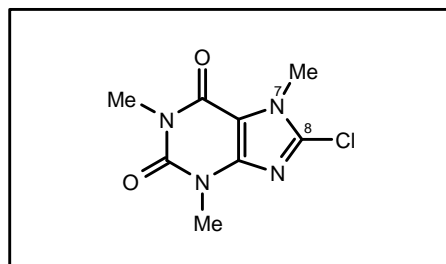
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): d = 3.21 (s, 3H, N1-CH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 3H, N3-CH<sub>3</sub>), 5.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.34 (dd, J = 7.3 Hz, 7.2 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): d = 27.8 (N1-CH<sub>3</sub>), 29.7 (N3-CH<sub>3</sub>), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 108.5 (C5), 127.2, 128.0, 128.3 (C8), 128.9, 135.7, 148.0 (C4), 150.8 (C2), 153.9 (C6).

### 6.3.1.2. Darstellung der 8-Chlortheophyllin-Derivate

Das 8-Chlortheophyllin dient als Ausgangsmaterial für die Kupplungsprodukte 8-Chlor-7-methyltheophyllin und 7-Benzyl-8-chlortheophyllin.

#### 6.3.1.2.1. 8-Chlor-7-methyltheophyllin



1.04 g (4.85 mmol) 8-Chlortheophyllin werden in 30 ml DMF suspendiert. Man gibt 2.06 g (9.69 mmol)  $K_3PO_4$  und 392  $\mu$ l (6.31 mmol) MeI zu und lässt für 3 h bei RT rühren. Die Reaktionsmischung wird mit 70 ml  $H_2O$  versetzt und auf 4 °C gekühlt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit zweimal 25 ml  $H_2O$  gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 79 % (73 mg, 3.82 mmol) ( $C_8H_9ClN_4O_2$ ,  $M = 228.64$  g / mol)

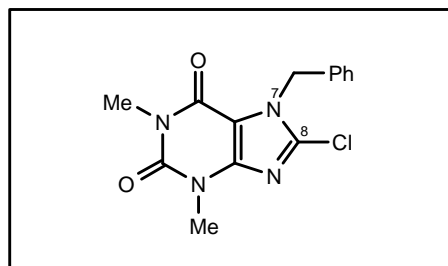
Mp.: 189 °C (Lit.: 188 °C (EtOH),<sup>[230]</sup> 187-188 °C,<sup>[233a]</sup> 187-189 °C,<sup>[233b]</sup> 192 °C<sup>[234]</sup>)

$R_f$ -Wert: 0.70 ( $CH_2Cl_2$  : MeOH : Hexan = 15 : 1 : 3), 0.08 (Edukt)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 3.37 (s, 3H, N1- $CH_3$ ), 3.51 (s, 3H, N3- $CH_3$ ), 3.92 (s, 3H, N7- $CH_3$ ).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ): d = 28.0 (N1- $CH_3$ ), 29.8 (N3- $CH_3$ ), 32.7 (N7- $CH_3$ ), 108.2 (C5), 138.9 (C8), 147.1 (C4), 151.3 (C2), 154.6 (C6). Die  $^1H$ -<sup>[233b,234]</sup> und  $^{13}C$ -NMR-Daten<sup>[233b]</sup> entsprechen denen der Literatur.

### 6.3.1.2.2. 7-Benzyl-8-chlortheophyllin



800 mg (3.73 mmol) 8-Chlortheophyllin werden in 10 ml DMF suspendiert. Man gibt 1.03 g (7.46 mmol)  $K_2CO_3$  und 0,890 ml (7.46 mmol) Benzylbromid zu und lässt für 6 h bei RT rühren. Die Reaktionsmischung wird mit 20 ml  $H_2O$  versetzt und auf 4 °C gekühlt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit fünfmal 5 ml  $H_2O$  gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 98 % (1.11 g, 3.64 mmol) ( $C_{14}H_{13}ClN_4O_2$ ,  $M = 304,74$  g / mol)

Mp.: 153 °C (Lit.: 152 °C (EtOH),<sup>[234]</sup> 153 °C (EtOH)<sup>[235]</sup>)

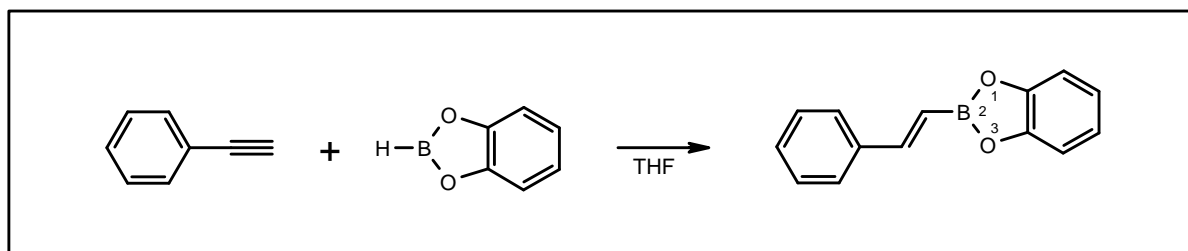
$R_f$ -Wert: 0.82 ( $CH_2Cl_2$  : MeOH : PE = 10 : 1 : 3), 0.50 (Edukt)

$^1H$ -NMR (DMSO): d = 3.22 (s, 3H, N1- $CH_3$ ), 3.39 (s, 3H, N3- $CH_3$ ), 5.52 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.28 (m, 3H,  $H_{arom}$ ), 7.35 (m, 2H,  $H_{arom}$ ). Diese Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[234]</sup>

$^{13}C$ -NMR (DMSO): d = 27.8 (N1- $CH_3$ ), 29.7 (N3- $CH_3$ ), 48.6 (N7- $CH_2$ ), 107.5 (C5), 127.4, 128.2, 128.9, 135.6, 138.0 (C8), 147.0 (C4), 150.8 (C2), 154.0 (C6).

## 6.3.2. Darstellung der Boronsäuren

### 6.3.2.1. 2-[(E)-Styryl]-benzo[1,3,2]dioxaborol [(E)-Styrylboronsäurecatecholester]



5.5 ml (50.0 mmol) Phenylacetylen und 50.0 ml (50.0 mmol) Catecholboran werden bei RT in einem ausgeheizten und mit Schutzgas befüllten, geschlossenen Kolben für 7 h auf 70 °C



erwärmt. Die gelbe Lösung wird abdestilliert, wobei ein oranges Öl zurückbleibt, das bei ca. 40 - 50 °C zu erstarren beginnt. Der erhaltene Ester ist hydrolyseempfindlich und beginnt sich an der Raumtemperatur schwarz zu verfärben.

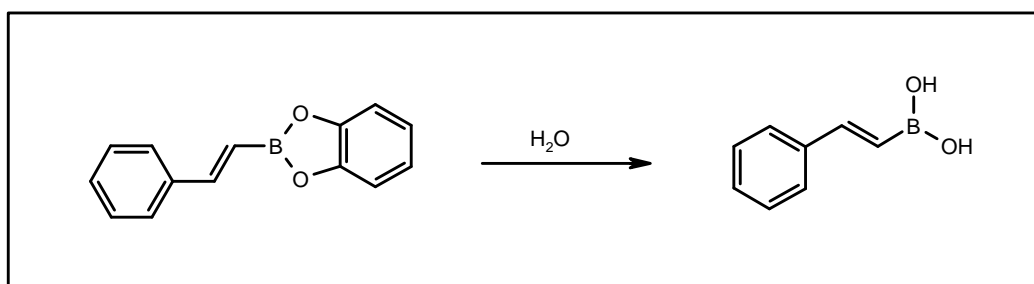
Ausbeute: Außer einer analytischen Probe wird das Produkt sofort weiter umgesetzt.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.07 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Hexan = 2 : 1), 0.63 (Phenylacetylen)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): d = 6.48 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, C=CH), 7.09 (dd, *J* = 6.0 Hz, 3.3 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.25 (dd, *J* = 6.0 Hz, 3.3 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.39 (dd, *J* = 7.6 Hz, 6.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.77 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, C=CH).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): d = 112.3, 122.1, 122.6, 127.3, 128.7, 129.6, 136.8, 148.2, 151.9.

### 6.3.2.2. (E)-Styrylboronsäure [Dihydroxy-(E)-styrylboran]



Das oben erhaltene Zwischenprodukt (*E*)-Styrylboronsäurecatecholester wird in 35 ml H<sub>2</sub>O über Nacht bei RT gerührt. Man filtriert ab, wäscht dreimal mit je 10 ml Pentan und trocknet 1 d im Exsikkator. Die Boronsäure kann sehr gut aus heißem Wasser umkristallisiert werden.

Ausbeute über 2 Stufen: 77 % (5.69 g, 38.4 mmol) (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BO<sub>2</sub>, M = 147.97 g / mol)

Mp.: 158 °C (Lit.: 146-158 °C,<sup>[236]</sup> 163-164 °C<sup>[205]</sup>)

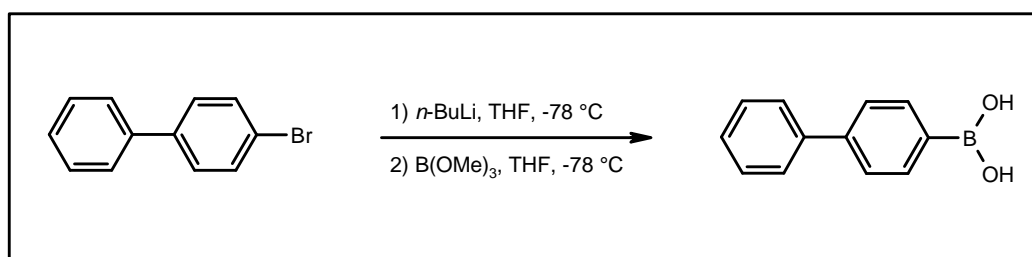
R<sub>f</sub>-Wert: 0.36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 30 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): d = 6.12 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H, C=CH), 7.25 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H, C=CH), 7.28 (dd, *J* = 8.50 Hz, 7.30 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.36 (dd, *J* = 7.80 Hz, 7.30 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.46 (d, *J* = 7.45 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.74 (s, 2H, B(OH)<sub>2</sub>)<sup>34</sup>.

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): d = 123.4 (br, B-C), 126.7, 128.5, 128.8, 137.8, 145.9.

<sup>34</sup> austauschbar in d<sub>4</sub>-MeOH

### 6.3.2.3. 4-Biphenylboronsäure<sup>35</sup>



Bei  $-78\text{ °C}$  werden 12.9 ml (1.6 molar in Hexan, 20.6 mmol, 1.6 eq) *n*-BuLi zu 15 ml THF gegeben. Innerhalb von 10 min wird eine Lösung aus 3.00 g (12.9 mmol, 1.0 eq) 4-Brombiphenyl und 5 ml THF zugetropft. Man lässt in der Kälte für 25 min rühren, wobei eine weiße Suspension entsteht. In eine zweite Apparatur mit Tropftrichter mit Kühlmantel werden 5.0 ml (45.0 mmol, 3.47 eq)  $\text{B}(\text{OMe})_3$  in 10 ml THF vorgelegt und ebenfalls auf  $-78\text{ °C}$  abgekühlt. Man überführt die Biphenyl-4-lithium Suspension im Argongegenstrom in den Tropftrichter (Kühlmanteltemperatur:  $-78\text{ °C}$ ) der Apparatur Nr. 2 und tropft sie innerhalb von 15 min zur  $\text{B}(\text{OMe})_3$ -Lösung. Man lässt über Nacht auf RT auftauen, rührt noch 7 h bei RT und dampft anschließend den Reaktionsansatz zur Trockne ein. Ohne Aufreinigung des 4-Biphenylboronsäuremethylesters wird durch Zugabe von 10 ml Wasser zum Produkt hydrolysiert. Mit zweimolarer HCl wird ein pH-Wert von 7 eingestellt. Nach 3 h filtriert man den Niederschlag ab und wäscht dreimal mit je 10 ml Wasser. Der weiße Rückstand wird an Kieselgel (Typ 1, 25 g, Gradient von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bis  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 2.5 : 1$ ) gereinigt.

Ausbeute: 41 % (1.05 g, 5.30 mmol) weißes Pulver ( $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BO}_2$ ,  $M = 198.03\text{ g/mol}$ )

Mp.:  $218\text{ °C}$  (Lit.:  $264\text{-}266\text{ °C}$ )<sup>[237]</sup>

$R_f$ -Wert: 0.32 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 40 : 1$ ), 0.75 (Edukt)

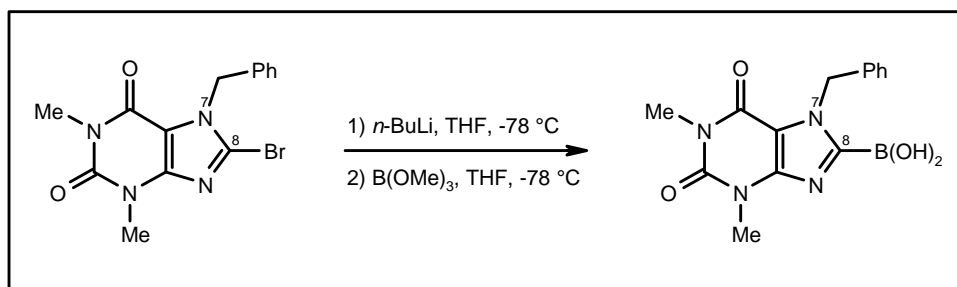
$^1\text{H-NMR}$ : d (DMSO) = 7.35 (ddd,  $J = 7.25\text{ Hz}$ , 1.30 Hz, 1.25 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.45 (dd,  $J = 7.85\text{ Hz}$ , 7.60 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.61 (d,  $J = 8.20\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.66 (ddd  $J = 7.85\text{ Hz}$ , 1.90 Hz, 1.60 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.86 (d,  $J = 8.20\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.04 (s, 2H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ : d (DMSO) = 125.8, 126.9, 127.7, 129.1, 134.9, 140.3, 141.7.<sup>36</sup>

<sup>35</sup> Die Verbindung ist bereits literaturbekannt, wurde aber auf eine andere Weise hergestellt.

<sup>36</sup> B-C-Signal oft nicht erkennbar im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (siehe Lit. [238])

### 6.3.2.4. 7-Benzyltheophyllin-8-yl-boronsäure



100 mg (0.286 mmol) 8-Brom-7-benzyltheophyllin werden in 5 ml THF<sub>abs</sub> gelöst und bei -78 °C mit 0.20 ml (0.315 mmol, 1.1 eq) *n*-BuLi-Lösung versetzt. Nach 20 min fängt man das Lithiumaryl mit 32 µL (29.7 mg, 0.286 mmol) B(OMe)<sub>3</sub> ab und lässt auf RT auftauen. Man gibt 0.1 ml einer gesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zu und filtriert vom Niederschlag ab. Das Filtrat wird eingedampft und der ölige Rückstand an Kieselgel (Typ 1, 18 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 30 : 1) aufgereinigt.

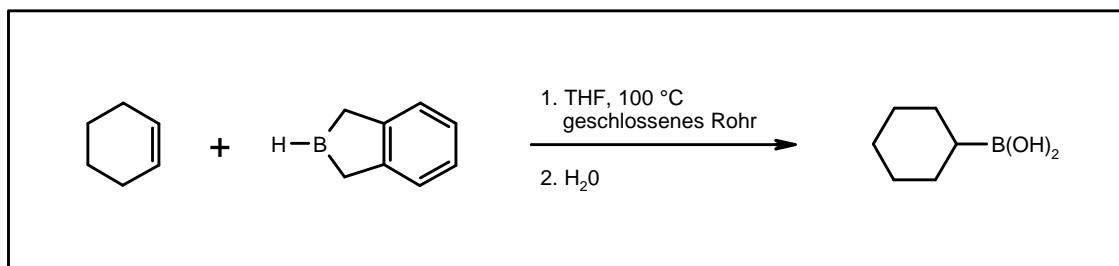
Ausbeute: 28 % (24.8 mg, 79.0 µmol) (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, M = 314.11 g / mol)

R<sub>f</sub>-Wert = 0.32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 30 : 1), 0.60 (Edukt)

<sup>1</sup>H-NMR: d (DMSO) = 3.38 (s, 3H, N1-CH<sub>3</sub>), 3.56 (s, 3H, N3-CH<sub>3</sub>), 5.48 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.29 (s, 1H, OH), 7.34 - 7.39 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.59 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C-NMR: d (CDCl<sub>3</sub>) = 28.4 (N1-CH<sub>3</sub>), 30.1 (N3-CH<sub>3</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 128.4, 129.1, 129.2, 129.5, 131.3, 132.9, 135.7, 141.2, 155.7.

MS, CHN: [konnten noch nicht bestimmt werden]

**6.3.2.5. Versuch zur Darstellung von Cyclohexylboronsäure**

In ein mit Argon befülltes Überdruckgefäß werden 4.0 ml (3.24 g, 39.4 mmol) Cyclohexen und 8.0 ml (8.00 mmol) einer Catecholboran-Lösung (1 molar in THF) gegeben. Man lässt bei 100 °C für 5 h rühren. Überschüssiges Cyclohexen kann bei Normaldruck abdestilliert werden, der Rückstand wird im Membranpumpen-Vakuum (bis 50 mbar) bis 70 °C fraktionierend destilliert (Sdp. Cyclohexenboronsäurecateholester: 80 °C / 0.53 mbar<sup>[200]</sup>). Zum Rückstand gibt man 5 ml H<sub>2</sub>O und rührt bei RT über Nacht. Das Wasser wird bei vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand getrocknet.

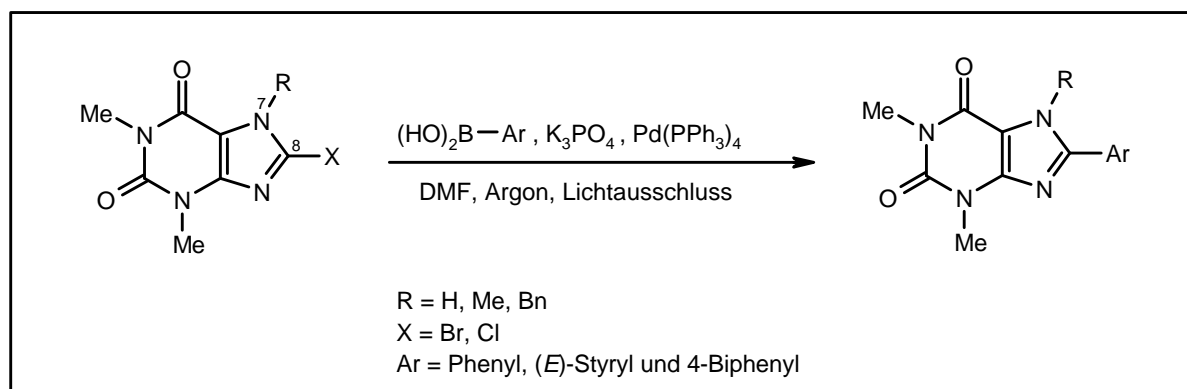
Das <sup>1</sup>H-NMR Spektrum zeigt die 11 Cyclohexan-Protonen, neben weiteren Signalen, die von Verunreinigungen stammen.

Der Versuch sollte in größerem Maßstab wiederholt werden, wobei die Reaktionsdauer mindestens verdoppelt werden sollte.

## 6.4. Suzuki-Kupplungen

Alle  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten der Kupplungsprodukte befinden sich in Tabelle 4 (siehe Kapitel 6.4.5.5.)

### 6.4.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplungsreaktionen



**Schema 70:** Allgemeine Darstellung der 8-substituierten Xanthin-Derivate nach Vorschrift A

#### 6.4.1.1. Standard-Vorschrift

Eine Suzuki-Kupplung läuft unter Standard Bedingungen ab, wenn die Reaktion von 1.0 eq Arylhalogenid in Toluol (und evtl. EtOH) in Kombination mit zweimolarer, wässriger  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (ca. 2.1 eq),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.03 eq) und 1.15 eq Boronsäure unter Rückfluss stattfindet.<sup>[139]</sup>

#### 6.4.1.2. Vorschrift A

Die Apparatur wird dreimal abwechselnd an der Ölpumpe evakuiert und mit Argon befüllt, der Reaktionskolben zudem ausgeheizt. Zuerst wird der Katalysator Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (0.05 eq) im Schutzgas-Gegenstrom eingewogen und anschließend in DMF gelöst. Man gibt 1.0 eq Arylhalogenid, 1.1 bis 1.2 eq Boronsäure und 2.0 bis 2.2 eq  $\text{K}_3\text{PO}_4$  zu. Die Reihenfolge der Zugabe der Reagenzien hat keinen erkennbaren Einfluss auf die Ausbeute oder Reaktionsdauer. Die Reaktion erfolgt unter Lichtausschluss, da der Katalysator lichtempfindlich ist,<sup>[141,144,167,184]</sup> und bei einer Ölbadtemperatur von 110 °C. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Suspension im Ölpumpenvakuum bei RT bis zur Trockne eingedampft und der erhaltene Rückstand an Kieselgel gereinigt.

Bei Vorliegen einer schwarzen Suspension wird der schwarze Niederschlag (enthält Palladiumschwarz und  $K_3PO_4$ ) abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wird wie oben beschrieben weiter aufgearbeitet.

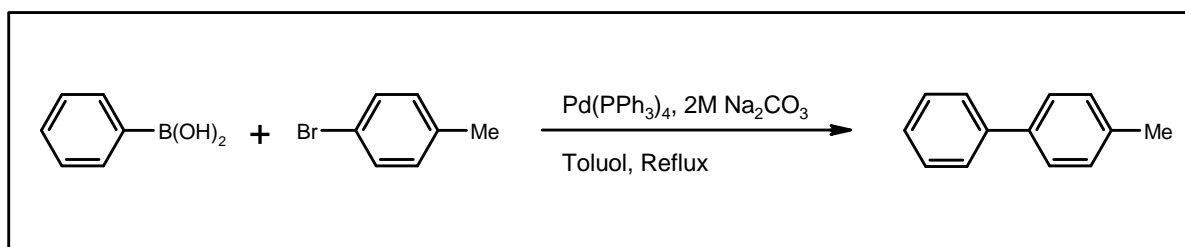
#### 6.4.1.3. Vorschrift B1

Das Arylhalogenid (1 eq) und die Boronsäure (1.15 eq) werden in Toluol suspendiert und mit EtOH versetzt bis eine klare Lösung entsteht. Nach Zugabe von wässriger, zweimolarer  $Na_2CO_3$ -Lösung (2.12 eq) wird der Sauerstoff durch 30-minütiges Einleiten von Inertgas aus der Lösung vertrieben, und hernach der Katalysator  $Pd(PPh_3)_4$  (0.03 eq) zugesetzt. Die Umsetzung findet unter Rückfluss statt.<sup>[139,146]</sup>

#### 6.4.1.4. Vorschrift B2

Man legt das Halogenaryl (1 eq), die Boronsäure (1.15 eq) und  $Ba(OH)_2 \cdot 8 H_2O$  (1.15 eq) in DME unter Schutzgas vor, gibt  $Pd(PPh_3)_4$  (0.03 eq) zu und erhitzt auf  $85\text{ }^\circ\text{C}$ .<sup>[146]</sup>

### 6.4.2. Katalysortest-Reaktion



200 mg (1.17 mmol) 4-Bromtoluol, 143 mg (1.17 mmol) Phenylboronsäure, 1.17 ml (2.34 mmol, 2eq) einer zweimolaren  $Na_2CO_3$ -Lösung und 40.6 mg (35.1  $\mu\text{mol}$ , 0.03 eq)  $Pd(PPh_3)_4$  werden nach Vorschrift<sup>[139,141]</sup> in 7 ml Toluol nach der Standard-Vorschrift, ohne EtOH, umgesetzt. Nach 2 - 5 d wird vom schwarzen Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel gereinigt (Typ 1,  $CH_2Cl_2$  : Hexan = 1: 15). Nach unseren Erfahrungen ist der Katalysator, unter einer Argonatmosphäre bei  $4\text{ }^\circ\text{C}$  im Dunkeln gelagert, für mindestens 5 – 6 Monate haltbar.

Ausbeute: 79 % (156 mg, 0.924 mmol) ( $C_{13}H_{12}$ ,  $M = 168.24\text{ g/mol}$ )

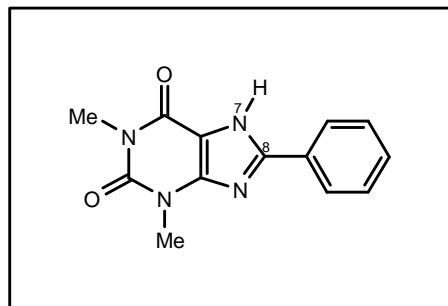
Mp.: 45 °C (Lit.: 45-50 °C)<sup>[239]</sup>

R<sub>f</sub>-Wert = 0.76 (Pentan : EE = 2 : 1), 0.83 (4-Bromtoluol)

<sup>1</sup>H-NMR: d (CDCl<sub>3</sub>) = 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.30 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H<sub>arom</sub>), 7.35 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H<sub>arom</sub>), 7.45 (dd, 2H, *J* = 7.5 Hz, H<sub>arom</sub>), 7.55 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H<sub>arom</sub>), 7.63 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H<sub>arom</sub>). Diese Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[240]</sup>

### 6.4.3. Suzuki-Kupplungen mit Phenylboronsäure

#### 6.4.3.1. 8-Phenyltheophyllin<sup>37</sup>



A) 150 mg (0.579 mmol) 8-Bromtheophyllin, 77.7 mg (0.637 mmol, 1.1 eq) Phenylboronsäure, 270 mg (1.27 mmol, 2.2 eq)  $K_3PO_4$ , 6 ml DMF und 20.1 mg (17.4  $\mu$ mol, 0.03 eq) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) werden nach Vorschrift A für 3 d gerührt. Man filtriert vom schwarzen Niederschlag ab (Palladiumschwarz) und dampft das klare Filtrat ein. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel gereinigt (Säule Typ 2,  $CH_2Cl_2$  : MeOH = 60 : 1), dabei können 37 % (55.5 mg, 0.214 mmol) Edukt reisoliert werden.

Ausbeute: 19 % (28.2 mg, 0.110 mmol) ( $C_{13}H_{12}N_4O_2$ ,  $M = 256,26$  g / mol)

B) 203 mg (0.946 mmol) 8-Chlortheophyllin, 122 mg (1.04 mmol, 1.1 eq) Phenylboronsäure, 402 mg (1.89 mmol, 2.0 eq)  $K_3PO_4$ , 10 ml DMF und 32.8 mg (28.0  $\mu$ mol, 0.03 eq)  $Pd(PPh_3)_4$  werden wie bei A) für 7 d gerührt.

Ausbeute: 6 % (14.5 mg, 56.8  $\mu$ mol)

Mp. 389 °C (Lit. 388-394 °C)<sup>[241]</sup>

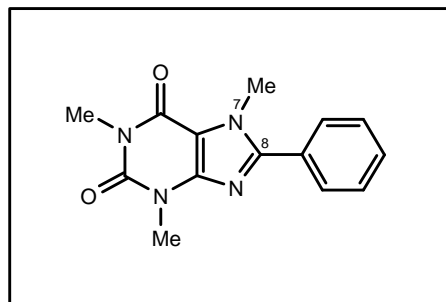
$R_f$ -Wert: 0.51 ( $CH_2Cl_2$  : MeOH : Pentan = 10 : 1 : 1), 0.40 (Edukt)

$^1H$ -NMR (DMSO): 3.26 (s, 3H, N1- $CH_3$ ), 3.50 (s, 3H, N3- $CH_3$ ), 7.49 (m, 3H,  $H_{arom}$ ), 8.12 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $H_{arom}$ ), 13.81 (s, 1H). Diese Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[241]</sup>

<sup>37</sup> Die Verbindung ist bereits literaturbekannt, wurde aber auf eine andere Weise hergestellt (siehe Lit. [241]).



### 6.4.3.2. 8-Phenylcoffein<sup>38</sup>



A) 130 mg (0.476 mmol) 8-Bromcoffein, 63.8 mg (0.524 mmol, 1.1 eq) Phenylboronsäure, 202 mg (0.952 mmol, 2.0 eq)  $K_3PO_4$ , 6 ml DMF und 16.5 mg (14.3  $\mu$ mol, 0.03 eq)  $Pd(PPh_3)_4$  werden nach Vorschrift A für 6 d gerührt. Es wird filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand an Kieselgel gereinigt (Säule Typ 2,  $CH_2Cl_2$  : MeOH : EE = 10 : 1 : 1).

Ausbeute: 63 % (81.1 mg, 0.300 mmol) hellgelbes Pulver ( $C_{14}H_{14}N_4O_2$ ,  $M = 270.29$  g / mol)

B) 143 mg (0.625 mmol) 8-Chlorcoffein, 91.4 mg (0.750 mmol) Phenylboronsäure, 292 mg (1.38 mmol, 2.2 eq)  $K_3PO_4$ , 9 ml DMF und 36.1 mg (31.3  $\mu$ mol)  $Pd(PPh_3)_4$  werden analog zu A) für 4 d umgesetzt. Die schwarze Suspension wird abfiltriert und wie oben beschrieben aufgearbeitet.

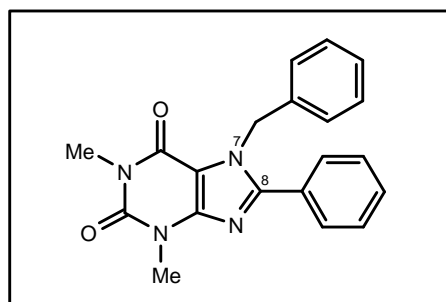
Ausbeute: 49 % (82.0 mg, 0.303 mmol)

Mp.: 178 °C (Lit. 178 °C)<sup>[11]</sup>

$R_f$ -Wert: 0.63 ( $CH_2Cl_2$  : MeOH = 10 : 1), 0.58 (Edukt)

$^1H$ -NMR: d ( $CDCl_3$ ) = 3.41 (s, 3H, N1- $CH_3$ ), 3.61 (s, 3H, N3- $CH_3$ ), 4.04 (s, 3H, N7- $CH_3$ ), 7.59 (m, 3H,  $H_{arom}$ ), 7.66 (m, 2H,  $H_{arom}$ ).

<sup>38</sup> Die Verbindung ist bereits literaturbekannt, wurde aber auf eine andere Weise hergestellt (siehe Lit. [11]).

**6.4.3.3. 7-Benzyl-8-phenyltheophyllin<sup>39</sup>**

A) 100 mg (0.286 mmol) 7-Benzyl-8-bromtheophyllin, 38.4 mg (0.315 mmol, 1.1 eq) Phenylboronsäure, 130 mg (0.612 mmol, 2.1 eq)  $K_3PO_4$ , 6 ml DMF und 9.92 mg (8.58  $\mu$ mol, 0.03 eq)  $Pd(PPh_3)_4$  werden nach Vorschrift A 5 d lang gerührt. Der Reaktionsansatz wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel gereinigt (Säule Typ 1,  $CH_2Cl_2$  : MeOH : EE = 10 : 1 : 1).

Ausbeute: 48 % (73.2 mg, 0.211 mmol) ( $C_{20}H_{18}N_4O_2$ , M = 346.39 g / mol)

B) 226 mg (0.742 mmol) 7-Benzyl-8-chlortheophyllin, 109 mg (0.890 mmol) Phenylboronsäure, 347 mg (1.63 mmol)  $K_3PO_4$ , 20 ml DMF und 42.9 mg (37.1  $\mu$ mol)  $Pd(PPh_3)_4$  werden nach Vorschrift A für 5 d gerührt. (Säule Typ 2)

Ausbeute: 38 % (97.8 mg, 0.282 mmol)

Mp.: 164 °C (Lit. 221 °C)<sup>[242] 40</sup>

$R_f$ -Wert = 0.53 ( $CH_2Cl_2$  : MeOH = 50 : 1)

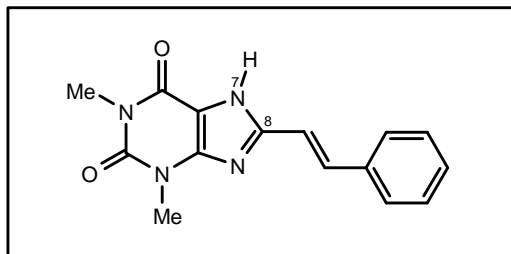
$^1H$ -NMR: d ( $CDCl_3$ ) = 3.39 (s, 3H, N1- $CH_3$ ), 3.64 (s, 3H, N3- $CH_3$ ), 5.62 (s, 2H, N- $CH_2$ ), 7.02 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.25 (dd,  $J$  = 7.3 Hz, 6.3 Hz, 3H,  $H_{arom}$ ), 7.45 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.48 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.56 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H,  $H_{arom}$ ).

<sup>39</sup> Die Verbindung ist bereits literaturbekannt, wurde aber auf eine andere Weise hergestellt.

<sup>40</sup> Die Autoren der Lit.stelle [243] zweifeln an, dass es sich bei der Verbindung, die *Traube* vorliegen hatte, um 7-Benzyl-8-phenyltheophyllin handelte.

### 6.4.4. Suzuki-Kupplungen mit (*E*)-Styrylboronsäure

#### 6.4.4.1. 8-(*E*)-Styryltheophyllin<sup>41</sup>



A) Nach Vorschrift A werden 67.0 mg (58.0  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in 5 ml  $\text{DMF}_{\text{abs.}}$  gelöst und mit 542 mg (2.55 mmol)  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , 206 mg (1.39 mmol) (*E*)-Styrylboronsäure und 300 mg (1.16 mmol) 8-Bromtheophyllin für 2 d gerührt. Der Bodensatz wird abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand säulenchromatografisch gereinigt (Säule Typ 2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH : Hexan = 9 : 1 : 1).

Ausbeute: 27 % (87.0 mg, 0.308 mmol) ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ ,  $M = 282.30$  g / mol)

B) Analog zu A) werden 107 mg (93.0  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in 5 ml  $\text{DMF}_{\text{abs.}}$  gelöst und mit 791 mg (3.73 mmol, 2.0 eq)  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , 330 mg (2.23 mmol) (*E*)-Styrylboronsäure und 400 mg (1.86 mmol) 8-Chlortheophyllin für 2 d gerührt.

Ausbeute: = 5 % (nicht isoliert)<sup>42</sup>

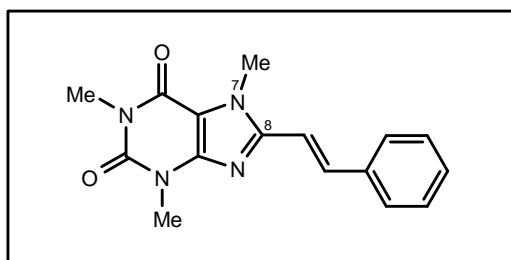
Mp.: 357 °C (Lit. > 360 °C)<sup>[244]</sup>

$R_f$ -Wert: 0.82 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH : Hexan = 9 : 1 : 1), 0.48 (Edukt)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d = 3.24 (s, 3H, N1- $\text{CH}_3$ ), 3.47 (s, 3H, N3- $\text{CH}_3$ ), 7.01 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H, C=CH), 7.35 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.41 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 7.3 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.61 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.64 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H, C=CH). Diese Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[245]</sup>

<sup>41</sup> Die Verbindung ist bereits literaturbekannt, wurde aber auf eine andere Weise hergestellt (siehe Lit. [244]).

<sup>42</sup> Im  $^1\text{H-NMR}$  konnte das Kupplungsprodukt erkannt werden; die errechnete Ausbeute liegt unter 5 %

**6.4.4.2. 7-Methyl-8-(*E*)-styryltheophyllin<sup>43</sup>**

A) Nach Vorschrift A werden 42.3 mg (36.6  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in 5 ml  $\text{DMF}_{\text{abs.}}$  gelöst und zusammen mit 342 mg (1.61 mmol)  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , 130 mg (0.878 mmol) (*E*)-Styrylboronsäure und 200 mg (0.732 mmol) 8-Brom-7-methyltheophyllin für 1 d gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingedampft und der Rückstand säulenchromatografisch gereinigt (Säule Typ 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH : Hexan = 10 : 1 : 20).

Ausbeute: 58 % (126 mg, 0.425 mmol) ( $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ ,  $M = 296.33$  g / mol)

$R_f$ -Wert: 0.89 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH = 10 : 1), 0.84 (8-Brom-7-methyltheophyllin)

B) Analog zu A) werden 50.0 mg (43.3  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in 5 ml  $\text{DMF}_{\text{abs.}}$  gelöst und zusammen mit 404 mg (1.91 mmol)  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , 154 mg (1.04 mmol) (*E*)-Styrylboronsäure und 198 mg (0.866 mmol) 8-Chlor-7-methyltheophyllin für 1 d gerührt.

Ausbeute: 44 % (114 mg, 0.385 mmol)

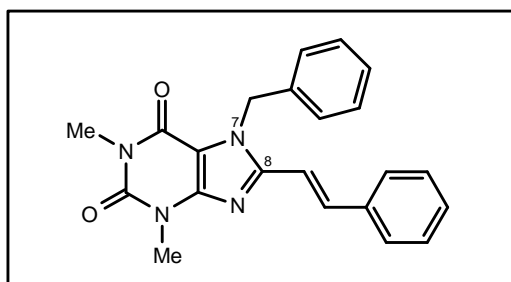
Mp.: 223 °C (Lit.: 220-223 °C)<sup>[246]</sup>

$R_f$ -Wert: 0.64 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH : Pentan = 10 : 1 : 2), 0.60 (8-Chlor-7-methyltheophyllin)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d = 3.40 (s, 3H, N1- $\text{CH}_3$ ), 3.61 (s, 3H, N3- $\text{CH}_3$ ), 4.05 (s, 3H, N7- $\text{CH}_3$ ), 6.90 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, C=CH), 7.35 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.39 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 7.00 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.56 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.79 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, C=CH). Diese Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[246]</sup>

<sup>43</sup> Die Verbindung ist bereits literaturbekannt, wurde aber auf eine andere Weise hergestellt (siehe Lit. [246]).

### 6.4.4.3. 7-Benzyl-8-(*E*)-styryltheopyhyllin



A) Nach Vorschrift A werden 45.0 mg (38.9  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in 4 ml  $\text{DMF}_{\text{abs.}}$  gelöst und mit 364 mg (1.71 mmol)  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , 138 mg (0.935 mmol) (*E*)-Styrylboronsäure und 272 mg (0.779 mmol) 7-Benzyl-8-bromtheophyllin für 1 d gerührt. Man filtriert ab, das Filtrat wird wie oben beschrieben aufgearbeitet (Säule Typ 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH : Hexan = 10 : 1 : 20)

Ausbeute: 42 % (122 mg, 0.328 mmol) ( $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ ,  $M = 372.43$  g / mol)

B) Analog zu A) löst man 58.0 mg (50.0  $\mu\text{mol}$ ) des Katalysators  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in 10 ml  $\text{DMF}_{\text{abs.}}$ . Anschließend gibt man 425 mg (2.00 mmol, 2.0 eq)  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , 305 mg (1.00 mmol) 7-Benzyl-8-chlortheophyllin und 178 mg (1.2 mmol) (*E*)-Styrylboronsäure zu. Die Reaktionsdauer beträgt 1 d.

Ausbeute: 45 % (167 mg, 0.448 mmol)

Mp.: 207 °C

$R_f$ -Wert: 0.37 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH: Hexan = 10 : 1: 10)

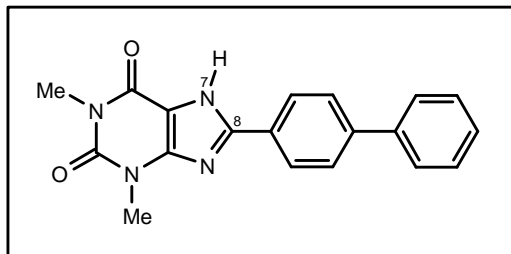
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d = 3.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.72 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.96 (d,  $J = 15.7$  Hz, C=CH), 7.28-7.42 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.53 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.84 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, C=CH).

Elementaranalyse

Summenformel	g / mol		C	H	N
$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$	372.43	Ber.:	70.9	5.41	15.0
		Gef.:	70.5	5.36	15.0

### 6.4.5. Suzuki-Kupplungen mit 4-Biphenylboronsäure

#### 6.4.5.1. 8-(Biphenyl-4-yl)theophyllin<sup>44</sup>



A) 200 mg (0.772 mmol) 8-Bromtheophyllin, 183 mg (0.926 mmol) 4-Biphenylboronsäure, 295 mg (1.39 mmol, 1.8 eq)  $K_3PO_4$ , 44.6 mg (38.6  $\mu$ mol)  $Pd(PPh_3)_4$  und 10 ml DMF werden nach Vorschrift A für 25 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingedampft und der Rückstand säulenchromatografisch gereinigt (Typ 1,  $CH_2Cl_2$  : MeOH : PE (40-60) = 100 : 1 : 100).

Ausbeute: 7 % (22 mg, 66.2  $\mu$ mol) ( $C_{19}H_{16}N_4O_2$ ,  $M = 332.36$  g / mol)

B) Analog zu A) werden 200 mg (0.932 mmol) 8-Chlortheophyllin, 221 mg (1.12 mmol) 4-Biphenylboronsäure, 297 mg (1.40 mmol, 1.5 eq)  $K_3PO_4$ , 53.9 mg (46.6  $\mu$ mol)  $Pd(PPh_3)_4$  und 15 ml DMF für 21 h gerührt. (Typ 2,  $CH_2Cl_2$  : MeOH :  $NH_3$  conc. = 300 : 0.5 : 0.5)

Ausbeute: 11 % (34.1 mg, 0.103 mmol)

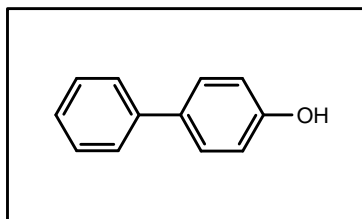
Mp.: 333 °C (Lit.: >300 °C)<sup>[245]</sup>

$R_f$ -Wert: 0.41 ( $CH_2Cl_2$  : MeOH = 100 : 5)

$^1H$ -NMR: d (DMSO) = 3.27 (s, 3H, N1- $CH_3$ ), 3.51 (s, 3H, N3- $CH_3$ ), 7.40 (dd,  $J = 7.55$  Hz, 7.25 Hz, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.49 (dd,  $J = 7.85$  Hz, 7.60 Hz, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.74 (dd,  $J = 8.55$  Hz, 1.30 Hz, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.82 (d,  $J = 8.85$  Hz, 2H,  $H_{arom}$ ), 8.23 (d,  $J = 8.50$  Hz, 2H,  $H_{arom}$ ), 8.70 (s br, 1H, N7-H). Diese Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[245]</sup>

<sup>44</sup> Die Verbindung ist bereits literaturbekannt, wurde aber auf eine andere Weise hergestellt (siehe Lit. [245]).

### 6.4.5.2. Isoliertes Nebenprodukt: 4-Phenylphenol



Bei der Darstellung von 8-(Biphenyl-4-yl)theophyllin konnte das entstehende Nebenprodukt isoliert und charakterisiert werden.

Ausbeute: 23 % (30 mg, 176  $\mu$ mol)

Mp.: 167 °C (Lit.: 167 °C)<sup>[150]</sup>

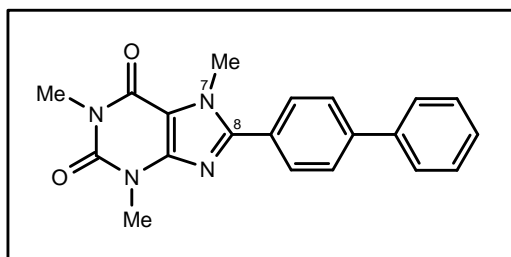
R<sub>f</sub>-Wert: 0.28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH : PE (40-60) = 100 : 10 : 100)

<sup>1</sup>H-NMR: d (CDCl<sub>3</sub>) = 4.83 (s br, 1H, OH), 6.89 (dd, *J* = 8.85 Hz, 2.20 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.29 (dd, *J* = 7.55 Hz, 7.25 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.40 (dd, *J* = 8.15 Hz, 7.60 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.47 (d, *J* = 8.50 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.52 (dd, *J* = 7.85 Hz, 1.60 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: d (CDCl<sub>3</sub>) = 115.6, 126.70, 126.71, 128.4, 128.7, 134.0, 140.7, 155.0.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literaturangaben.<sup>[150]</sup>

### 6.4.5.3. 8-(Biphenyl-4-yl)coffein



A) Nach Vorschrift A werden 42.3 mg (356.6  $\mu$ mol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in 10 ml DMF<sub>abs.</sub> gelöst und mit 200 mg (0.732 mmol) 8-Bromcoffein, 174 mg (0.879 mmol) 4-Biphenylboronsäure und 311 mg (1.46 mmol, 2.0 eq) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> versetzt und für 18 h miteinander zur Reaktion gebracht. Die Reaktionsmischung wird eingedampft und der Rückstand säulenchromatografisch gereinigt (Typ 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH : Cyclohexan = 100 : 1 : 100).

Ausbeute: 54 % (136 mg, 393  $\mu\text{mol}$ )

B) Analog zu A) werden 165 mg (0.720 mmol) 8-Chlorcoffein, 171 mg (0.864 mmol) 4-Biphenylboronsäure, 260 mg (1.22 mmol, 1.7 eq)  $\text{K}_3\text{PO}_4$  und 25.0 mg (21.6  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in 10 ml DMF für 20 h gerührt. (Typ 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH : Cyclohexan = 100 : 1 : 100)

Ausbeute: 71 % (177 mg, 0.511 mmol)

Mp.: 230 °C

$R_f$ -Wert: 0.22 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH : PE(40-60) = 100 : 5 : 100)

$^1\text{H-NMR}$ : d ( $\text{CDCl}_3$ ) = 3.43 (s, 3H, N1- $\text{CH}_3$ ), 3.63 (s, 3H, N3- $\text{CH}_3$ ), 4.09 (s, 3H, N7- $\text{CH}_3$ ), 7.39 (dd,  $J = 7.35$  Hz, 7.35 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.47 (dd,  $J = 7.85$  Hz, 7.35 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.62 (dd,  $J = 8.40$  Hz, 1.40 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.73 (d,  $J = 8.60$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.76 (d,  $J = 8.60$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

#### Elementaranalyse

Summenformel	g / mol		C	H	N
$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$	346.39	Ber.:	69.3	5.24	16.2
		Gef.:	67.1	5.22	15.5
$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$	363.38	Ber.:	66.8	5.10	15.4

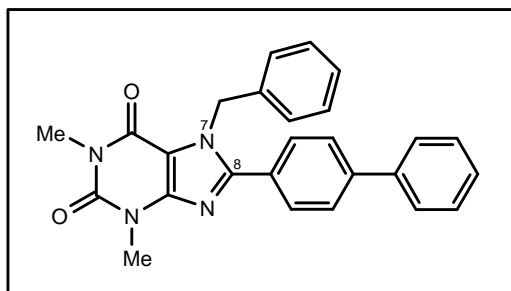
MS (EI): 346.2 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 272.0 ( $\text{M}^+ - 74.2$ , 19 %), 167.1 ( $\text{M}^+ - 179.1$ , 26 %)

Masse berechnet: 346.1429

Masse gefunden: 346.1425



#### 6.4.5.4. 7-Benzyl-8-(biphenyl-4-yl)theophyllin



A) Eingesetzt werden 200 mg (0.573 mmol) 7-Benzyl-8-bromtheophyllin, 136 mg (0.687 mmol) 4-Biphenylboronsäure, 231 mg (1.09 mmol, 1.9 eq)  $K_3PO_4$ , 33.1 mg (28.7  $\mu$ mol)  $Pd(PPh_3)_4$  und 10 ml DMF. Die Reaktion wird nach Vorschrift A für 21 h betrieben. Die Reaktionsmischung wird eingedampft und der Rückstand säulenchromatografisch gereinigt (Säule Typ 1, 55 g,  $CH_2Cl_2$  : MeOH : PE (40-60) = 100 : 1 : 100).

Ausbeute: 41 % (99 mg, 0.234 mmol) weiße Kristalle ( $C_{26}H_{22}N_4O_2$ ,  $M = 422.49$  g / mol)

B) Analog zu A) setzt man 215 mg (0.705 mmol) 7-Benzyl-8-chlortheophyllin, 168 mg (0.847 mmol) 4-Biphenylboronsäure, 240 mg (1.13 mmol, 1.6 eq)  $K_3PO_4$  und 40.8 mg (35.3  $\mu$ mol)  $Pd(PPh_3)_4$  in 15 ml DMF für 17 h miteinander um. (Typ 1,  $CH_2Cl_2$  : MeOH : PE (40-60) = 100 : 1 : 100)

Ausbeute: 48 % (143 mg, 0.338 mmol)

Mp.: 228 °C

$R_f$ -Wert: 0.11 ( $CH_2Cl_2$  : MeOH : PE (40-60) = 100 : 1 : 100)

$^1H$ -NMR: d ( $CDCl_3$ ) = 3.40 (s, 3H, N1- $CH_3$ ), 3.66 (s, 3H, N3- $CH_3$ ), 5.68 (s, 2H,  $CH_2$ ), 7.07 (d,  $J = 6.90$  Hz, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.28 (m, 3H,  $H_{arom}$ ), 7.37 (dd,  $J = 7.25$  Hz, 7.22 Hz, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.45 (dd,  $J = 7.60$  Hz, 7.55 Hz, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.60 (dd,  $J = 8.50$  Hz, 1.60 Hz, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.66 (m, 4H,  $H_{arom}$ ).

#### Elementaranalyse

Summenformel	g / mol		C	H	N
$C_{26}H_{22}N_4O_2$	422.49	Ber.:	73.9	5.25	13.3
		Gef.:	73.7	5.28	13.2

MS (EI): 422.2 ( $M^+$ , 100 %), 331.2 ( $M^+ - C_7H_7$ , 88 %), 246.1 ( $M^+ - C_3H_5N_2O - C_7H_7$ , 26 %), 91.1 ( $C_7H_7^+$ , 58 %).

Masse berechnet: 422.1743

Masse gefunden: 422.1742

#### 6.4.5.5. $^{13}C$ -NMR-Daten der Kupplungsprodukte<sup>45</sup>

**Tabelle 4:**  $^{13}C$ -NMR-Daten der Kupplungsprodukte; \* keine eindeutige Zuordnung möglich

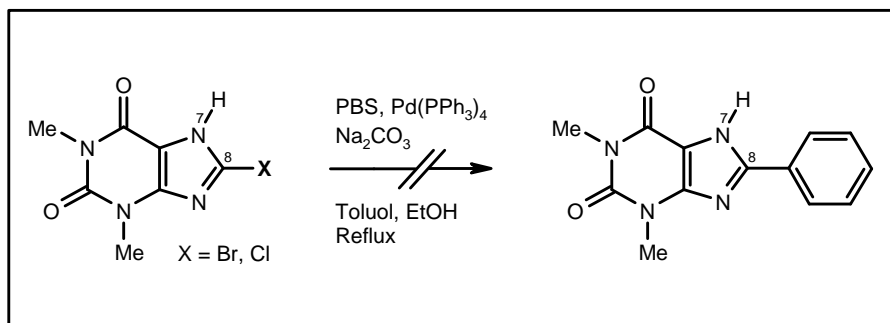
Verbindung <sup>a)</sup>	N1-CH <sub>3</sub>	C2	N3-CH <sub>3</sub>	C4	C5	C6	N7-C	C8	weitere Signale
<b>7-Me-8-Ph</b>	28.0	152.1	29.8	148.3	108.5	155.6	33.9	151.7	128.9, 129.2, 130.4, 151.7
<b>7-H-8-Sty</b>	27.9	151.3	29.3	148.7	107.4	154.2	-	149.6	116.0, 127.2, 129.1, 129.7, 135.1, 135.6
<b>7-Me-8-Sty</b>	27.9	151.7	29.8	148.5	107.8	155.2	31.5	149.9	111.2, 127.4, 128.9, 129.5, 135.5, 138.3
<b>7-Bn-8-Sty</b>	28.0	151.7	29.8	148.8	107.4	155.0	47.9	150.0	111.6, 126.9, 127.4, 128.2, 128.9, 129.1, 129.5, 135.4, 136.1, 138.5
<b>7-Me-8-BiPh</b>	28.0	151.8*	29.8	148.3	108.6	155.6	34.0	151.7*	127.14, 127.15, 127.6, 128.1, 129.0, 129.6, 139.9, 143.2
<b>7-Bn-8-BiPh</b>	28.0	152.4	29.8	148.6	108.1	155.2	49.5	151.7	126.3, 127.1, 127.3, 127.6, 127.9, 128.1, 128.9, 129.0, 129.6, 136.7, 139.8, 143.3

<sup>a)</sup> **Abkürzungen:** 7-Me-8-Ph: 8-Phenylcoffein, 7-H-8-Sty: 8-(*E*)-Styryltheophyllin, 7-Me-8-Sty: 8-(*E*)-Styrylcoffein, 7-Bn-8-Sty: 7-Benzyl-8-(*E*)-styryltheophyllin, 7-Me-8-BiPh: 8-(Biphenyl-4-yl)coffein, 7-Bn-8-BiPh: 7-Benzyl-8-(biphenyl-4-yl)theophyllin.

<sup>45</sup> aufgenommen in CDCl<sub>3</sub>

## 6.4.6. Nicht erfolgreiche Umsetzung nach *Suzuki*

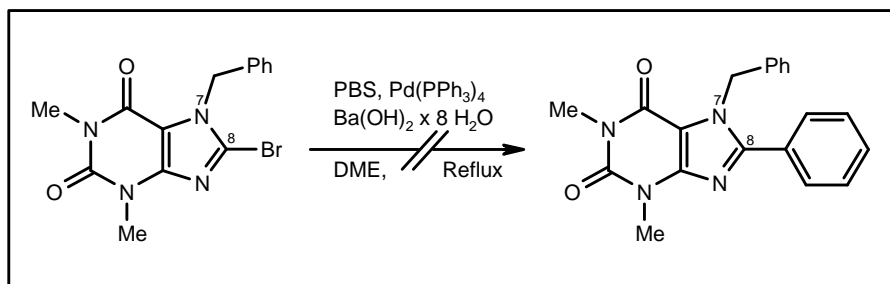
### 6.4.6.1. Versuche zur Darstellung von 8-Phenyltheophyllin



A) Man setzt 100.0 mg (0.386 mmol) 8-Bromtheophyllin, 54.1 mg (0.444 mmol) Phenylboronsäure, 410  $\mu$ L (0.818 mmol) einer zweimolaren Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und 13.8 mg (12.0  $\mu$ mol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in 3 ml Toluol und 6 ml EtOH nach *Vorschrift BI* um. Nach 5 d können im DC-Versuch nur äußerst schwach neue, unpolare Banden erkannt werden; der Versuch wird abgebrochen. Man gibt 18 ml H<sub>2</sub>O zu und filtriert ab. Der Niederschlag ist nach <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischer Auswertung identisch mit dem Ausgangsmaterial.

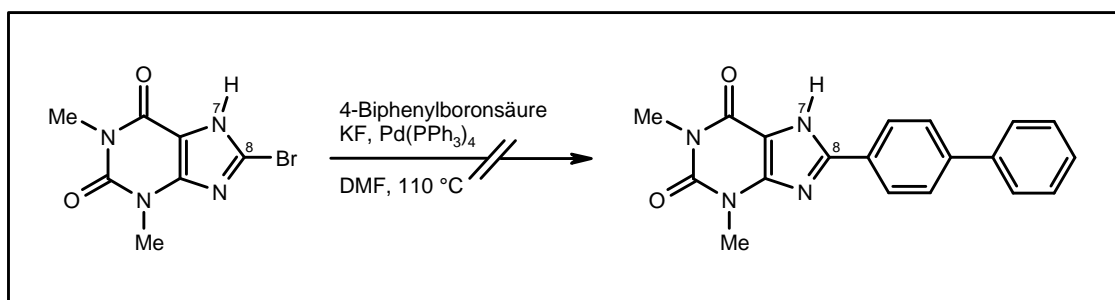
B) Analog zu A) werden 100 mg (0.466 mmol) 8-Chlortheophyllin, 16.2 mg (13.9  $\mu$ mol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 65.3 mg (0.536 mmol) Phenylboronsäure und 0.495 ml (0.988 mmol) einer zweimolaren Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> Lösung in 3 ml Toluol und 4 ml EtOH für vier Tage gerührt. Da nach DC-Beobachtungen kein Stoffumsatz erkennbar ist, wird der Versuch abgebrochen und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Der isolierte Niederschlag ist identisch mit dem Ausgangsmaterial.

### 6.4.6.2. Versuch zur Darstellung von 7-Benzyl-8-phenyltheophyllin



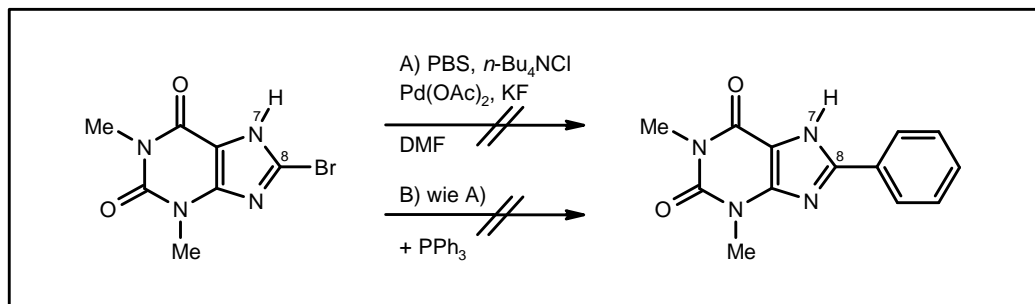
Man setzt 100.0 mg (0.286 mmol) 7-Benzyl-8-bromotheophyllin, 40.2 mg (0.329 mmol) Phenylboronsäure, 104 mg (0.329 mmol)  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$  und 9.91 mg (8.58  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in 8 ml DME nach Vorschrift B2 um. Nach 2d wird die Reaktion beendet. Die filtrierte Lösung wird im Ölpumpenvakuum eingedampft, der Rückstand in 5 ml MeOH aufgenommen und mit 1 ml Wasser versetzt. Der abfiltrierte Niederschlag erweist sich nach  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Auswertung als Ausgangsmaterial.

### 6.4.6.3. Optimierungsversuch zur Darstellung von 8-(Biphenyl-4-yl)-theophyllin



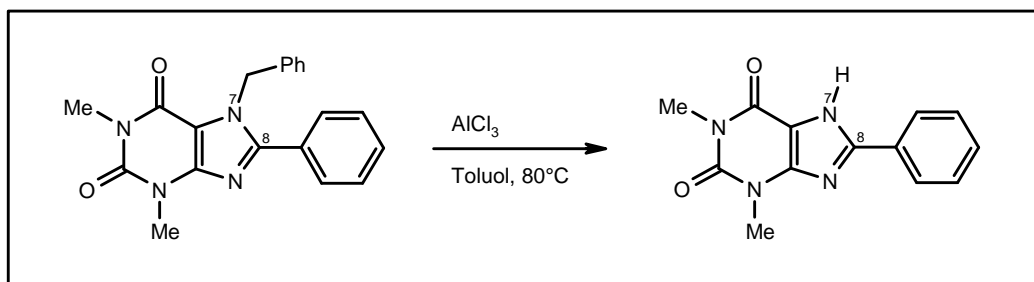
300 mg (1.16 mmol) 8-Bromotheophyllin, 344 mg (1.74 mmol, 1.5 eq) 4-Biphenylboronsäure, 108 mg (1.85 mmol, 1.6 eq) KF und 66.9 mg (57.9  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  werden in 15 ml DMF in Anlehnung an die Literaturvorschrift<sup>[124]</sup> für 2 d gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand säulenchromatografisch gereinigt (Säule Typ 2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 100 : 1$ ). Es konnte dabei kein Produkt nachgewiesen werden. 91 % (315 mg, 1.59 mmol) der 4-Biphenylboronsäure konnten rückgewonnen werden.

#### 6.4.6.4. Optimierungsversuch zur Darstellung von 8-Phenyltheophyllin



A) 300 mg (1.16 mmol) 8-Bromtheophyllin, 212 mg (1.74 mmol, 1.5 eq) Phenylboronsäure, 17.2 mg (58.0  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq)  $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ , 13.0 mg (0.058  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und 108 mg (1.86 mmol, 1.6 eq)  $\text{KF}$  werden in 15 ml  $\text{DMF}$  in Anlehnung an die Literaturvorschrift<sup>[156]</sup> gerührt, wobei die Base  $\text{K}_3\text{PO}_4$  durch  $\text{KF}$  ersetzt wird. Nach 3 d wird der Versuch beendet (DC-Kontrolle: kein Umsatz). Es werden 25 ml Wasser zugegeben, der erhaltene Niederschlag abfiltriert und zweimal mit je 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Der Niederschlag erweist sich nach  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopischer Auswertung als Ausgangsmaterial (55 %, 166 mg, 0.641 mmol).

B) 300 mg (1.16 mmol) 8-Bromtheophyllin, 212 mg (1.74 mmol) Phenylboronsäure, 17.2 mg (58.0  $\mu\text{mol}$ )  $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ , 13.0 mg (0.058  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 108 mg (1.86 mmol)  $\text{KF}$  und 30.4 mg (0.116 mmol, 0.1 eq) Triphenylphosphan werden in 15 ml  $\text{DMF}$  analog zu A) gerührt. Nach 2 d wird der Versuch abgebrochen (DC-Kontrolle: kein Umsatz). Man gibt 25 ml Wasser zu, filtriert den entstandenen Niederschlag ab und wäscht zweimal mit je 10 ml Wasser. Der Niederschlag erweist sich nach  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopischer Auswertung als Ausgangsmaterial (65 %, 195 mg, 0.753 mmol).

**6.4.7. Abspaltung der Benzylschutzgruppe von 7-Benzyl-8-phenyltheophyllin**

58.2 mg (0.168 mmol) 7-Benzyl-8-phenyltheophyllin und 67.2 mg (0.504 mmol, 3.00 eq) wasserfreies  $\text{AlCl}_3$  werden in 4 ml Toluol bei  $80^\circ\text{C}$  für 1 d in Anlehnung an Lit.<sup>[171]</sup> zur Reaktion gebracht. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes (DC-Kontrolle) lässt man die Suspension abkühlen und setzt 5 ml Eiswasser zu. Der pH-Wert der wässrigen Phase wird mit 0.1 molarer NaOH auf ca. 5 - 6 eingestellt. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird fünfmal mit je 5 ml MeOH ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden vereinigt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatografisch aufgereinigt (Säulentyp 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH = 20 : 1).

Ausbeute: 62% (26.7 mg, 0.104 mmol) ( $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ ,  $M = 256.26$  g / mol)

Analytische Daten: siehe 8-Phenyltheophyllin, Kapitel 6.4.3.1.

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] Lüllmann, H.; Mohr, K. *Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme, Stuttgart, New York, **1999**.
- [2] Triggle, D.J. Pharmacological receptors: a century of discovery – and more. *Pharm. Acta Helv.* **2000**, *74*, 79-84.
- [3] Drury, A.N.; Szent-Györgyi, A. The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart. *J. Physiol.* **1929**, *68*, 213-237.
- [4] Müller, C.E. A<sub>1</sub> adenosine receptors and their ligands: overview and recent developments. *Il Farmaco* **2001**, *56*, 77-80.
- [5] Müller, C.E. Adenosine receptor ligands – recent developments. Part I. Agonists. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1269-1288.
- [6] Kiec-Kononowicz, K.; Drabczynska, A.; Pekala, E.; Michalak, B.; Müller, C.E.; Schumacher, B.; Karolak-Wojciechowska, J.; Duddeck, H.; Rockitt, S.; Wartchow, R. New developments in A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub> adenosine receptor antagonists. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1411-1420.
- [7] Hess, S. Recent advances in adenosine receptor antagonist research. *Expert Opin. Ther. Patents* **2001**, *11*, 1-29.
- [8] Müller, C.E.; Stein, B. Adenosine receptor antagonists: structures and potential therapeutic applications. *Curr. Pharm. Design* **1996**, *2*, 501-530.
- [9] Müller, C.E. Adenosinrezeptor-Antagonisten: Synthese, in-vitro-Testung, Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Habilitationsschrift, Eberhard-Karls-Universität Tübingen **1994**.
- [10] Fredholm, B.B.; Arslan, G.; Kull, B.; Svenningsson, P. Locating the neuronal target for caffeine. *Drug Dev. Res.* **1998**, *45*, 324-328.
- [11] Müller, C.E.; Geis, U.; Hipp, J.; Schobert, U.; Frobenius, W.; Pawlowski, M.; Suzuki, F.; Sandoval-Ramírez, J. Synthesis and structure-activity relationships of 3,7-dimethyl-1-propargylxanthine derivatives, A<sub>2A</sub>-selective adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4396-4405.
- [12] Baraldi, P.G.; Cacciari, B.; Romagnoli, R.; Spalluto, G. A<sub>1</sub> and A<sub>3</sub> Adenosine receptor agonists: an overview. *Exp. Opin. Ther. Patents* **1999**, *9*, 515-527
- [13] Daly, J.W. Adenosine receptors: targets for future drugs. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 197-207.

- [14] Jacobson, K.A.; Shi, D.; Gallo-Rodriguez, C.; Manning Jr, M.; Müller, C.E.; Daly, J.W.; Neumeyer, J.L.; Kiriasis, L.; Pfeleiderer, W. Effect of trifluoromethyl and other substituents on activity of xanthines at adenosine receptors. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2639-2644.
- [15] Müller, C.E. A<sub>3</sub> adenosine receptor antagonists. *Mini Reviews in Med. Chem.* **2001**, *1*, 417-427.
- [16] Beaglehole, A.R.; Baker, S.P.; Scammells, P.J. Fluorosulfonyl-substituted xanthines as selective irreversible antagonists for the A<sub>1</sub>-adenosine receptor. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4973-4980.
- [17] Müller, C.E.; Sauer, R.; Maurinsh, Y.; Huertas, R.; Fülle, F.; Klotz, K.-N.; Nagel, J.; Hauber, W. A<sub>2A</sub>-selective adenosine receptor antagonists: development of water-soluble prodrugs and a new tritiated radioligand. *Drug Dev. Res.* **1998**, *45*, 190-197.
- [18] Sauer, R.; Maurinsh, J.; Reith, U.; Fülle, F.; Klotz, K.-N.; Müller, C.E. Water-soluble phosphate prodrugs of 1-propargyl-8-styrylxanthine derivatives, A<sub>2A</sub>-selective adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 440-448.
- [19] Müller, C.E.; Maurinsh, J.; Sauer, R. Binding of [<sup>3</sup>H]MSX-2 (3-(3-hydroxypropyl)-7-methyl-8-(*m*-methoxystyryl)-1-propargylxanthine) to rat striatal membranes – a new, selective antagonist radioligand for A<sub>2A</sub> adenosine receptors. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2000**, *10*, 259-265.
- [20] Müller, C.E. A<sub>2A</sub> adenosine receptor antagonists – future drugs for Parkinson's disease?. *Drugs of the Future* **2000**, *25*, 1043-1052.
- [21] Müller, C.E.; Sandoval-Ramírez, J.; Schobert, U.; Geis, U.; Frobenius, W.; Klotz, K.-N. 8-(Sulfostyryl)xanthines: water-soluble A<sub>2A</sub>-selective adenosine receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 707-719.
- [22] Nonaka, Y.; Shimada, J.; Nonaka, H.; Koike, N.; Aoki, N.; Kobayashi, H.; Kase, H.; Yamaguchi, K.; Suzuki, F. Photoisomerization of a potent and selective adenosine A<sub>2</sub> Antagonist, (*E*)-1,3-Dipropyl-8-(3,4-dimethoxystyryl)-7-methylxanthine. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3731-3733.
- [23] Jacobson, K.A.; Gallo-Rodriguez, C.; Melman, N.; Fischer, B.; Maillard, M.; van Bergen, A.; van Galen, P.J.M.; Karton, Y. Structure-activity relationships of 8-styrylxanthines as A<sub>2</sub>-selective adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1333-1342.



- [24] Jacobson, K.A.; Nikodijevic, O.; Padgett, W.L.; Gallo-Rodriguez, C.; Maillard, M.; Daly, J.W. 8-(3-Chlorostyryl)coffeine (CSC) is a selective A<sub>2A</sub>-adenosine antagonist in vitro and in vivo. *Febs. Lett.* **1993**, *323*, 141-144.
- [25] Shimada, J.; Suzuki, F.; Nonaka, H.; Ishii, A.; Ichikawa, S. (E)-1,3-Dialkyl-7-methyl-8-(3,4,5-trimethoxystyryl)xanthines: potent and selective adenosine A<sub>2</sub>-antagonists. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2342-2345.
- [26] Webb, T.R.; Melman, N.; Lvovskiy, D.; duo Ji, X.; Jacobson, K.A. The utilization of a unified pharmacophore query in the discovery of new antagonists of the adenosine receptor family. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 31-34.
- [27] Müller, C.E. A<sub>1</sub>-adenosine receptor antagonists. *Exp. Opin. Ther. Patents* **1997**, *7*, 419-440.
- [28] Katsushima, T.; Nieves, L.; Wells, J.N. Structure-activity relationships of 8-cycloalkyl-1,3-dipropylxanthines as antagonists of adenosine receptors. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1906-1910.
- [29] Holschbach, M.H.; Fein, T.; Krummeich, C.; Lewis, R.G.; Wutz, W.; Schwabe, U.; Unterlugauer, D.; Olsson, R.A. A<sub>1</sub> adenosine receptor antagonists as ligands for positron emission tomography (PET) and single-photon emission tomography (SPET). *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 555-563.
- [30] Bruns, R.F.; Lu, G.H.; Pugsley, T.A. Characterization of the A<sub>2</sub> adenosine receptor labeled by [<sup>3</sup>H]NECA in rat striatal membranes. *Mol. Pharmacol.* **1986**, *29*, 331-346.
- [31] Broadley, K.J. Drugs modulating adenosine receptors as potential therapeutic agents for cardiovascular diseases. *Exp. Opin. Ther. Patents* **2000**, *10*, 1669-1692.
- [32] Hauber, W.; Neuscheler, P.; Nagel, J.; Müller, C.E. Catalepsy induced by a blockade of dopamine D<sub>1</sub> or D<sub>2</sub> receptors was reversed by a concomitant blockade of adenosine A<sub>2A</sub> receptors in the caudate-putamen of rats. *Eur. J. Neurosci.* **2001**, *14*, 1287-1293.
- [33] Fischer, P.-A. Morbus Parkinson heute: lang bewährte und neue Arzneitherapien. *PZ Prisma* **1998**, *35*, 2925-2929.
- [34] Strömberg, I.; Popoli, P.; Müller, C.E.; Ferré, S.; Fuxe, K. Electrophysiological and behavioural evidence for an antagonistic modulatory role of adenosine A<sub>2A</sub> receptors in dopamine D<sub>2</sub> receptor regulation in the rat dopamine-denervated striatum. *Eur. J. Neuroscience* **2000**, *12*, 4033-4037.
- [35] Shimada, J.; Koike, N.; Nonaka, H.; Shiozaki, S.; Yanagawa, K.; Kanda, T.; Kobayashi, H.; Ichimura, M.; Nakamura, J.; Kase, H.; Suzuki, F. Adenosine A<sub>2A</sub>

- antagonists with potent anti-cataleptic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2349-2352.
- [36] Hauber, W.; Nagel, J.; Sauer, R.; Müller, C.E. Motor effects induced by a blockade of adenosine A<sub>2A</sub> receptors in the caudate-putamen. *NeuroReport* **1998**, *9*, 1803-1806.
- [37] Herz-Kreislaufkrankungen und Krebs auf den oberen Plätzen. *Dtsch. Apoth. Ztg.* **2000**, *48*, 5500.
- [38] Hess, S.; Müller, C.E.; Frobenius, W.; Reith, U.; Klotz, K.-N.; Eger, K. 7-Deazaadenines bearing polar substituents: structure-activity relationships of new A<sub>1</sub> and A<sub>3</sub> adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4636-4646.
- [39] Müller, C.E.; Dieckmann, M.; Thorand, M.; Ozola, V. [<sup>3</sup>H]8-Ethyl-4-methyl-2-phenyl-(8*R*)-4,5,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*i*]purin-5-on ([<sup>3</sup>H]PSB-11), a novel high-affinity antagonist radioligand for human A<sub>3</sub> adenosine receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 501-503.
- [40] Hayallah, A.M.; Sanoval-Ramírez, J.; Reith, U.; Schobert, U.; Preiss, B.; Schumacher, B.; Daly, J.W.; Müller, C.E. 1,3-Disubstituted xanthine derivatives: synthesis of potent A<sub>2B</sub>-selektive adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1500-1510.
- [41] Scammells, P.J.; Baker, S.P.; Belardinelli, L.; Olsson, R.A. Substituted 1,3-dipropyl-xanthines as irreversible antagonists of A<sub>1</sub> adenosine receptors. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2704-2712.
- [42] Müller, C.E.; Schobert, U.; Hipp, J.; Geis, U.; Frobenius, W.; Pawlowski, M. Configurationally stable analogs of styrylxanthines as A<sub>2A</sub> adenosine receptor antagonists. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 709-719.
- [43] Traube, W. Der synthetische Aufbau der Harnsäure, des Xanthins, Theobromins, Theophyllins und Caffèins aus der Cyanessigsäure. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 3035-3056.
- [44] Müller, C.E. General synthesis and properties of 1-monosubstituted xanthines. *Synthesis* **1993**, 125-128.
- [45] Müller, C.E. Synthesis of 3-substituted 6-aminouracils. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6539-6540.
- [46] Müller, C.E.; Sandoval-Ramírez, J. A new versatile synthesis of xanthines with variable substituents in the 1-, 3-, 7- and 8-positions. *Synthesis* **1995**, 1295-1299.
- [47] Moore, A.G.; Schow, S.R.; Lum, R.T.; Nelson, M.G.; Melville, C.R. Convenient one-pot synthesis of 8-substituted xanthines from 6-amino-5-nitrosouracils. *Synthesis* **1999**, 1123-1126.

- [48] Pfleiderer, W.; Blank, H.-U. Neuartige Purinsynthesen. *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 679-680.
- [49] Gambacorta, A.; Farah, M.E.; Tofani, D. HSAB driven chemoselectivity in alkylation of uracil derivatives. A high yielding preparation of 3-alkylated and unsymmetrically 1,3-dialkylated uracils. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12615-12628.
- [50] Priego, E.-M.; Camarasa, M.-J.; Pérez-Pérez, M.J. Efficient synthesis of N-3-substituted 6-aminouracil derivatives via N<sup>6</sup>-[(dimethylamino)methylene] protection. *Synthesis* **2001**, 478-482.
- [51] Bosch, J.; Roca, T.; Domènech, J.; Suriol, M. Synthesis of water-soluble phenytoin prodrugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1859-1862.
- [52] Beauchamp, L.M.; Orr, G.F.; de Miranda, P.; Burnette, T.; Krenitsky, T.A. Amino acid ester prodrugs of acyclovir. *Antivir. Chem. Chemother.* **1992**, *3*, 157-164.
- [53] Linden, J.; Patel, A.; Earl, C.Q.; Craig, R.H.; Daluge, S.M. <sup>125</sup>I-Labeled 8-phenyl-xanthine derivatives: antagonist radioligands for adenosine A<sub>1</sub> receptors. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 745-751
- [54] Holý, A.; Günter, J.; Dvoráková, H.; Masojídková, M.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; de Clercq, E. Structure-antiviral activity relationship in the series of pyrimidine and purine N-[2-(2-phosphonmethoxy)ethyl] nucleotide analogues. 1. Derivatives substituted at the carbon atoms of the base. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2064-2086.
- [55] Hamilton, C.J.; Roberts, S.M.; Shipitsin, A. Synthesis of a potent inhibitor of HIV reverse transcriptase. *Chem. Commun.* **1998**, 1087-1088.
- [56] Hutchinson, I.; Jennings, S.A.; Vishnuvajjala, B.R.; Westwell, A.D.; Stevens, M.F.G. Antitumor benzothiazoles. 16. Synthesis and pharmaceutical properties of antitumor 2-(4-aminophenyl)benzothiazole amino acid prodrugs. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 744-747.
- [57] Stolze, K.; Koert, U.; Klingel, S.; Sagner, G.; Wartbichler, R.; Engels, J.W. Synthesis of 3'-sugar- and base-modified nucleotides and their application as potent chain terminators in DANN sequencing. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1311-1323.
- [58] Ludwig, J.; Eckstein, F. Rapid and efficient synthesis of nucleoside 5'-O-(1-thiotriphosphates), 5'-triphosphates and 2',3'-cyclophosphorothioates using 2-chlor-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-4-one. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 631-635.

- [59] Sauer, R. Neue Purin- und Pyrimidin-Rezeptorliganden: Synthese, Stabilitätsuntersuchungen und Entwicklung chromatographischer Reinigungsmethoden. Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn **2000**
- [60] Montchamp, J.-L.; Dumond, Y.R. Synthesis of monosubstituted phosphinic acids: palladium-catalyzed cross-coupling reactions of anilinium hypophosphite. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 510-511.
- [61] Colla, L.; Clercq, E.D.; Busson, R.; Vanderhaeghe, H. Synthesis and antiviral activity of water-soluble esters of acyclovir [9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]guanine]. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 602-604.
- [62] Gao, H.; Mitra, A.K. Synthesis of acyclovir, ganciclovir and their prodrugs: a review. *Synthesis* **2000**, *3*, 329-351.
- [63] Yoshimi, A.; Hashizume, H.; Tamaki, S.; Tsuda, H.; Fukata, F.; Nishimura, K.; Yata, N. Importance of hydrolysis of amino acid moiety in water-soluble prodrugs of disodium cromoglycate for increased oral bioavailability. *J. Pharmacobio-Dyn.* **1992**, *15*, 339-345.
- [64] Purifoy, D.J.M.; Beauchamp, L.M.; de Miranda, P.; Ertl, P.; Lacey, S.; Roberts, G.; Rahim, S.G.; Darby, G.; Krenitsky, T.A.; Powell, K.L. Review of research leading to new anti-herpesvirus agents in clinical development: valaciclovir hydrochloride (256U, the L-valyl ester of acyclovir) and 882C, a specific agent for Varicella Zoster Virus. *J. Med. Vir. Suppl.* **1993**, *1*, 139-145.
- [65] Acosta, E.P.; Fletcher, C.V. Valacyclovir. *Annals of Pharmacotherapy* **1997**, *31*, 185-191.
- [66] Perry, C.M.; Faulds, D. Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in Herpesvirus infections. *Drugs* **1996**, *52*, 754-772.
- [67] Zeidler, J.; Golankiewicz, B. A case of unusual sterically driven C-tritylation reaction of tricyclic analogues of acyclovir. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2941-2952.
- [68] Kim, D.-K.; Chang, K.; Im, G.-J.; Kim, H.-T.; Lee, N.; Kim, K.H. Synthesis and evaluation of 2-amino-9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)-6-fluoropurine mono- and diesters as potential prodrugs of ganciclovir. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 324-328.
- [69] Burnette, T.C.; Harrington, J.A.; Reardon, J.E.; Merrill, B.M.; de Miranda, P. Purification and characterization of a rat liver enzyme that hydrolyzes valaciclovir, the L-valyl ester prodrug of acyclovir. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 15827-15831.

- [70] Ganapathy, M.E.; Huang, W.; Wang, H.; Ganapathy, V.; Leibach, F.H. Valacyclovir: a substrate for the intestinal and renal peptide transporters PEPT1 and PEPT2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, *246*, 470-475.
- [71] Sinko, P.J.; Balimane, P.V. Carrier-mediated intestinal absorption of valacyclovir, the L-valyl ester prodrug of acyclovir: 1. Interactions with peptides, organic anions and organic cations in rats. *Biopharm. Drug Dispos.* **1998**, *19*, 209-217.
- [72] Kotzyba-Hibert, F.; Kapfer, I.; Goeldner, M. Neue Entwicklungen bei der Photoaffinitätsmarkierung. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1391-1408.
- [73] Ojima, I.; Bounaud, P.-Y.; Ahern, D.G. New photoaffinity analogs of paclitaxel. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1189-1194.
- [74] Dormán, G. Photoaffinity labeling in biological signal transduction. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *211*, 169-225.
- [75] a) Hiratsuka, T. New fluorescent analogs of cAMP and cGMP available as substrates for cyclic nucleotide phosphodiesterase. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 13354-13358. b) Macchia, M.; Salvetti, F.; Barontini, S.; Calvani, F.; Gesi, M.; Hamdan, M.; Lucacchini, A.; Pellegrini, A.; Soldani, P.; Martini, C. Fluorescent probes for adenosine receptors: synthesis and biology of N<sup>6</sup>-dansylaminoalkyl-substituted NECA derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3223-3228.
- [76] Davies, M.J.; Shah, A.; Bruce, I.J. Synthesis of fluorescently labelled oligonucleotides and nucleic acids. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 97-107.
- [77] Dreyfuss, G. Fluorescent photoaffinity labeling: adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate receptor sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1978**, *75*, 1199-1203.
- [78] McGrath, J.C.; Arribas, S.; Daly, C.J. Fluorescent ligands for the study of receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* **1996**, *17*, 393-399.
- [79] Earl, C.Q.; Patel, A.; Craig, R.H.; Daluge, S.M.; Linden, J. Photoaffinity labeling adenosine A<sub>1</sub> receptors with an antagonist <sup>125</sup>I-labeled aryl azide derivative of 8-phenylxanthine. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 752-756.
- [80] Klotz, K.-N.; Cristalli, G.; Grifantini, M.; Vittori, S.; Lohse, M.J. Photoaffinity labeling of A<sub>1</sub>-adenosine receptors. *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 14659-14664.
- [81] Gonzalez-Calero, G.; Cubero, A.; Klotz, K.N. G-protein-coupled A<sub>1</sub> adenosine receptors in coated vesicles of mammalian brain: characterization by radioligand binding and photoaffinity labelling. *Cell Signal* **1992**, *4*, 737-745.

- [82] Choca, J.I.; Kwatra, M.M.; Hosey, M.M.; Green, R.D. Specific photoaffinity labelling of inhibitory adenosine receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1985**, *131*, 115-121.
- [83] Hussain, T.; Linden, J.; Mustafa, S.J.  $^{125}\text{I}$ -APE binding to adenosine receptors in coronary artery: photoaffinity labeling with  $^{125}\text{I}$ -azidoAPE. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *276*, 284-288.
- [84] Stiles, G.L.; Jacobson, K.A. A new high affinity, iodinated adenosine receptor antagonist as a radioligand / photoaffinity crosslinking probe. *Mol. Pharmacol.* **1987**, *32*, 184-188.
- [85] Stiles, G.L.; Jacobson, K.A. High affinity acylating antagonists for the  $A_1$  adenosine receptor: identification of binding subunit. *Mol. Pharmacol.* **1988**, *34*, 724-728.
- [86] Leung, E.; Kwatra, M.M.; Hosey, M.M.; Green, R.D. Characterization of cardiac  $A_1$  adenosine receptors by ligand binding and photoaffinity labeling. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1988**, *244*(3), 1150-1156.
- [87] Sullivan, D.M.; Erb, L.; Anglade, E.; Weisman, G.A.; Turner, J.T.; Csaky, K.G. Identification and characterization of P2Y2 nucleotides receptors in human retinal pigment epithelial cells. *J. Neurosci. Res.* **1997**, *49*, 43-52.
- [88] Lohse, M.J.; Klotz, K.-N.; Schwabe, U. Mechanism of  $A_2$  adenosine receptor activation. I. Blockade of  $A_2$  adenosine receptors by photoaffinity labeling. *Mol. Pharmacol.* **1991**, *39*, 517-523.
- [89] Kennedy, A.P.; Mangum, K.C.; Linden, J.; Wells, J.N. Covalent modification of transmembrane span III of the  $A_1$  adenosine receptor with an antagonist photoaffinity probe. *Mol. Pharmacol.* **1996**, *50*, 789-798.
- [90] Jacobson, K.A.; Barone, S.; Kammula, U.; Stiles, G.L. Electrophilic derivatives of purines as irreversible inhibitors of  $A_1$  adenosine receptors. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1043-1051.
- [91] Rezaie, R.; Joseph, B.; Bremner, J.B.; Guillaumet, G. Synthesis of 5-substituted 3,4-dihydro-3-amino-2H-1-benzopyran derivatives via palladium-catalysed reactions. *Heterocycles* **1998**, *48*, 2079-2088.
- [92] Rukavishnikov, A.V.; Smith, M.P.; Birrell, G.B.; Keana, J.F.W.; Griffith, O.H. Synthesis of a new fluorogenic substrate for the assay of phosphoinositide-specific phospholipase C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6637-6640.

- [93] Trévisiol, E.; Defrancq, E.; Lhomme, J.; Laayoun, A.; Cros, P. Synthesis of nucleoside triphosphates that contain an aminoxy function for „post-amplification labelling“. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 211-217.
- [94] Freudenthal, S.J. Fluorophordesign und Fluoreszenzmarkierung: Synthese funktionalisierter BODIPY-Derivate und Markierung von Purinrezeptor-Liganden. Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn **2002**.
- [95] Stille, J.K. Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen organischer Elektrophile mit Organozinn-Verbindungen. *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504-519.
- [96] Ahn, H.-S.; Bercovici, A.; Boykow, G.; Bronnenkant, A.; Chackalamannil, S.; Chow, J.; Cleven, R.; Cook, J.; Czarniecki, M.; Domalski, C.; Fawzi, A.; Green, M.; Gündes, A.; Ho, G.; Laudicina, M.; Lindo, N.; Ma, K.; Manna, M.; McKittrick, B.; Mirzai, B.; Nechuta, T.; Neustadt, B.; Puchalski, C.; Pula, K.; Silverman, L.; Smith, E.; Stamford, A.; Tedesco, R.P.; Tsai, H.; Tulshian, D.; Vaccaro, H.; Watkins, R.W.; Wenig, X.; Witkowski, J.T.; Xia, Y.; Zhang, H. Potent tetracyclic guanine inhibitors of PDE1 and PDE5 cyclic guanosine monophosphate phosphodiesterases with oral antihypertensive activity. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2196-2210.
- [97] Arch, J.R.S.; Buckle, D.R.; Connolly, B.J.; Faller, A.; Fenwick, A.E.; Murray, K.J.; Rami, H.K.; Smallridge, M.S.; Smith, D.G. Inhibition of type 4 cyclic nucleotide phosphodiesterase by 8-chloroxanthines. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1996**, 329, 205-208.
- [98] Cottam, H.B.; Shih, H.; Tehrani, L.R.; Wasson, D.B.; Carson, D.A. Substituted xanthines, pteridinediones, and related compounds as potential antiinflammatory agents. Synthesis and biological evaluation of inhibitors of tumor necrosis factor  $\alpha$ . *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2-9.
- [99] Holschbach, M.H.; Olsson, R.A.; Bier, D.; Wutz, W.; Sihver, W.; Schüller, M.; Palm, B.; Coenen, H.H. Synthesis and evaluation of no-carrier-added 8-cyclopentyl-3-(3-[ $^{18}$ F]fluoropropyl)-1-propylxanthine ([ $^{18}$ F]CPFPX): a potent and selective A<sub>1</sub>-adenosine receptor antagonist for in vivo imaging. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5150-5156.
- [100] v. Muijlwijk-Koezen, J.E.; Timmerman, H.; v.d. Sluis, R.P.; v.d. Stolpe, A.C.; Menge, W.M.P.B.; Beukers, M.W.; v.d. Graaf, P.H.; d. Groote, M.; IJzerman, A.P. Synthesis and use of FSCPX, an irreversible adenosine A<sub>1</sub> antagonist, as a ‚receptor knock-down‘ tool. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 815-818.

- [101] Camaioni, E.; Costanzi, S.; Vittori, S.; Volpini, R.; Klotz, K.-N.; Cristalli, G. New substituted 9-alkylpurines as adenosine receptor ligands. *Biorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 523-533.
- [102] Mamos, P.; v. Aerschot, A.A.; Weyns, N.J.; Herdewijn, P.A. Straightforward C-8 alkylation of adenosine analogues with tetraalkyltin reagents. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2413-2416.
- [103] Burk, M.J.; Lee, J.R.; Martinez, J.P. A versatile tandem catalysis procedure for the preparation of novel amino acids and peptides. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10847-10848.
- [104] Mitchell, T.N. Palladium-catalysed reactions of organotin compounds. *Synthesis* **1992**, 803-815.
- [105] v. Aerschot, A.A.; Mamos, P.; Weyns, N.J.; Ikeda, S.; d. Clercq, E.; Herdewijn, P.A. Antiviral activity of C-alkylated purine nucleosides obtained by cross-coupling with tetraalkyltin reagents. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2938-2942.
- [106] Klein, M.; Boche, G. Regiospecific synthesis of substituted nitrofluorene and aminofluorenes with the Negishi coupling reaction as key step. *Synthesis* **1999**, *7*, 1246-1250.
- [107] Bhanu Prasad, A.S.; Stevenson, T.M.; Citineni, J.R.; Nyzam, V.; Knochel, P. Preparation and reactions of new zincated nitrogen-containing heterocycles. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7237-7254.
- [108] Dvoráková, H.; Dvorák, D.; Holý, A. Synthesis of acyclic nucleotide analogues derived from 6-(*sec*- or *tert*-alkyl)purines via coupling of 6-chloropurine derivatives with organocuprates. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1998**, *63*, 2065-2074.
- [109] Ali, N.M.; McKillop, A.; Mitchell, M.B.; Rebelo, R.A.; Wallbank, P.J. Palladium-catalysed cross-coupling reactions of arylboronic acids with p-deficient heteroaryl chlorides. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *48*, 8117-8126.
- [110] Iwamura, T.; Okamoto, Y.; Yokomoto, M.; Shimizu, H.; Hori, M.; Kataoka, T. Syntheses of 6- or 8-carbon-substituted 2-oxopurines. *Synthesis* **1994**, 203-206.
- [111] Bérillon, L.; Leprêtre, A.; Turck, A.; Plé, N.; Quéguiner, G.; Cahiez, G.; Knochel, P. Preparation of highly functionalized pyridylmagnesium reagents for the synthesis of polyfunctional pyridines. *Synlett* **1998**, 1359-1360.
- [112] Mangalagiu, I.; Benneche, T.; Undheim, K. Ethenylation and Alkynylation in Palladium-Catalyzed Carbosubstitution in Heteroazines. *Acta Chim. Scand.* **1996**, *50*, 914-917.



- [113] Hirota, K.; Kitade, Y.; Kanbe, Y.; Maki, Y. Convenient method for the synthesis of C-alkylated purine nucleosides: palladium-catalyzed cross-coupling reaction of halogenopurine nucleosides with trialkylaluminums. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5268-5270.
- [114] Dvůráková, H.; Dvůrák, D.; Holý, A. Coupling of 6-chloropurines with organocuprates derived from Grignard reagents: a convenient route to *sec* and *tert* 6-alkylpurines. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1285-1288.
- [115] Kobayashi, Y.; Yamamoto, K.; Asai, T.; Nakano, M.; Kumadaki, I. Studies on organic fluorine compounds. Part 35. Trifluormethylation of pyrimidine- and purine-nucleosides with trifluoromethyl-copper complex. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1980**, 2755-2761.
- [116] Hocek, M.; Holý, A. Perfluoroalkylation of 6-iodopurines by trimethyl-(perfluoroalkyl)silanes. Synthesis of 6-(perfluoroalkyl)purine bases, nucleosides and acyclic nucleotide analogues. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 229-241.
- [117] Havelková, M.; Hocek, M.; Cesnek, M.; Dvůrák, D. The Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of 6-halopurines with boronic acids leading to 6-aryl- and 6-alkenylpurines. *Synlett* **1999**, 1145-1147.
- [118] Geissler, H. Transition metal-catalyzed cross coupling reactions. S. 158-183, aus Beller, M.; Bolm, C. Transition metals for organic synthesis. Wiley-VCH **1998**, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto.
- [119] Castagnino, E.; Salvatori, A.; Corsano, S.; Tacchi, P.; Martini, C.; Lucacchini, A. Effects of substituent size upon adenosine receptor A<sub>1</sub>/A<sub>2A</sub> affinity of some newly synthesised 8-cycloalkyl xanthines. *Drug Design and Discovery* **1995**, *12*, 313-321.
- [120] Barton, D.H.R.; Zard, S.Z. Decarboxylative radical addition onto protonated heteroaromatic systems including purine bases. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6337-6338.
- [121] Betzemeier, B.; Knochel, P. Perfluorinated solvents – a novel reaction medium in organic chemistry. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *206*, 61-78.
- [122] Desarbre, E.; Coudret, S.; Meheust, C.; Mérour, J.-Y. Synthesis of 2-substituted-1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridines: preparation of 7-azaolivacine analogue and 7-azaindolopyridopyrimidine derivatives. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3637-3648.
- [123] Sandosham, J.; Undheim, K. Stannylation in the electrophilic 2- and 4/6-pyrimidine position and the use of stannylpyrimidines in coupling and tin-lithium exchange reactions. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 275-284.

- [124] Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- [125] Benhida, R.; Lecubin, F.; Fourrey, J.-L.; Castellanos, L.R.; Quintero, L. Synthesis of 6-allyl and 6-heteroarylindoles by palladium catalyzed Stille cross-coupling reaction. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5701-5703.
- [126] Wipf, P.; Weiner, W.S. Enantioselective synthesis and photoracemization studies of (+)-2-cyclopropyl-7,8-dimethoxy-2*H*-chromene-5-carboxylic acid methyl ester, an advanced intermediate of a dihydrofolate reductase inhibitor. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5321-5324.
- [127] Macdonald, G.; Lewis, N.J.; Taylor, R.J.K. A Stille approach to unsaturated amides derived from 2-amino-3-hydroxycyclopentenone: the synthesis of asuka-mABA and limocrocin. *Chem. Commun.* **1996**, 2647-2648.
- [128] Kang, S.-K.; Kim, W.-Y.; Jiao, X. Copper-catalyzed cross-coupling of 1-iodoalkynes with organostannanes. *Synthesis* **1998**, 1252-1254.
- [129] Moriarty, R.M.; Epa, W.R.; Awasthi, A.K. Palladium catalysed C-8 allylation and vinylation of adenosine, 2'-deoxyadenosine and 2',3'-dideoxyadenosine nucleosides. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5877-5880.
- [130] Liu, G.-B.; Mori, H.; Katsumura, S. Generation of the furan analogue of *ortho*-quinodimethane by 1,4-elimination of 3-acetoxymethyl-2-tributylstannylmethylfuran. *Chem. Commun.* **1996**, 2251-2252.
- [131] Jensen, J.; Skjærbæk, N.; Vedsø, P. Preparation of 2- and 5-aryl substituted thiazoles *via* palladium-catalyzed Negishi cross-coupling. *Synthesis* **2001**, 128-134.
- [132] Chambers, R.J.; Marfat, A.; Cheng, J.B.; Cohan, V.L.; Damon, D.B.; Duplantier, A.J.; Hibbs, T.A.; Jenkinson, T.H.; Johnson, K.L.; Kraus, K.G.; Pettipher, E.R.; Salter, E.D.; Shirley, J.T.; Umland, J.P. Biarylcarboxamide inhibitors of phosphodiesterase IV and tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 739-744.
- [133] Kalcheva, V.; Stoyanova, D.; Simova, S. Synthesis of 6,7-dihydro-1,3-dimethyl-pyrimido[2,1-*f*]-purine-2,4,8(1*H*,3*H*,9*H*)-triones. *Liebigs. Ann. Chem.* **1989**, 1251-1254.
- [134] Gundlach IV, C.W.; Ryder, T.R.; Glick, G.D. Synthesis of guanosine analogs bearing pendant alkylthiol tethers. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4039-4042.
- [135] Bråthe, A.; Gundersen, L.-L.; Rise, F.; Eriksen, A.B.; Vollsnes, A.V.; Wang, L. Synthesis of 6-alkenyl- and 6-alkynylpurines with cytokinin activity. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 211-228.

- [136] Casalnuovo, A.L.; Calabrese, J.C. Palladium-catalyzed alkylations in aqueous media. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324-4330.
- [137] Sinou, D. „Metal catalysis in water.“ in: *Topics in Current Chemistry*, Vol. 206 „Modern solvents in organic chemistry.“ Springer Berlin-Heidelberg **1999**, Vol. Ed. Knochel P.
- [138] Welton, T. Room-temperature ionic liquids. Solvents for synthesis and catalysis. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2083.
- [139] Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. The palladium-catalyzed cross-coupling reaction of phenylboronic acid with haloarenes in the presence of bases. *Synthetic Communications* **1981**, *11*, 513-519.
- [140] Davidson, J.M.; Triggs, C. Reaction of metal ion complexes with hydrocarbons. Part I. ‘Palladation’ and some other new electrophilic substitution reactions. The preparation of palladium (I). *J. Chem. Soc. (A)* **1968**, 1324-1330.
- [141] Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3437-3440.
- [142] Miyaura, N.; Suzuki, A. Stereoselective synthesis of arylated (*E*)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.
- [143] Su, D.-S.; Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Sorensen, E.J.; Danishefsky, S.J.; Zheng, Y.-H.; Chou, T.-C.; He, L.; Horwitz, S.B. Totalsynthese von (-)-Epothilon B: eine Erweiterung der Suzuki-Kupplung und Erkenntnisse über Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Epothilone. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 775-777.
- [144] Guillier, F.; Nivoliers, F.; Cochenec, C.; Godard, A.; Marsais, F.; Quéguiner, G. Synthesis of 4,5-disubstituted benzo[*c*][2,7]naphthyridines by combined metalation-palladium-catalyzed cross-coupling strategies. Preparation of 8H-pyrido[4,3,2-*mn*]acridone as a model of cystodytin alkaloids. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4421-4436.
- [145] Godard, A.; Rocca, P.; Pomel, V.; Thomas-dit-Dumont, L.; Rovera, J.C.; Thaburet, J.F.; Marsais, F.; Quéguiner, G. Metallation in connection with cross-coupling reactions. Coupling of hindered aryls for the synthesis of 4-phenylpyridines as part of *Streptonigrin* and *Lavendamycin* analogues. *J. Organometallic Chem.* **1996**, *517*, 25-36.

- [146] Parrot, I.; Rival, Y.; Wermuth, C.G. Synthesis of substituted 3-amino-6-arylpyridazines *via* Suzuki reaction. *Synthesis* **1999**, 7, 1163-1168.
- [147] Suzuki, A. Organoboron compounds in new synthetic reactions. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1749-1758.
- [148] Crich, D.; Sun, S. A practical method for the removal of organotin residues from reaction mixtures. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7200-7201.
- [149] Shapiro, G.; Gomez-Lor, B. Carboxylate protection for the synthesis of 4,5-disubstituted 1-methylimidazoles. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5524-5526.
- [150] Wolfe, J.P.; Singer, R.A.; Yang, B.H.; Buchwald, S.L. Highly active palladium catalysts for Suzuki coupling reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550-9561.
- [151] Guery, S.; Parrot, I.; Rival, Y.; Wermuth, C.G. Efficient one-step synthesis of 3-amino-6-arylpyridazines. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2115-2117.
- [152] Mitchell, M.B.; Wallbank, P.J. Coupling of heteroaryl chlorides with arylboronic acids in the presence of [1,4-bis-(diphenylphosphine)butane]palladium(II) dichloride. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2273-2276.
- [153] Cocuzza, A.J.; Chidester, D.R.; Culp, S.; Fitzgerald, L.; Gilligan, P. Use of the Suzuki reaction for the synthesis of aryl-substituted heterocycles as corticotropin-releasing hormone (CRH) antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1063-1066.
- [154] Chapoulaud, V.G.; Audoux, J.; Plé, N.; Turck, A.; Quéguiner, G. Synthesis of 4-(2-diphenylphosphino-1-naphthyl)-2-phenylquinazoline; a potential P-N chelating ligand for asymmetric catalysis. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9005-9007.
- [155] Thompson, W.J.; Jones, J.H.; Lyle, P.A.; Thies, J.E. An efficient synthesis of arylpyrazines and bipyridines. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2052-2055.
- [156] Zim, D.; Monteiro, A.L.; Dupont, J. PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub> and Pd(OAc)<sub>2</sub>: simple and efficient catalyst precursors for the Suzuki cross-coupling reaction. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8199-8202.
- [157] Gröger, H. Moderne Methoden der Suzuki-Kreuzkupplung: Die langerwarteten universellen Synthesevarianten mit Arylchloriden. *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 334-339.
- [158] Wolfe, J.P.; Buchwald, S.L. Ein hochaktiver Katalysator für Aminierung und Suzuki-Kupplung von Arylchloriden bei Raumtemperatur. *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2570-2573.

- [159] Littke, A.F.; Dai, C.; Fu, G.C. Versatile catalysts for the Suzuki cross-coupling of arylboronic acids with aryl and vinyl halides and triflates under mild conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.
- [160] Giovannini, R.; Stüdemann, T.; Dussin, G.; Knochel, P. Eine effiziente Nickel-katalysierte Kreuzkupplung zwischen C-sp<sup>3</sup>-Zentren. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2512-2515.
- [161] Enguehard, C.; Renou, J.L.; Collot, V.; Hervet, M.; Rault, S.; Gueiffier, A. Reactivity of 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines using a Suzuki-type cross-coupling reaction. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6572-6575.
- [162] Beletskaya, I.P.; Bessmertnykh, A.G.; Guillard, R. Halo-substituted aminobenzenes prepared by Pd-catalyzed amination. *Synlett* **1999**, 1459-1461.
- [163] de Riccardis, F.; Bonala, R.R.; Johnson, F. A general method for the synthesis of the N<sup>2</sup>- and N<sup>6</sup>-carcinogenic amine adducts of 2'-deoxyguanosine and 2'-deoxyadenosine. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10453-10460.
- [164] Mederski, W.W.K.R.; Lefort, M.; Germann, M.; Kux, D. *N*-Aryl heterocycles via coupling reactions with arylboronic acids. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12757-12770.
- [165] Hird, M.; Seed, A.J.; Toyne, K.J. Novel and unexpected deamination during the palladium-catalysed cross-coupling of haloanilines and arylboronic acids. *Synlett* **1999**, *4*, 438-440.
- [166] Cho, C.S.; Uemura, S. Palladium-catalyzed cross-coupling of aryl and alkenyl boronic acids with alkenes via oxidative addition of a carbon-boron bond to palladium(0). *J. Organometallic Chem.* **1994**, *465*, 85-92.
- [167] Carrera, G.M.; Sheppard, G.S. Synthesis of 6- and 7-Arylindoles via palladium-catalyzed cross-coupling of 6- and 7-bromoindole with arylboronic acids. *Synlett* **1994**, 93-94.
- [168] Collins, I.; Castro, J.L. A convenient synthesis of highly substituted 2-pyridones. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4069-4072.
- [169] Pinto, D.J.P.; Batt, D.G.; Pitts, W.J.; Petraitis, J.J.; Orwat, M.J.; Wang, S.; Jetter, J.W.; Sherk, S.R.; Houghton, G.C.; Copeland, R.A.; Covington, M.B.; Trzaskos, J.M.; Magolda, R.L. Terphenyl cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: optimization of the central ring and *o*-biphenyl analogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 919-924.
- [170] Hoye, T.R.; Chen, M.; Mi, L.; Priest, O.P. Total synthesis of michellamines A-C: important anti-HIV agents. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8747-8750.

- [171] Agostini, O.; Bonacchi, G.; Coppini, G.; Marco, G.D.; Paoli, P.; Toja, E. Antiallergic drugs – antiasthmatics – antitussives – bronchodilators – bronchosecretagogues – mucolytics. Synthesis and analytical profile of the new potent antibronchospastic agent 7-[(2,2-dimethyl)propyl]-1-methyl xanthine. *Arzneim. Forsch. / Drug Res.* **1995**, *45*, 685-688.
- [172] Shinohara, T.; Takeda, A.; Toda, J.; Kohno, M.; Sano, T. A Synthesis of some trimethoxylated 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines alkaloids via Pummerer reaction of *N*-trimethoxybenzyl-*N*-[2-(phenylsulfinyl)ethyl]formamides. *Heterocycles* **1999**, *51*, 119-129.
- [173] Snieckus, V. Directed *ortho* metalation. Tertiary amide and *O*-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
- [174] MacNeil, S.L.; FAMILONI, O.B.; Snieckus, V. Selective *ortho* and benzylic functionalization of secondary and tertiary *p*-tolylsulfonamides. *Ips*-bromo desilylation and Suzuki cross-coupling reactions. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3662-3670.
- [175] Merlic, C.A.; McInnes, D.M.; You, Y. Synthesis of indolocarbazoles via annulations of chromium carbene complexes. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6787-6790.
- [176] Green, L.; Chauder, B.; Snieckus, V. The directed *ortho* metalation – cross-coupling symbiosis in heteroaromatic synthesis. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 1453-1468.
- [177] Vanotti, E.; Bani, M.; Favara, D.; Gobetti, M.; Lombroso, M.; Magnetti, S.; Olgiati, V.; Palladino, M.; Tonon, G.C. 8-Substituted purine derivatives: a new class of lipid-lowering agents. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 287-294.
- [178] Winkle, M.R.; Ronald, R.C. Regioselective metalation reactions of some substituted (methoxymethoxy)arenes. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101-2108.
- [179] Xu, Y.-C.; Schaus, J.M.; Walker, C.; Krushinski, J.; Adham, N.; Zgombick, J.M.; Liang, S.X.; Kohlman, D.T.; Audia, J.E. *N*-Methyl-5-*tert*-butyltryptamine: a novel, highly potent 5-HT<sub>1D</sub> receptor agonist. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 526-531.
- [180] Malatesta, L.; Angoletta, M. Palladium(0) compounds. Part II. Compounds with triarylphosphines, triaryl phosphites, and triarylsarsines. *J. Chem. Soc.* **1957**, 1186-1188.
- [181] Zang, T.Y.; Allen, M.J. An easily prepared, air and moisture stable, resin-bound palladium catalyst for Suzuki cross-coupling reactions. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5813-5816.
- [182] Beconsall, J.K.; Job, B.E.; O'Brien, S. Proton magnetic resonance and mass spectra of some isoleptic transition-metal *p*-allyl complexes. *J. Chem. Soc. (A)* **1967**, 423-430.

- [183] Jang, S.-B. Polymer-bound palladium-catalyzed cross-coupling of organoboron compounds with organic halides and organic triflates. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1793-1796.
- [184] Wellmar, U.; Hörnfeldt, A.-B.; Gronowitz, S. Syntheses of various 5-(3'-substituted phenyl)uracils. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 409-414.
- [185] Havelková, M.; Dvůrák, D.; Hocek, M. The Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of 2-, 6- or 8-halopurines with boronic acids leading to 2-, 6- or 8-aryl- and -alkenylpurine derivatives. *Synthesis* **2001**, *11*, 1704-1710.
- [186] Hocek, M.; Holý, A.; Dvůráková, H. Cytostatic 6-aryluracil nucleosides IV. Synthesis of 2-substituted 6-phenylpurine ribonucleosides. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **2002**, *67*, 325-335.
- [187] Hocek, M.; Holý, A.; Votruba, I.; Dvůráková, H. Synthesis and cytostatic activity of substituted 6-phenylpurine bases and nucleosides: application of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of 6-chloropurine derivatives with phenylboronic acids. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1817-1825.
- [188] Collot, V.; Dallemagne, P.; Bovy, P.R.; Rault, S. Suzuki-type cross-coupling reaction of 3-iodoindazoles with aryl boronic acids: a general and flexible route to 3-aryl-indazoles. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6917-6922.
- [189] Schinazi, R.F.; Prusoff, W.H. Synthesis and properties of boron and silicon substituted uracil or 2'-deoxyuridine. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *50*, 4981-4984.
- [190] Demeter, A.; Timári, G.; Kotschy, A.; Bérces, T. The influence of aryl substitution on the photophysics of 1-aryl-fluorenones. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5219-5222.
- [191] Hayakawa, H.; Haraguchi, K.; Tanaka, H.; Miyasaka, T. Direct C-8 lithiation of naturally-occurring purine nucleosides. A simple method for the synthesis of 8-carbon-substituted purine nucleosides. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 72-79.
- [192] Brown, H.C.; Cole, T.E. Organoboranes. 31. A simple preparation of boronic esters from organolithium reagents and selected trialkoxyboranes. *Organometallics* **1983**, *2*, 1316-1319.
- [193] Iddon, B.; Petersen, A.K.; Becher, J.; Christensen, N.J. Azoles. Part 11. Synthesis of imidazole-2 (and 5)-carbaldehydes and derivatives of imidazo[1,2-*b*]isoquinoline; transmetalation of imidazol-5-yl lithium compounds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, 1475-1481.

- [194] Gaare, K.; Repstad, T.; Benneche, T.; Undheim, K. Preparation of 5-(pyrrolylcarbonyl)-and 5-(imidazolylcarbonyl)-pyrimidines. *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 57-62.
- [195] Baston, E.; Hartmann, R.W. *N*-Substituted 4-(5-Indolyl)benzoic acids. Synthesis and evaluation of steroid 5 $\alpha$ -reductase type I and II inhibitory activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1601-1606.
- [196] Letsinger, R.L.; Skoog, I.H. The preparation and some properties of 2-methyl-1-propene-1-boronic acid. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 895-897.
- [197] Zhdankin, V.V.; Persichini, P.J.; Zhang, L.; Fix, S.; Kiprof, P. Synthesis and structure of benzoboroxoles: novel organoboron heterocycles. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6705-6708.
- [198] Hobbs, P.D.; Upender, V.; Liu, J.; Pollart, D.J.; Thomas, D.W.; Dawson, M.I. The first stereospecific synthesis of michellamine B. *Chem. Commun.* **1996**, 923-924.
- [199] Bean, F.R.; Johnson, J.R. Derivatives of phenylboric acid, their preparation and action upon bacteria. II. Hydroxyphenylboric acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4415-4425.
- [200] Brown, H.C.; Gupta, S.K. Hydroboration. XXXIX. 1,3,2-Benzodioxaborole (catecholborane) as a new hydroboration reagent for alkenes and alkynes. A general synthesis of alkane- and alkeneboronic acids and esters *via* hydroboration. Directive effects in the hydroboration of alkenes and alkynes with catecholborane. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249-5255.
- [201] Brown, H.C.; Gupta, S.K. A simple general synthesis of monoalkylboranes and their applicability for the preparation of mixed organoboranes *via* hydroboration. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4062-4063.
- [202] Brown, H.C.; Negishi, E.-ichi; Katz, J.-J. Remarkably facile and selective dehydroboration of tetramethylethylene from hexylmonoalkylboranes under the influence of triethylamine. A novel, convenient synthesis of monoalkylboranes as triethylaminates. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5893-5894.
- [203] Falck, J.R.; Bondlela, M.; Ye, J.; Cho, S.-D. A preparation of benzylic and allylic boronates: cross-coupling of aryl- and alkenylstannanes with bromomethylboronates. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5647-5650.
- [204] Soundararajan, R.; Li, G.; Brown, H.C. Homologation of representative boronic esters using *in situ* generated (halomethyl)lithiums: a comparative study. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8957-8960.



- [205] Brown, H.C.; Gupta, S.K. Catecholborane (1,3,2-benzodioxaborole) as a new, general monohydroboration reagent for alkynes. A convenient synthesis of alkeneboronic esters and acids from alkynes *via* hydroboration. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4370-4371.
- [206] Wiersig, J.R.; Waespe-Sarcevic, N.; Djerassi, C. Stereospecific synthesis of the side chain of the steroidal plant sex hormone oogeniol. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3374-33.
- [207] Liao, Y.; Böttcher, H.; Harting, J.; Greiner, H.; van Amsterdam, C.; Cremers, T.; Sundell, S.; März, J.; Rautenberg, W.; Wikström, H. New selective and potent 5-HT<sub>1B/1D</sub> antagonists: chemistry and pharmacological evaluation of *N*-piperazinylphenyl biphenylcarboxamides and biphenylsulfonamides. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 517-525.
- [208] Brown, H.C.; Bhat, N.G.; Srebnik, M. A simple, general synthesis of 1-alkynyldiisopropoxyboranes. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2631-2634.
- [209] Suzuki, A. New synthetic transformations via organoboron compounds. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213-222.
- [210] Siebert, W.; Full, R.; Renk, T.; Ospici, A. Redox-Untersuchungen an Jodboranen. XVI. Aufbau von Bor-Kohlenstoff-Verbindungen: 1,2,5-Thiadiborolen, Cyan- und Phenyläthynylborane. *Z. anorg. allg. Chem.* **1975**, *418*, 273-278.
- [211] Meyers, A.I.; Tavares, F.X. Oxidation of oxazolines and thiazolines to oxazoles and thiazoles. Application of the Kharasch-Sosnovsky reaction. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8207-8215.
- [212] Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. 4-Dialkylaminopyridine als hochwirksame Acylierungskatalysatoren. *Angew. Chemie* **1978**, *90*, 602-615.
- [213] Haslam, E. Recent developments in methods for the esterification and protection of the carboxyl group. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2409-2433.
- [214] Rich, D.H.; Bernatowicz, M.S. Synthesis of analogues of the carboxyl protease inhibitor pepstatin. Effect of structure in subsite P<sub>3</sub> on inhibition of Pepsin. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 791-795.
- [215] Chen, F.M.F.; Kuroda, K.; Benoiton, N.L. A simple preparation of symmetrical anhydrides of *N*-alkyloxycarbonylamino acids. *Synthesis* **1978**, 928-929.
- [216] Vowinkel, E. Darstellung von Carbonsäureestern mittels *O*-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoffe. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 16-22.
- [217] Balcom, B.J.; Petersen, N.O. Solvent dependence of carboxylic acid condensations with dicyclohexylcarbodiimide. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1922-1927.

- [218] Benoiton, N.L.; Chen, F.M.F. Reaction of *N*-*t*-Butoxycarbonylamino acid anhydrides with tertiary amines and carbodiimides. New precursors for 2-*t*-Butoxyoxazol-5(4*H*)-one and *N*-acylureas. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1225-1227.
- [219] a) Ito, Y.; Borecka, B.; Trotter, J.; Scheffer, J.R. Control of solid-state photodimerization of *trans*-cinnamic acid by double salt formation with diamines. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6083-6086. b) Ito, Y.; Borecka, B.; Olovsson, G.; Trotter, J.; Scheffer, J.R. Control of the solid-state photodimerization of some derivatives and analogs of *trans*-cinnamic acid by ethylenediamine. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6087-6090. c) Ito, Y.; Olovsson, B. Use of linker for preparation of missing solid-state photoproducts: head-to-head photodimerization of anthracene-9-propionic acid in its crystalline double salt with cyclohexane-1,2-diamine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 127-133.
- [220] Williams, J.L.R. Photodimerization of 2-Styrylpyridine. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1839-1840.
- [221] Perkampus, H.H.; Bluhm, T. Zur Photochemie der Styryldiazine – Darstellung der Edukte und Produkte. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 2099-2110.
- [222] Ben-Efraim, D.A.; Green, D.S. The use of mid-points or average *NMR* chemical shifts in stereochemical assignments. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2357-2364.
- [223] Kaupp, G.; Frey, H.; Behmann, G. Photoreaktionen im Kristall mit Ethenen: Selektivitäten und gezielte Kristallgestaltung. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 2135-2145.
- [224] Williams, J.L.R.; Webster, S.K.; van Allan, J.A. *cis* and *trans* Isomers of 2-styrylpyridine. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4893-4895.
- [225] Banu, H.S.; Lalitha, A.; Pitchumani, K.; Srinivasan, C. Modification of photochemical reactivity of *trans*-2-styrylpyridine: effect of cyclodextrin complexation. *Chem. Commun.* **1999**, 607-608.
- [226] Qurishi, R. Kapillarelektrophorese: Qualitative und quantitative kapillarelektrophoretische Untersuchungen von Nukleosiden, Nukleotiden und deren Derivaten-Methodenentwicklung und Validierung. Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn **2002**.
- [227] Ph. Eur. – Nachtrag 2001
- [228] Roush, W.R.; Walts, A.E.; Hoong, L.K. Diastereo- and enantioselective aldehyde addition reactions of 2-allyl-1,3,2-dioxaborolane-4,5-dicarboxylic esters, a useful class of tartrate ester modified allylboronates. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190.

- [229] Sprühreagenzien Reagenzien Merck, Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papier-Chromatographie. E. Merck, Darmstadt 1970. S. 76, Nr. 233.
- [230] a) Biltz, H.; Beck, A. 3. Alkylierungen in der Xanthinreihe. *J. Prakt. Chemie* **1928**, 118, 198-221; b) Fischer, E. Ueber Caffein, Theobromin, Xanthin und Guanin. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 253-275.
- [231] Serchi, G.; Sancio, L.; Bichi, G. Ricerche sulle xantine – Nota I – Benzil derivati della 1,3-dimetil-xantina. *Il Farmaco Ed. Sci.* **1955**, 10, 733-737.
- [232] Lister, J.H. Purine studies. XXI. Benzyl group translocations in 9-benzylxanthine derivatives. *Aust. J. Chem.* **1979**, 32, 387-397.
- [233] a) Fischer, E.; Ach, L. Synthese des Caffeins. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 3135-3143. b) Sono, M.; Toyoda, N.; Shimizu, K.; Noda, E.; Shizuri, Y.; Tori, M. Functionalization including fluorination of nitrogen-containing compounds using electrochemical oxidation. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1141-1145.
- [234] Mosselhi, M.A.N.; Abbass, I.M. Synthesis and properties of 8-nitro-7-alkylated theophylline derivatives. *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem* **1993**, 41, 179-186.
- [235] Damiens, R.; Delaby, R. Sur quelques propriétés de la chloro-8 théophylline et de ses dérivés. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1955**, 888-895.
- [236] [http://www.optimachem.com/boronic\\_acids.htm#O-Z](http://www.optimachem.com/boronic_acids.htm#O-Z)
- [237] Bowie, R.A.; Musgrave, O.C. Organoboron compounds. Part VI. Photochemical reactions of aryl and alkyl halides with boron halides. *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 566-571.
- [238] Todd, M.H.; Balasubramanian, S.; Abell, C. Studies on the synthesis, characterisation and reactivity of aromatic diboronic acids. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6781-6781.
- [239] <http://chemfinder.cambridgesoft.com/>
- [240] Early, T.R.; Gordon, R.S.; Carroll, M.A.; Holmes, A.B.; Shute, R.E.; McConvey, I.F. Palladium-catalysed cross-coupling reactions in supercritical carbon dioxide. *Chem. Commun.* **2001**, 19, 1966-1967.
- [241] Wawzonek, S. Reaction of 4,5-diamino-1,3-dimethyluracil with diketones. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 310-313.
- [242] Traube, W.; Nithack, W. Ueber die Einwirkung von Aldehyden auf Orthodiamine der Pyrimidinreihe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 227-235.
- [243] Pfeleiderer, W.; Blank, H.-U. Eine neue Pteridinsynthese. *Angew. Chem.* **1968**, 80, 534-535.

- [244] Hager, G.P.; Krantz Jr., J.C.; Harmon, J.B.; Burgison, R.M. Theophyllin derivatives. II. 8-Aralkyltheophyllines and related compounds. *J. Am. Pharm. Assoc. (sci. ed.)*, **1954**, *43*, 152-155.
- [245] d. Araujo, A.D.; Bacher, E.; Demnitz, F.W.J.; Santos, D.A. A mild method for the preparation of 8-substituted xanthines from 5,6-diaminouracils. *Heterocycles* **1999**, *51*, 29-36.
- [246] Kaupp, G.; Ringer, E. Multifunktionelle Photoaddition von Stilben an Coffeinderivate und Benzothiazole. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1525-1539.

## 8. Publikationsverzeichnis

### A. Artikel

- K. Vollmann, C.E. Müller, Synthesis of 8-substituted xanthine derivatives by Suzuki cross-coupling reaction, *Heterocycles* **2002**, 57, 871-879.

### B. Poster

- K. Vollmann, C.E. Müller, Convenient new synthesis of 8-substituted xanthine derivatives by Suzuki cross-coupling reaction, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, 334, Suppl. 2, 50.

## 9. Danksagung

Ich danke allen Mitarbeitern des Pharmazeutischen Instituts Poppelsdorf für die freundliche Zusammenarbeit.

Namentlich möchte ich noch erwähnen und mich bedanken bei: Ilona Knoblauch, Frau M. Kepe, Frau S. Schulz, Herrn M. Fischer, Herrn H. Passgang sowie Frau C. Sondag, Frau K. Peters-Pflaumbaum und Herrn G. Eckhardt für die durchgeführten Routinemessungen; Herrn M. Neugebauer danke ich für die freundliche Schenkung seines neuaufgelegten E-Chemie-Buches; bei Frau Degen für ihre anfängliche Unterstützung im Labor, sowie für mitgebrachten Kuchen und die Tageszeitung; meinem „Vorgänger“ Roland Sauer danke ich für seine Tipps und Erklärungen zur Nachsynthese von MSX-2; Ulrike Reith danke ich für die Gelegenheit mit ihr zusammenzuwohnen; Dank an Elizabet Inkmann für die Praktikumseinführung und ihre Manuskripte, Marcus Hubert für die anfängliche Mitbetreuung und Hilfe in der Elektrochemie und bei Britta Schumacher, Markus Pietsch, Reik Löser und Jamshed Iqbal für die Unterstützung und Ablösung im Praktikum. Dank an Wolfgang Bosse für die Reparaturen der Elektrochemie Geräte; für das Kopieren von Literatur in Köln möchte ich mich bei Luo, die ständig über mich lachte, sobald ich nur zwei Buchstaben gesagt habe, und bei Meryem bedanken; Dank an Steffi für die ruhigen HPLC-Abenden mit Go-Begleitung; bei Jörg bedanke ich mich ganz besonders für seine durchbrechende Pionierarbeit bei der Entdeckung, dass MSX-2 durch Lichtbestrahlung aus dem Labor ins Nirwana verschwindet und von dort nicht mehr zurückkehren will; und dafür, dass er mir seine Lieblingsstelle aus der Lieblingsarie seiner Lieblingsoper vorgesungen hat, Dank an Joe für die Einweihung in Geheimpläne über das Molekül mit Molekülschuhen, das man hinstellen kann; Dank an Ralf Mayer für die Einführung am Palorimeter und das Aushelfen in meiner Not mit Küvetten und Sicherheitsseminar-Folien; Dank an Sven Freudenthal und Markus Hubert für das Beheben von Computer-Problemen; vielen Dank an meine Lieblingsstudenten, die mir den Mut gaben als Karla V. Altenpflegerin zu werden, für die Gründung unseres Hofgarten-Fußballvereins und die Einladungen auf ihre Partys; bei Ramat bedanke ich mich für die Zusammenarbeit und die Aufnahme der CE-Spektren, besonders für seine freundschaftlich vertrauensvolle Hilfe für meinen Berufsstart; bei Andrea Herzog für den Herbst-Fotospaziergang am Rhein ohne zu fotografieren, bei Astrid Maass für die Entdeckung des archäologischen Museums um die Ecke und die Besuche im Botanischen Garten, v.a. aber über die anspruchsvollen Unterhaltungen über die „Chemie, die sich hinter der Bühne abspielt“;

Ganz besonders herzlich bedanke ich mich bei meinen Lieblingslaborfreundinnen Lenka Muñoz und Meryem Köse für das lauteste und bunteste Labor im Institut. Noch nie war mein Arbeitstag so farb- und schallintensiv als nach Einzug dieser „Amazonen“ in meinen „Denkraum“. Hier entstanden für meine gesamte Zukunft unvergesslich die schönen Erinnerungen an die Öko-Nussecken-Kaffeerunde mit schier homöopathisch dünnem Kaffee (Cristina Tilotta: „mit diesem Kaffee stimmt etwas nicht, oder?“) und unsere limitierte und lizenzierte Fotoarbeit; ein spezieller Dank an Lenka, für ihr vorausschauendes, sorgendes Miffühlen und dass sie mich hat promovieren lassen, obwohl ich mindestens zwei ihrer vielen Fragen nach Siedepunkten verschiedenster bis ungewöhnlichster Lösemittel nicht auswendig wusste; und an Marry-Anne (türkisch: Meryem) für die Hilfe bei *Prism*, aber viel mehr für ihre aufrichtige, offene Art und ihre einnehmende Freundlichkeit, von der ich mich gerne habe einnehmen lassen. Dank an beide, obwohl man natürlich nie zwei Frauen in ein- und demselben Satz loben darf, für ihre meine Seele umarmende Ehrlichkeit. Ich habe mich immer sehr gefreut, beide in meinem „Denkraum“ anzutreffen.