

SYNTHESE UND STRUKTUR-WIRKUNGSBEZIEHUNGEN
NEUER 2-PHENYLPURINE UND STRUKTURANALOGER
VERBINDUNGEN ALS ADENOSINREZEPTOR-ANTAGONISTEN

DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Alexander Andreas Bauer

aus Kattowitz

Bonn 2004

Wer sich in der Diskussion auf eine Autorität beruft, gebraucht nicht den Verstand, sondern sein Gedächtnis.

(Leonardo da Vinci)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Purine und Pyrimidine als Bausteine des Lebens	1
1.1.1	Antimetaboliten in der Therapie von Tumoren	5
1.1.2	Antimetaboliten in der Therapie von Viruserkrankungen	10
1.2	Über Purin- und Pyrimidinrezeptoren	16
2	Ziel der Arbeit	21
3	Synthesen	25
3.1	Klassische Synthese von Purinen und Xanthinen	25
3.2	Einführung des N7-Substituenten	29
3.2.1	Literaturbekannte Synthesen	29
3.2.2	Eigene Versuche	31
3.3	Synthese von 6-substituierten 2-Phenylpyrimidinonen	32
3.3.1	Literatursynthesen	32
3.3.2	Darstellung der substituierten 6-Amino-2-phenylpyrimidinone	34
3.4	Darstellung von 5,6-Diaminopyrimidin-4-onen	41
3.4.1	Nitrosierung	41
3.4.2	Reduktion	43
3.5	Purin-6,8-dione	45
3.5.1	Literatursynthesen	45
3.5.2	Acylierung und Ringschluss	47
3.5.3	Alkylierung von 9-Benzyl-2-phenyl-1 <i>H</i> -purin-6,8-dion	52
3.5.4	Etherspaltung an O ⁶	55
3.6	N-7-monosubstituierte Purin-6,8-dione	56
3.6.1	Literaturbekannte Schutzgruppen-Strategien sowie deren Anwendung auf Purin-6,8-dione	56
3.6.2	Debenzylierung der 9-Benzyl-2-phenylpurin-6,8-dione 119 - 123	58
3.6.3	Zusammenfassung der eigenen Synthesen	60
3.6.4	Alternative Synthese-Ideen	61

3.7	Darstellung von 7,9-Dihydro-2-phenyl-6-propyloxy-7,9-dipropylpurin-8-on (131A)	66
3.8	2,8-Diphenyl-substituierte Purin-6-one	69
3.8.1	Literatursynthesen für 8-Phenylpurine	69
3.8.2	Eigene Synthesen	73
3.9	Oxazolopyrimidine	78
3.9.1	Literatursynthesen.....	78
3.9.2	Eigene Synthesen	80
3.10	Triazolopyrimidine	92
3.10.1	Literatursynthesen.....	92
3.10.2	Eigene Synthesen	95
3.11	Ausblick	99
4	Röntgenkristallstrukturen	101
4.1	Verbindung 116¹⁷⁶	101
4.2	Verbindung 181	102
5	Pharmakologische Testung	105
5.1	Radioligand-Rezeptor-Bindungsstudien an Adenosinrezeptoren	105
5.1.1	Testsysteme.....	105
5.1.2	Ergebnisse der Testung an Adenosinrezeptoren	106
5.1.2.1	2-Phenylpurin-6,8-dione	106
5.1.2.2	1,2,3-Triazolopyrimidine (Tab. 10).....	108
5.1.2.3	2,8-Diphenylpurin-6-one	109
5.1.2.4	N ⁷ -unsubstituierte Oxazolopyrimidine.....	111
5.1.2.5	N ⁷ -substituierte Oxazolopyrimidine.....	113
5.2	In-vivo-/Ex-vivo-Studien an Tiermodellen	116
5.2.1	Testsysteme.....	117
5.2.1.1	ZNS-Aktivität und Auswirkungen auf das Verhalten	117
5.2.1.2	Mydriatische oder miotische Effekte	118
5.2.1.3	Antinociceptive Effekte	118
5.2.1.4	Cardiovaskuläre Aktivität.....	118
5.2.2	Ergebnisse der Prüfungen	120
5.2.2.1	ZNS-Aktivität und Auswirkungen auf das Verhalten	121

5.2.2.2	Mydriatische oder miotische Effekte	124
5.2.2.3	Antinociceptive Effekte	124
5.2.2.4	Cardiovaskuläre Aktivität	124
6	Zusammenfassung	127
7	Experimenteller Teil.....	131
7.1	Allgemeine Anmerkungen zu Material und Methoden.....	131
7.2	Synthesen	133
7.2.1	4-Hydroxy-2-phenylpyrimidin-6-on (70) ¹⁹⁶	133
7.2.2	4,6-Dichlor-2-phenylpyrimidin (71) ¹⁹⁶	134
7.2.3	6-Chlor-2-phenyl-3 <i>H</i> -pyrimidin-4-on (72) ¹⁹⁷	135
7.2.4	6-Benzylamino-2-phenyl-3 <i>H</i> -pyrimidin-4-on (78) ¹⁹⁸	136
7.2.5	6-Benzylamino-5-nitroso-2-phenyl-3 <i>H</i> -pyrimidin-4-on (83) ¹²¹	137
7.2.6	N-(6-Benzylamino-1,6-dihydro-4-oxo-2-phenyl-5-pyrimidinyl)carbaminsäure- ethylester (102) ¹⁹⁹	138
7.2.7	9-Benzyl-2-phenyl-1 <i>H</i> -purin-6,8-dion (98) ¹⁹⁹	140
7.2.8	9-Benzyl-7,9-dihydro-6-methoxy-7-methyl-2-phenyl-8 <i>H</i> -purin-8-on (115)	141
7.2.9	9-Benzyl-7,9-dihydro-6-ethoxy-7-ethyl-2-phenyl-8 <i>H</i> -purin-8-on (116)	142
7.2.10	9-Benzyl-7,9-dihydro-2-phenyl-6-propyloxy-7-propyl-8 <i>H</i> -purin-8-on (117)	143
7.2.11	9-Benzyl-7,9-dihydro-6-butoxy-7-butyl-2-phenyl-8 <i>H</i> -purin-8-on (118)	145
7.2.12	9-Benzyl-7,9-dihydro-7-methyl-2-phenyl-1 <i>H</i> -purin-6,8-dion (119)	147
7.2.13	9-Benzyl-7,9-dihydro-7-ethyl-2-phenyl-1 <i>H</i> -purin-6,8-dion (120)	148
7.2.14	9-Benzyl-7,9-dihydro-2-phenyl-7-propyl-1 <i>H</i> -purin-6,8-dion (121)	149
7.2.15	9-Benzyl-7-butyl-7,9-dihydro-2-phenyl-1 <i>H</i> -purin-6,8-dion (122)	150
7.2.16	7,9-Dihydro-7-methyl-2-phenyl-1 <i>H</i> -purin-6,8-dion (111)	151
7.2.17	7-Ethyl-7,9-dihydro-2-phenyl-1 <i>H</i> -purin-6,8-dion (112)	153
7.2.18	7,9-Dihydro-2-phenyl-7-propyl-1 <i>H</i> -purin-6,8-dion (113) ¹⁹⁹	155
7.2.19	7-Butyl-7,9-dihydro-2-phenyl-1 <i>H</i> -purin-6,8-dion (114)	157
7.2.20	7,9-Dibenzyl-6-benzyloxy-2-phenyl-7,9-dihydro-purin-8-on (104)	159
7.2.21	7,9-Dibenzyl-7,9-dihydro-2-phenyl-1 <i>H</i> -purin-6,8-dion (123)	161
7.2.22	6-Amino-2-phenyl-3 <i>H</i> -pyrimidin-4-on (64)	162
7.2.23	6-Amino-5-nitroso-2-phenyl-3 <i>H</i> -pyrimidin-4-on (82) ¹²²	163
7.2.24	5,6-Diamino-2-phenyl-3 <i>H</i> -pyrimidin-6-on (88) ²⁰¹	165
7.2.25	8-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1,7-dihydropurin-6-on (160)	166
7.2.26	8-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1,7-dihydropurin-6-on (161)	168

7.2.27	8-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1,7-dihydropurin-6-on (163)	169
7.2.28	2-(4-Methoxyphenyl)-5-phenyloxazolo[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-7-ylamin (179)	171
7.2.29	2,5-Diphenyl-oxazolo[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-7-ylamin (181)	173
7.2.30	2-Furan-2-yl-5-phenyl-oxazolo-[5,4- <i>d</i>]-pyrimidin-7-ylamin (214)	175
7.2.31	2-(4-Chlorphenyl)-5-phenyloxazolo[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-7-ylamin (216)	177
7.2.32	(4-Amino-6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yl)-carbaminsäureethylester (101) ¹⁹⁹	178
7.2.33	7,9-Dihydro-2-phenyl-1 <i>H</i> -purin-6,8-dion (42)	179
7.2.34	7,9-Dihydro-2-phenyl-6-propoxy-7,9-dipropylpurin-8-on (131A) ¹⁹⁹	180
7.2.35	5-Phenyl-1,6-dihydro-[1,2,3]triazolo[4,5- <i>d</i>]pyrimidin-7-on (210)	183
7.2.36	Propylsubstituierte Triazolopyrimidinone.....	184
7.2.37	2-Phenyl-1,7-dihydropurin-6-on (136)	186
7.2.38	O ⁶ ,N ⁷ /N ⁹ -dimethylierte 2-phenyl-7 <i>H</i> -purine	187
7.2.39	2-Phenyl-6-propoxy-pyrimidin-4-ylamin (68)	189
7.2.40	2-Phenyl-6-propyloxy-3 <i>H</i> -pyrimidin-4-on (69)	190
7.2.41	5-Brom-2-phenyl-6-propyloxy-3 <i>H</i> -pyrimidin-4-on (61)	191
7.2.42	1-(2-Cyano-acetyl)-3-propylharnstoff (213) ²⁰⁶	192
7.2.43	6-Amino-1-propyl-1 <i>H</i> -pyrimidin-2,4-dion (223) ¹¹⁰	193
7.2.44	6-Phenethylamino-2-phenyl-3 <i>H</i> -pyrimidin-4-on (79)	194
7.2.45	6-Methylamino-2-phenyl-3 <i>H</i> -pyrimidin-4-on (76)	195
7.2.46	2-Phenyl-6-(1-phenylethylamino)-3 <i>H</i> -pyrimidin-4-on (80)	196
7.2.47	2-Phenyl-6-propylamino-3 <i>H</i> -pyrimidin-4-on (77) ²⁰⁷	197
7.2.48	6-(2-Methyl-2-phenylethylamino)-2-phenyl-3 <i>H</i> -pyrimidin-4-on (81)	198
7.2.49	Benzyl-(2,5-diphenyloxazolo[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-amin (219)	202
7.2.50	9-Benzyl-2,8-diphenyl-1,9-dihydropurin-6-on (180)	204
7.2.51	(2,5-Diphenyl-oxazolo[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-methylamin (217)	205
7.2.52	(2,5-Diphenyloxazolo[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-(1-phenylethyl)-amin (220)	207
7.2.53	(2,5-Diphenyloxazolo[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-phenethylamin (221)	208
7.2.54	9-Phenethyl-2,8-diphenyl-1,9-dihydro-purin-6-on (215)	210
7.2.55	(2,5-Diphenyloxazolo[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-propylamin (218)	212
7.2.56	(2,5-Diphenyloxazolo[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-(2-phenylpropyl)-amin (222)	213
7.2.57	2,8-Diphenyl-9-(2-phenylpropyl)-1,9-dihydropurin-6-on (162)	214
7.2.58	N-(2,5-Diphenyloxazolo[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-acetamid (182)	215
7.2.59	N-(2,5-Diphenyloxazolo[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-benzamid (183)	216
7.2.60	1-(2,5-Diphenyloxazolo[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-3-phenylharnstoff (185)	217

7.2.61	1-(2,5-Diphenyloxazolo[5,4- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-3-ethylharnstoff (184)	219
7.3	Pharmakologische Studien an Tiermodellen	220
7.3.1	ZNS-Aktivität und Auswirkungen auf das Verhalten	220
7.3.1.1	Photo-Actometer-Test	220
7.3.1.2	Rota-Rod Experiment	222
7.3.1.3	Pentobarbital-induzierte Schlafdauer	222
7.3.2	Mydriatische oder miotische Effekte	224
7.3.3	Antinociceptive Effekte	225
7.3.4	Cardiovaskuläre Aktivität	226
7.4	Radioligandbindungsstudien an Adenosinrezeptoren	228
7.4.1	Kompetitions-Experimente mit [³ H]CCPA an nativen Ratten-A ₁ -Adenosinrezeptoren ¹⁸⁷	228
7.4.2	Kompetitions-Experimente mit [³ H]MSX-2 an nativen Ratten-A _{2A} -Adenosinrezeptoren ¹⁸⁷	229
7.4.3	Kompetitions-Experimente mit [³ H]PSB-298 an rekombinanten humanen A _{2B} -Adenosinrezeptoren ¹⁸⁷	230
7.4.4	Kompetitions-Experimente mit [³ H]PSB-11 an rekombinanten humanen A ₃ -Adenosinrezeptoren ¹⁸⁷	231
8	Kristallographische Daten von Verbindung 181	235
9	Abkürzungsverzeichnis	243
10	Tabellenverzeichnis	245
11	Literaturverzeichnis	247

1 Einleitung

1.1 Purine und Pyrimidine als Bausteine des Lebens

Als der Schweizer Chemiker Friedrich Miescher in seinem Tübinger Labor gegen Ende des 19. Jahrhunderts eher zufällig eine phosphorhaltige Säure in Forellen aus dem Rhein entdeckte, dürfte er kaum geahnt haben, dass er den Schlüssel zum Leben, die Desoxyribonucleinsäure (DNA), in den Händen hielt.¹ Die Chemiker jener Zeit waren in der Lage, die grundlegenden Bausteine der DNA - Zucker, Phosphat und die heterocyclischen Basen Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T) - aufzuklären, obwohl sie deren Bedeutung nicht verstanden. Die DNA wurde bis zu den 30er Jahren des 20. Jh. als eine Art "Gerüst" für den Aufbau von Proteinen betrachtet,⁶ denen die zentrale Rolle als "Moleküle des Lebens" zugeordnet wurde.

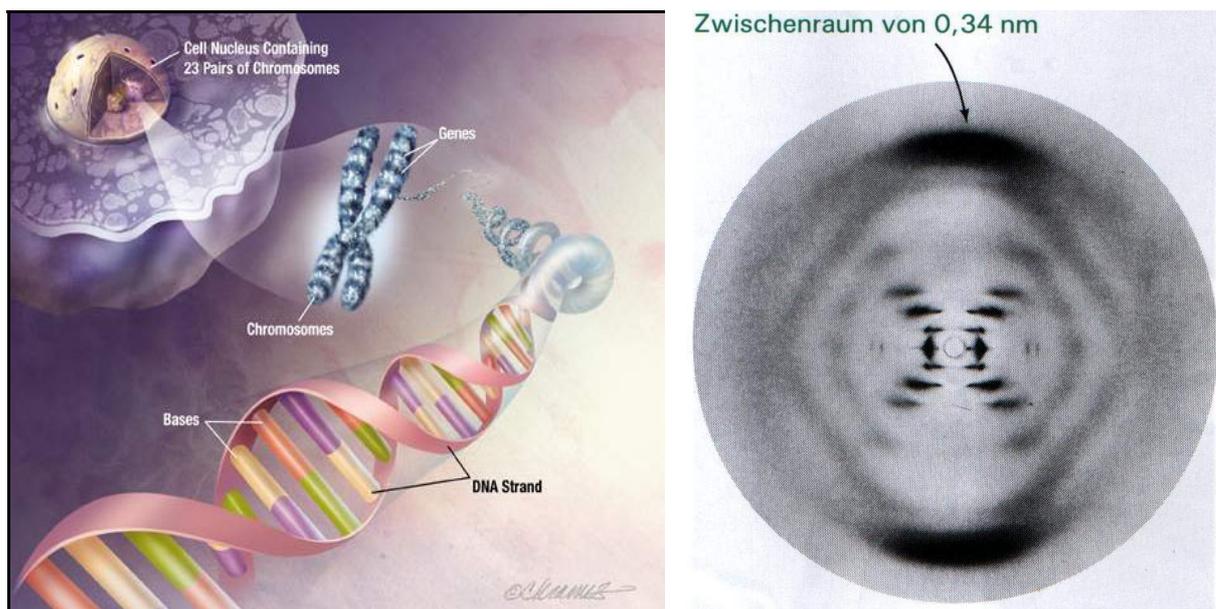


Abb. 1. Links: DNA-Doppelhelix.² Rechts: Röntgenbeugungsbild einer hydratisierten DNA-Faser. Das Kreuz in der Mitte ist charakteristisch für eine helicale Struktur. Die starken Bögen auf dem Meridian rühren von der Stapelung der Basenpaare her, die 0,34 nm voneinander entfernt sind³

Bis Mitte der 30er Jahre stand fest, dass DNA aus Untereinheiten (sog. Nucleotiden), bestehend aus einem Zucker, einem Phosphatrest und einer Base, gebildet wurde. Bis 1944 wusste man, dass die DNA der Speicher für alle Erbinformationen ist, und man war begierig, die Struktur aufzuklären.

Es war bekannt, dass Proteine aus langen Ketten von Aminosäuren bestanden, und die Idee lag

nahe (ein sog. "educated guess"), dass die DNA gleichfalls aus langen Ketten von Nucleotid-Untereinheiten bestand. Eine Gruppe Biochemiker um Alexander Todd in Cambridge zeigte Ende der 40er Jahre, dass die Nucleinsäure tatsächlich durch eine Kette alternierender Zucker und Phosphatreste gebildet wurde und an jeden Zucker eine der Basen geknüpft ist.⁶ Erwin Chargaff stellte 1950 fest, dass das Verhältnis von Adenin zu Thymin und von Guanin zu Cytosin in allen bis dahin untersuchten Spezies bei 1.0 lag,⁴ was im nachhinein ein deutliches Indiz für die spezifische Basenpaarung darstellt. Diese Informationen und die von Maurice Wilkins und Rosalind Franklin Anfang der 50er Jahre in London aufgenommenen Röntgenstrukturbilder⁵ führten James Watson und Francis Crick 1953 zur Aufklärung der Struktur der DNA und 1962 zum Nobelpreis für Medizin.⁶ Die Röntgenstrukturanalyse zeigte, dass eine helicale Struktur vorlag. Watson und Crick folgerten, dass es sich um eine Doppelhelix handelt und die von den Zuckern abstehenden Basen miteinander interagieren und gleichsam die Stufen einer freischwebenden Wendeltreppe bilden⁷ (Abb. 1).

Ein essentielles Element der Struktur der DNA ist die komplementäre Basenpaarung, die auf der Ausbildung von zwei Wasserstoffbrücken zwischen Adenin und Thymin und drei Wasserstoffbrücken zwischen Guanin und Cytosin beruht, und somit bewirkt, dass nur A und T oder C und G hinreichend stabile Komplexe ausbilden können. Das zweite essentielle Element ist die alternierende Verknüpfung der Zuckerreste über die 3'- und 5'-Position mit Phosphatresten, die das Rückgrat der DNA-Helix formen (Abb. 2).

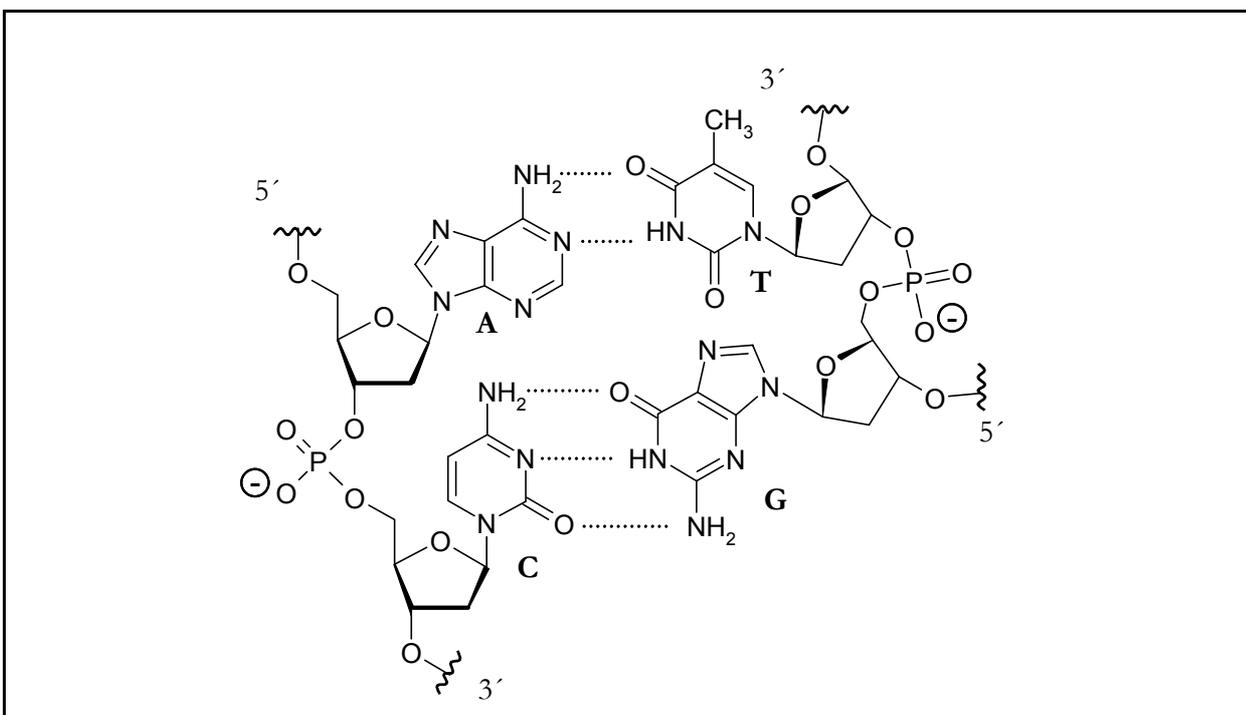


Abb. 2. Komplementäre Basenpaarung und Zucker-Phosphat-Backbone

Die Aufgabe der DNA ist es, als Informationsspeicher die "Baupläne" für alle Proteine, wie z.B. Enzyme, Transportproteine, Strukturproteine, Rezeptoren etc., bereitzuhalten, die in einem Organismus benötigt werden. Diese sind letztlich an der Herstellung und Umwandlung weiterer erforderlicher Stoffklassen maßgeblich beteiligt. Um diese Informationen für die Proteinbiosynthese abzurufen (oder z.B. für die Vervielfältigung der DNA bei der Zellteilung), muss die DNA-Helix entspiralisiert und der Doppelstrang stellenweise in zwei Einzelstränge getrennt werden. Dann kann die Information der DNA abgelesen und verwertet werden (Abb. 3).

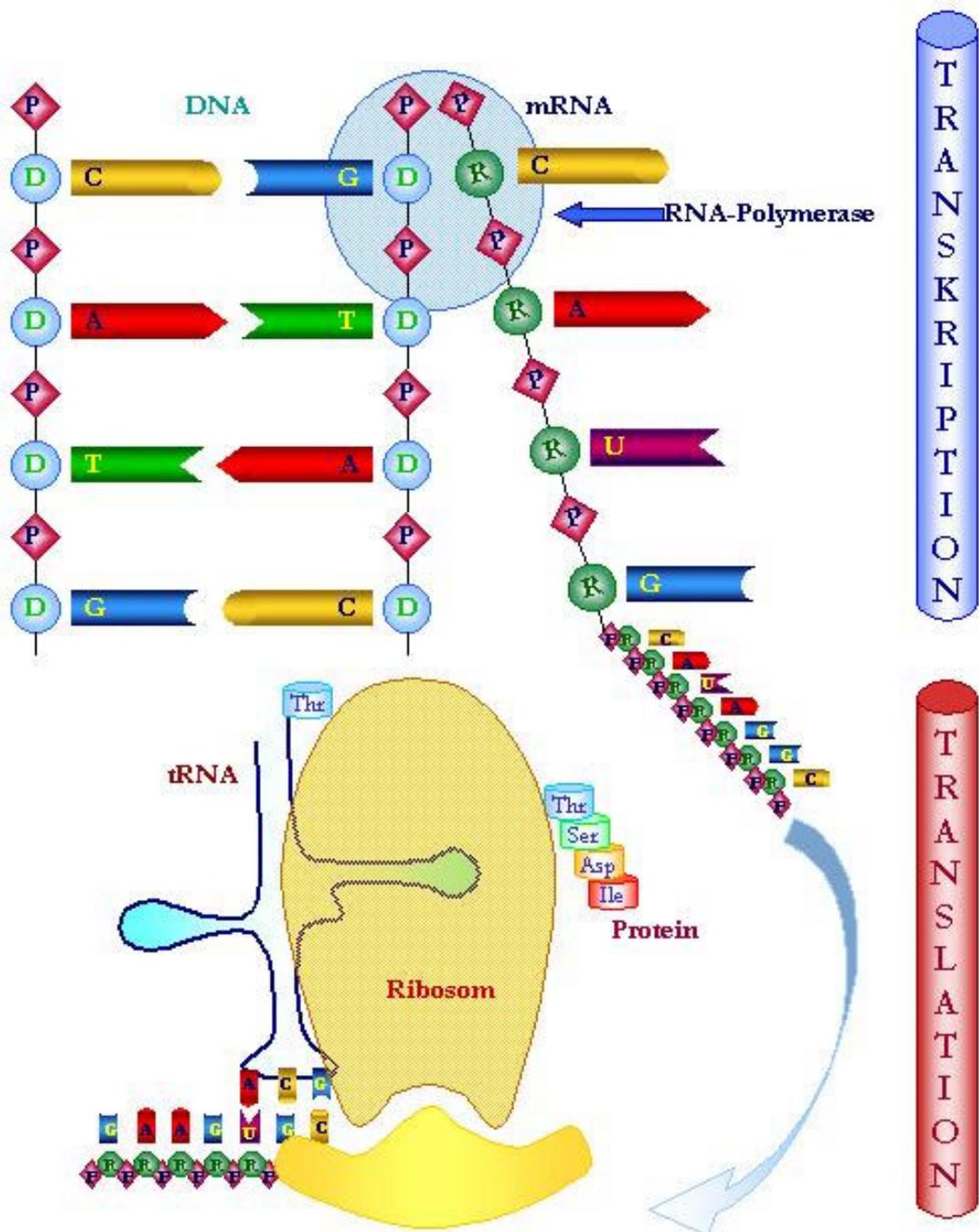


Abb. 3. Proteinbiosynthese: Transkription und Translation

Dies erfolgt durch die RNA-Polymerase, die für die Synthese eines zu der abgelesenen Sequenz komplementären RNA-Stranges zuständig ist. RNA (Ribonucleinsäure) unterscheidet sich strukturell von DNA durch den Einsatz von Ribose als Zuckereinheit und durch den Austausch von Thymin gegen Uracil, d.h. in der RNA wird Uracil (statt Thymin) eingebaut, wenn im DNA-Code Adenin steht. Diese nach der Vorlage der DNA produzierte RNA heißt mRNA (m für "messenger" oder Bote), der Vorgang heißt Transkription. Boten-RNA transportiert die Erbinformation aus dem Zellkern in die Zellbestandteile, in denen die Umsetzung der Instruktionen zum Bau von Proteinen (Translation) erfolgt, die Ribosomen. In den Ribosomen erfolgt eine (wiederum komplementäre) Paarung des mRNA-Stranges mit tRNA (t für "transfer"). Die tRNA transportiert spezifisch Aminosäuren, die an Hand des vorgegebenen mRNA-Codes mit Hilfe einer "Erkennungsstelle" (dem Anticodon) angelagert werden, so dass im Ribosom eine Aminosäuresequenz produziert werden kann, aus der später das angeforderte Protein entsteht.⁸

Eine Reihe von Arzneistoffen aus der Purin- und Pyrimidin-Familie oder aus strukturanalogen Substanzklassen greifen in diese und daran angeschlossene Mechanismen ein. Jedes Mal, wenn eine Zelle wächst und sich teilt, wird eine Vielzahl von Proteinen synthetisiert oder DNA dupliziert. Es liegt nahe, diese Schritte zu unterbinden, wenn eine unerwünschte Vermehrung von Zellen gestoppt werden soll, wie es beispielsweise bei der Therapie von Tumoren aber auch beim Befall von Zellen durch Viren (z.B. HIV, Herpes-Viren) der Fall ist.

Man bezeichnet die heterocyclischen Basen, die Zucker und die Phosphatreste, aber auch Nucleoside und Nucleotide als Metaboliten in dem Sinne, als es sich um Substanzen handelt, die im Stoffwechsel umgesetzt (metabolisiert) werden.⁹ Folgerichtig heißen Substanzen, die den Metaboliten strukturell sehr ähnlich sehen, die aber mit den Metaboliten in Konkurrenz treten und zur Bildung funktionsuntüchtiger Makromoleküle oder zur Blockade wichtiger Enzyme führen, Antimetaboliten.¹⁰

1.1.1 Antimetaboliten in der Therapie von Tumoren

Der erfolgreiche Einsatz von Antimetaboliten in der Tumorthherapie begann in den 40er Jahren mit 8-Azaguanin und 2,6-Diaminopurin. Es waren die ersten Vertreter dieser Substanzklasse, die im Experiment einen signifikanten Effekt auf Tumore zeigten, auch wenn ihr klinischer Nutzen kontrovers diskutiert wurde.^{11,12} Der erste, klinisch erfolgreiche Antimetabolit, das 6-Mercaptopurin (**1**), wurde 1952 von Elion et al.¹³ beschrieben und zeigte einen ausgeprägten Effekt gegen Leukämie.¹⁴

Bei der Entwicklung des ersten Antimetaboliten der Pyrimidin-Reihe ging Heidelberger¹⁵ von Uracil aus, da dieses in einer Reihe von Tumoren bevorzugt für den Aufbau von Nucleinsäuren verwendet zu werden schien und so eine Tumor-Spezifität erreicht werden könnte. Des weiteren erwog Heidelberger, dass eine Fluorsubstitution die Aktivität der Verbindung erhöhen könnte, da Essigsäure als Essig genutzt wird und Fluoressigsäure als Rattengift ("acetic acid is vinegar and fluoroacetic acid is a rat poison"¹¹). Weiterhin überlegte er, dass eine Einführung von Fluor in Position 5 leichter ist als in Position 6 und die blockierte 5-Position eine Umsetzung in Thymin-nucleotide verhindern müsste, eine Annahme, die sich als zutreffend erweisen und zur Darstellung von 5-Fluoruracil (**2**) führen sollte.

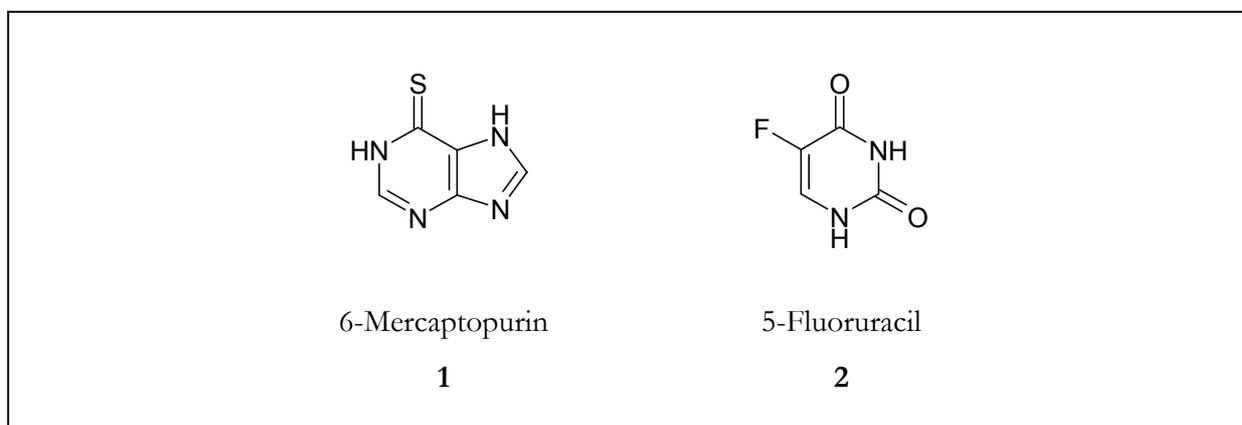


Abb. 4. Zwei Pioniere der Tumorthherapie mit Antimetaboliten: 6-Mercaptopurin und 5-Fluoruracil

Mercaptopurin (**1**) und das nahe verwandte Tioguanin (6-Thioguanin) (**3**) sind beide bei der Therapie von akuter, lymphatischer Leukämie,¹⁸ Tioguanin zusätzlich bei nicht-lymphatischen Leukämien¹⁶ indiziert. Zunächst werden sie enzymatisch (durch Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase HGPRT) in die entsprechenden Nucleotide 6-Thioguanin-ribosylphosphat (6-TGRP) (**4**) und 6-Mercaptopurinribosylphosphat (6-MRP) (**5**) und damit in die Wirkformen überführt (Abb. 5).

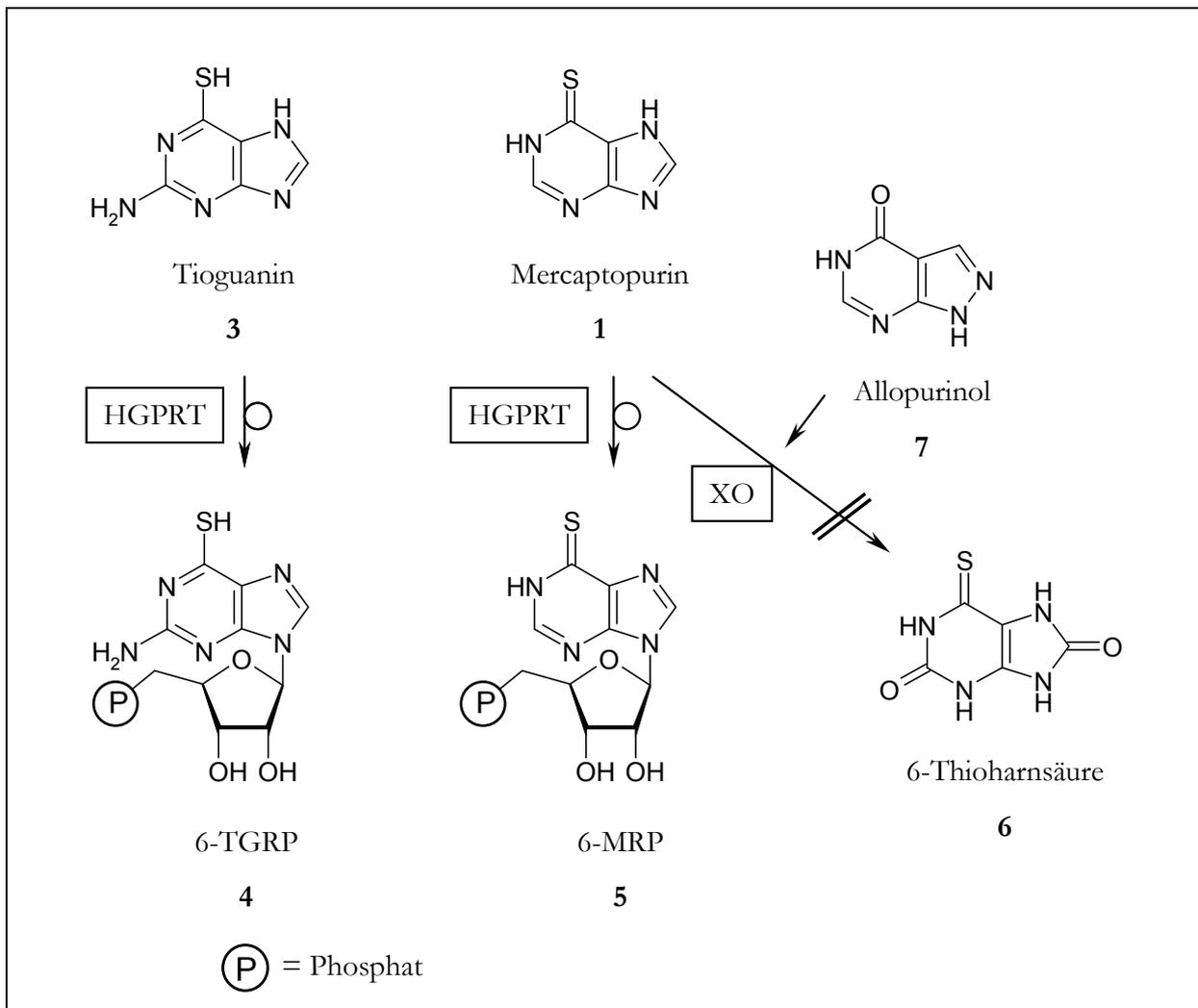


Abb. 5. Enzymatische Aktivierung und Abbau von Purin-Antimetaboliten (HGPRT = Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase, XO = Xanthinoxidase, 6-TGRP = 6-Thioguaninribosylphosphat, 6-MRP = 6-Mercaptopurinribosylphosphat)

Als solche unterdrücken sie durch die Hemmung einer Reihe von Enzymen, wie z.B. der Adenylosuccinat-Synthetase und der Phosphoribosylpyrophosphatamido-Transferase, die Synthese von DNA und RNA. Zudem erfolgt der Einbau der falschen Nucleotide in DNA.¹⁰

Der Abbau von Mercaptopurin erfolgt wie bei den nativen Purinbasen durch die Xanthinoxidase (XO) durch Umsetzung in 6-Thioharnsäure (6) bzw. Harnsäure.¹⁷ Um eine Wirkungsverlängerung der Purin-Antimetaboliten zu erreichen, hat man durch Strukturvariationen den Xanthinoxidase-Hemmstoff Allopurinol (7) entwickelt, der ebenfalls als Antimetabolit aufgefasst werden kann und bei der Therapie von Gicht eingesetzt wird¹⁷ (Abb. 5).

Andere Purin-Antimetaboliten wie Cladribin (8) und Fludarabin (9) werden bereits als Nucleoside verabreicht und durch Desoxycytidin-Kinase in die wirksamen Triphosphate überführt.

Sie weisen eine verringerte oder keine Empfindlichkeit gegen das Abbau-Enzym Adenosin-Desaminase (ADA) auf.¹⁸ Cladribin (8) wird v.a. für die Therapie von Haarzell-Leukämie eingesetzt.^{19,20} Das Triphosphat hemmt in proliferierenden Zellen die Ribonucleotidreduktase und wird dann verstärkt als falsches Nucleotid in DNA eingebaut.²¹ In ruhenden Zellen wird die DNA-Polymerase und somit die DNA-Reparatur gehemmt. Die vermehrten Einzelstrangbrüche aktivieren eine Poly-(Adenosin-Diphosphat-Ribose)-Polymerase, die Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NAD+) und ATP verbraucht. Durch die zunehmenden Strangbrüche verarmt die Zelle an ATP und es kommt zum Zelltod (Apoptose).²² Fludarabin (9) wird für die Behandlung von chronischer lymphatischer Leukämie eingesetzt und inhibiert die zur Vervielfältigung der DNA benötigten Enzyme DNA-Polymerase, DNA-Primase, DNA-Ligase sowie die Ribonucleotidreduktase.¹⁸

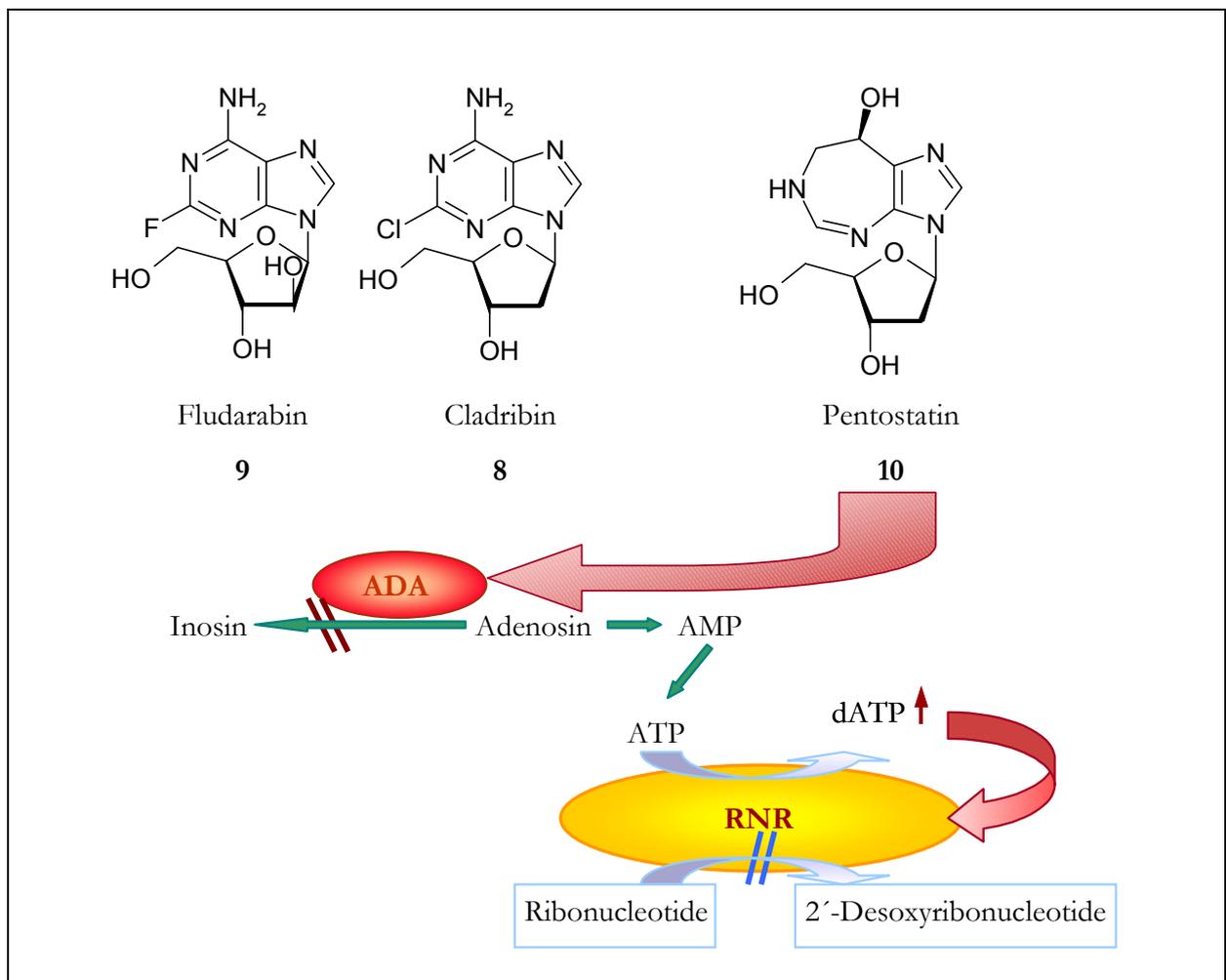


Abb. 6. Wirkungsmechanismus von Pentostatin (ADA = Adenosin-desaminase, RNR = Ribonucleotid-Reduktase)

Ein neueres Prinzip, die DNA-Synthese zu blockieren liegt dem Pentostatin (**10**) zu Grunde.

Wie in Abb. 6 dargestellt ist, hemmt Pentostatin das Enzym Adenosindesaminase (ADA) und führt so zu einer Anreicherung von Desoxyadenosintriphosphat. Dieses dient wiederum als Feedback-Hemmstoff³ für das Enzym Ribonucleotid-Reduktase (RNR), welches die Umsetzung von Ribonucleotiden zu Desoxyribonucleotiden in einer radikalischen Reaktion²³ katalysiert. Somit stehen nicht mehr genügend Bausteine für die DNA-Synthese zur Verfügung.

Wie die Purin-Antimetaboliten müssen auch die Pyrimidin-Antimetaboliten in die jeweilige Wirkform überführt werden. So wird das 5-Fluoruracil (**2**) zunächst in die eigentlich wirksamen Nucleotide umgewandelt, 5-Fluoruridintriphosphat, das in RNA eingebaut wird, und 5-Fluor-2'-desoxyuridinmonophosphat das in Form eines ternären Komplexes mit N5,N10-Methylen-tetrahydrofolat kovalent an der Thymidylatsynthetase bindet.¹⁶ Dadurch wird die Methylierung von Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure unterbunden,¹⁰ d.h. es entsteht kein Thymidinmonophosphat mehr.

Problematisch ist neben der Pharmakokinetik die hohe systemische Toxizität von 5-Fluoruracil, so dass man begonnen hat, Prodrugs zu entwickeln, die gezielter in Tumorzellen eingebracht werden können, wie z.B. Capecitabin (**11**) und Tegafur (**12**) (vgl. Abb. 7). Diese sind peroral verfügbar und die Aktivierung erfolgt durch Thymidinphosphorylase, die in Tumorzellen in höherer Konzentration vorliegt, als in gesunden Zellen.²⁴ Die Kombination mit Folsäure (N5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure) verstärkt auf Grund des Wirkungsmechanismus die Wirksamkeit von Fluoruracil (**2**) bzw. dessen Prodrugs.¹⁶ Sie stabilisiert den ternären Komplex mit der Thymidylatsynthetase, der bei niedrigen intrazellulären Konzentrationen von N5,N10-Methylen-tetrahydrofolat instabil ist und schnell dissoziiert.

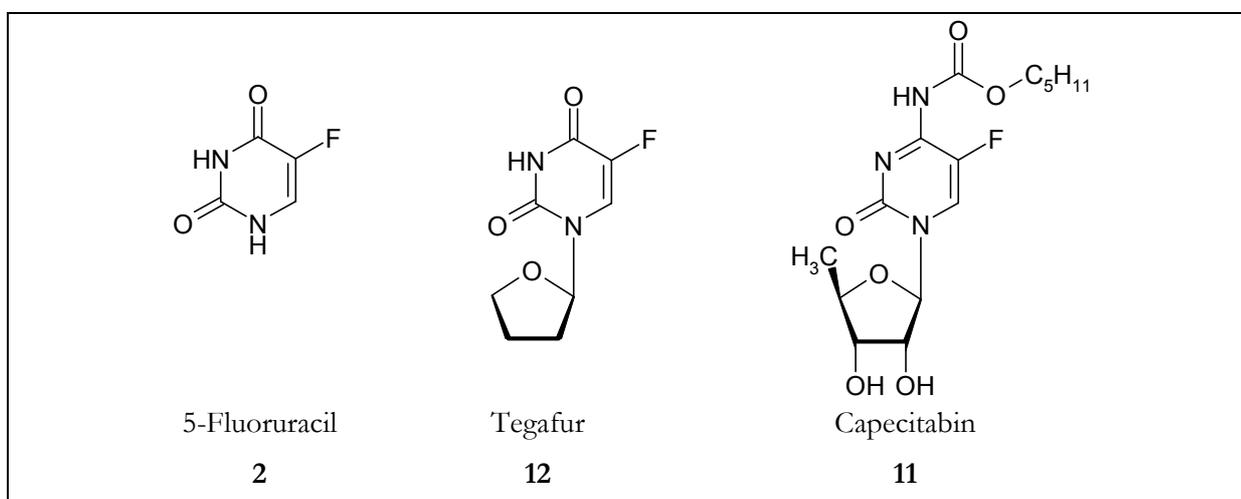


Abb. 7. Antimetaboliten der Pyrimidin-Reihe

1.1.2 Antimetaboliten in der Therapie von Viruserkrankungen

Viren haben keinen eigenen Stoffwechsel und sind daher für die Vermehrung auf Wirtszellen angewiesen. Das virale Erbgut (DNA oder RNA) wird in die Wirtszellen eingeschleust und bewirkt die Synthese der viruseigenen Proteine sowie die Replikation des viralen Erbmaterials.

In der Vergangenheit schien allein die Impfung ein erfolgversprechender Ansatz zu sein, was allerdings eine geringe Mutationsrate der Viren voraussetzt, da die erworbene Immunität bei einer erheblichen Änderung des Antigens nicht mehr besteht.²⁵

Wie bei der Anti-Tumor-Therapie werden auch bei der antiviralen Therapie Analoga von Nucleosiden oder Nucleotiden eingesetzt, die durch Phosphorylierung aktiviert werden müssen. Ein Vorteil ist allerdings, dass Viren für eine Reihe virusspezifischer Proteine kodieren (z.B. virale Thymidinkinasen, reverse Transkriptase etc.), die dazu geeignet sind, virenbefallene von körpereigenen, gesunden Zellen zu unterscheiden.

Die Mehrzahl der in den letzten 30 Jahren entwickelten Virustatika richtet sich gegen zwei Virenfamilien, die Herpesviren und die HI-Viren.

Die Familie der humanen Herpesviren HHV (Herpesviridae) umfasst zur Zeit acht Vertreter, die drei Untergruppen zugeordnet werden (Alpha-, Beta- und Gammaherpesvirinae).

Die Alpha-Untergruppe, bestehend aus HHV-1 bis -3, umfasst die Herpes simplex Viren (HSV-1 und HSV-2) und das Varicella-Zoster-Virus (VZV), das Windpocken und Gürtelrose verursacht. Zur Beta-Untergruppe gehören HHV-5, das Cytomegalie-Virus (CMV), das eine opportunistische Erkrankung bei AIDS-Patienten auslöst, und HHV-6 und -7, die mit dem chronischen Müdigkeitssyndrom in Zusammenhang gebracht werden.²⁶

Zur Gamma-Gruppe gehören HHV-4, das Epstein-Barr-Virus EBV (Pfeiffersches Drüsenfieber) und HHV-8, das Kaposi-Sarkom assoziierte Virus.^{27,28}

Als Antimetaboliten mit veränderter Pyrimidin-Base stehen bisher drei Variationen des Desoxythymidins zur Verfügung, nämlich Idoxuridin (**15**), Trifluridin (**16**) und Edoxudin (**17**). Alle werden zunächst im Körper phosphoryliert und dann als falsche Bausteine in die DNA eingebaut. Die resultierende Hemmung von Polymerasen ist allerdings nicht auf virusbefallene Zellen beschränkt und führt zu einer hohen systemischen Toxizität, was folgerichtig zu einer Beschränkung der Indikation auf lokale Therapie, z.B. bei Herpesinfektionen am Auge, führt.¹⁰

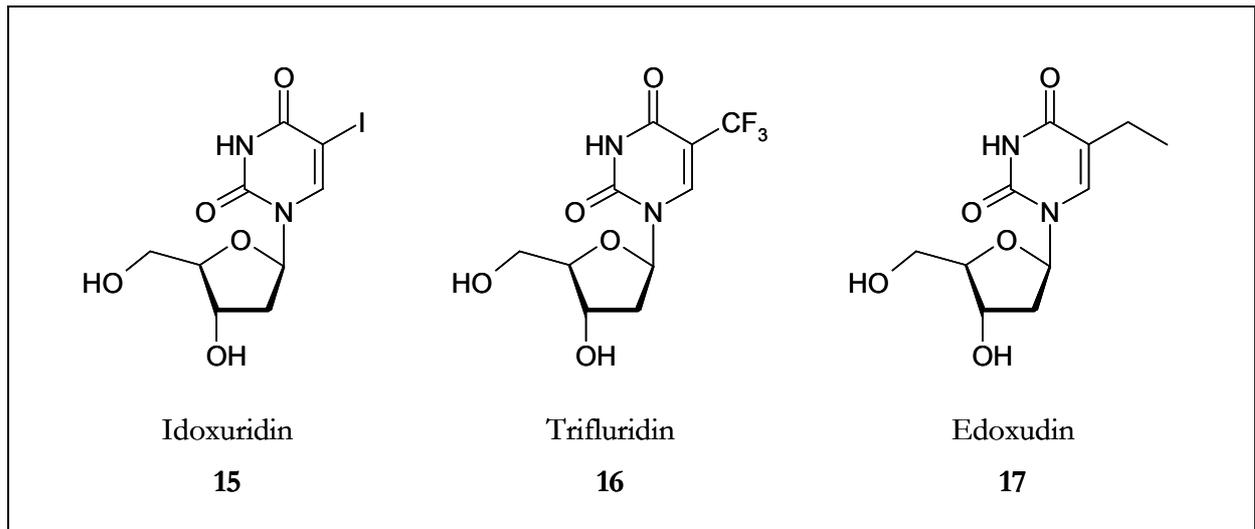


Abb. 9. Antimetaboliten mit falscher Base

Der Durchbruch zur systemischen Therapie von Herpes-Infektionen ist mit Aciclovir (**18**) gelungen, einem Desoxy-Guanosin-Antimetaboliten (**19**) mit einem an den Zuckerrest erinnernden Rudiment. Im ersten Schritt der Bioaktivierung erfolgt die Phosphorylierung der endständigen Hydroxygruppe zum Aciclovirmonophosphat.²⁹ Diese Umsetzung erfolgt wesentlich schneller durch die virale Thymidinkinase als durch die körpereigenen Enzyme (im Fall der Herpes simplex Viren 30 - 120mal schneller). Im weiteren Verlauf wird das Triphosphat durch zelleigene Enzyme gebildet, das bevorzugt die virale DNA-Polymerase hemmt und in die virale DNA eingebaut wird, wo es zu Strangbrüchen kommt.³⁰ Die Wirksamkeit gegen HSV-1 und HSV-2 ist sehr gut, CMV dagegen ist weniger empfindlich bis resistent.³¹

Ganciclovir (**20**) wirkt besonders gut gegen Cytomegalie-Viren (CMV) und eher schwach gegen andere Herpes-Viren. Analog zum Aciclovir (**18**) muss es zunächst in das Monophosphat überführt werden, was allerdings durch die Guanosin-Kinase geschieht, da CMV (wie auch EBV) keine Thymidin-Kinase codiert.¹⁶ Um die Pharmakokinetik zu verbessern wurde bei Aciclovir und Ganciclovir (**20**) ein Mono-Valinester als Prodrug unter dem Namen Valaciclovir (**21**) bzw. Valganciclovir entwickelt.

Penciclovir (**22**) und dessen Prodrug Famciclovir (**23**), das durch Esterasen und eine Oxidase in Penciclovir (**22**) überführt wird,¹⁶ wirken genau wie Aciclovir (**18**) gegen HSV-1, HSV-2, Varicella Zoster und EBV. Penciclovir (**22**) wird durch den gleichen Mechanismus wie Aciclovir (**18**) in das aktive Triphosphat umgewandelt. Vorteilhaft ist die gegenüber Aciclovir (**18**) stark verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit (Famciclovir/Penciclovir: HSV - 10-20h, VZV - 7-14h; Aciclovir: ~ 1h).¹⁸

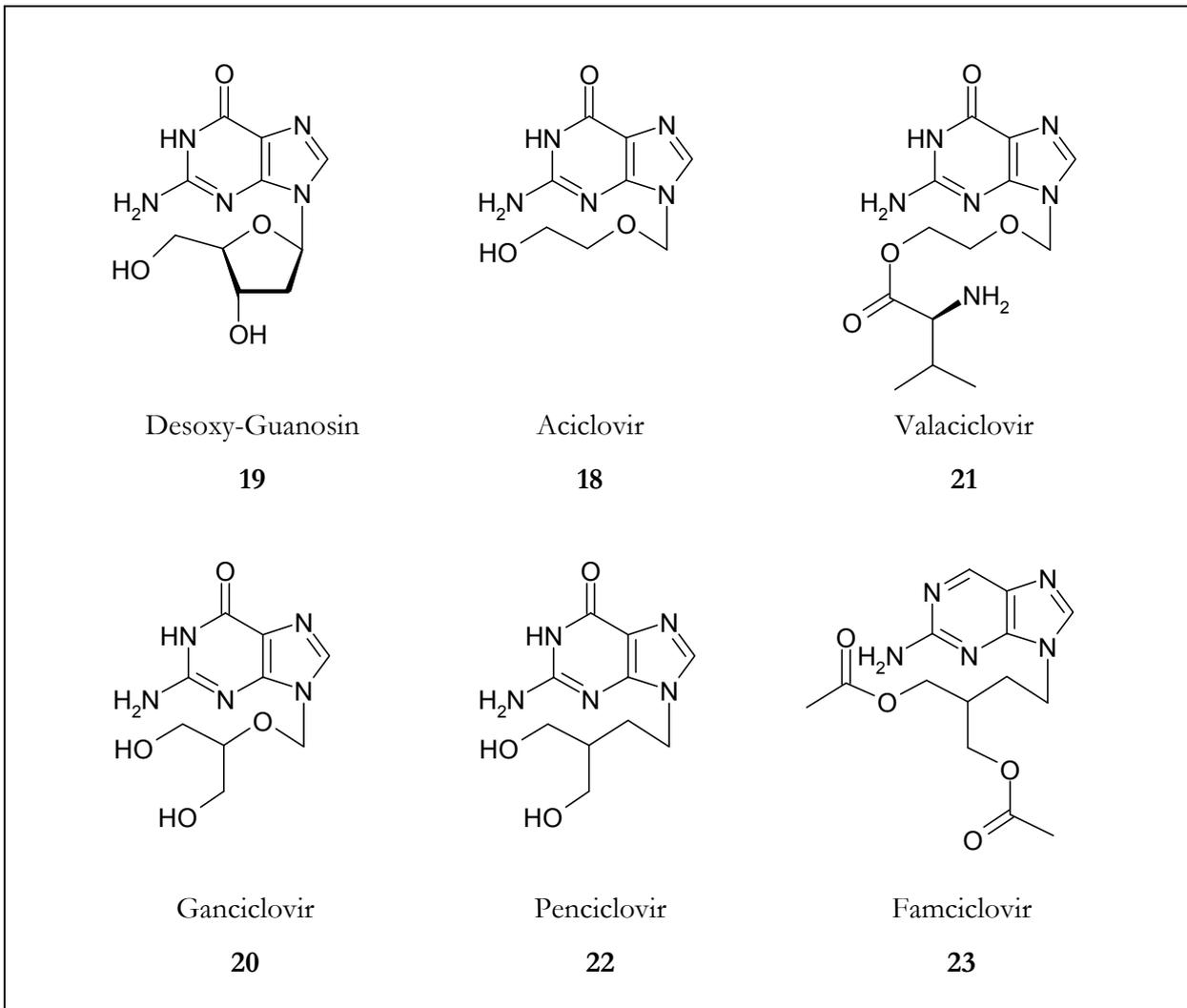


Abb. 10. Aciclovir und Analoga

Als eine neue Klasse von Antimetaboliten wurden Strukturanaloga von Nucleotiden entwickelt. Als erster Vertreter ist Cidofovir (**24**) anzusehen, das gegen Cytomegalie eingesetzt wird.³² Da CMV, wie bereits angesprochen, nicht für eine eigene Thymidin-Kinase codiert, ist bei dem Phosphonsäurederivat, das dem Cytidinmonophosphat nachempfunden ist, die erste Phosphorylierung vorweg genommen. Cidofovir (**24**) wird durch Anhängen von zwei Phosphatresten in die aktive Form (quasi ein Phosphonsäurediphosphat) überführt und hemmt als CTP-Analoges die DNA-Polymerasen von befallenen Zellen bei 6-800fach niedrigeren Konzentrationen als humane DNA-Polymerasen.¹⁸ Im Jahr 2003 sind Tenofovir (**25**), das als Hemmstoff der reversen Transkriptase bei HIV-Infektionen eingesetzt wird³³ und den gleichen Wirkmechanismus hat, und Adefovir³⁴ (**26**), das wie Lamivudin³⁵ (**27**) für die Therapie von Hepatitis B zugelassen ist, hinzugekommen.

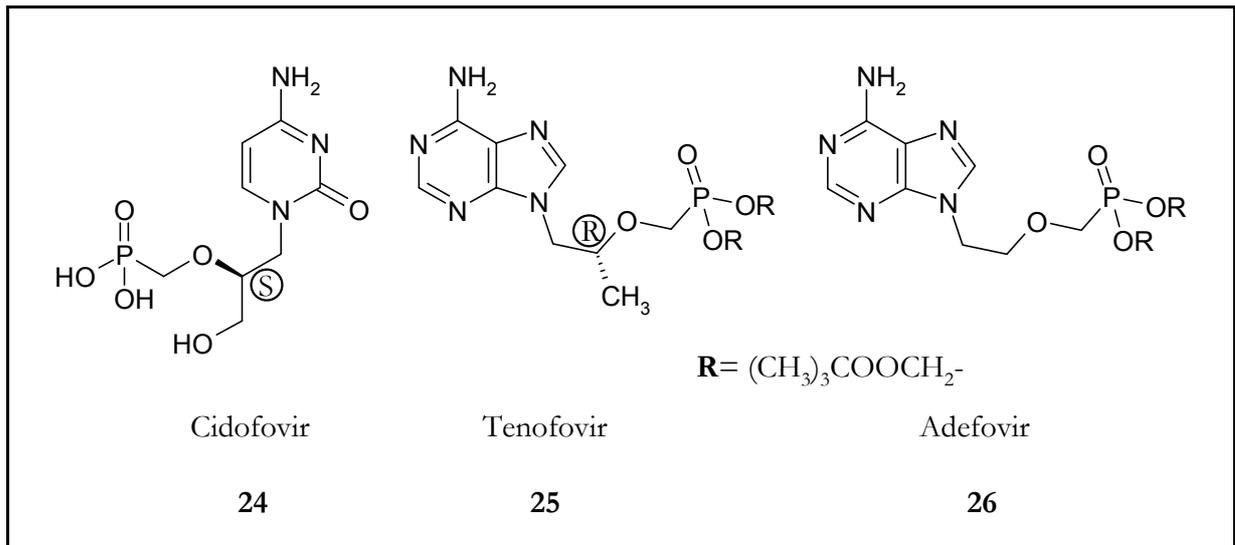


Abb. 11. Nucleotid-Analoga

Das zweite Hauptbetätigungsfeld bei der Erforschung von Virustatika ist die Untersuchung von HI-Viren (seit 1986 gilt die Bezeichnung HIV - human immunodeficiency virus - für das ehemals als HTLV-III - human T-cell leukemia virus - oder LAV - Lymphadenopathie-assoziiertes Virus - klassifizierte Virus³⁶). Es handelt sich um ein RNA-Retrovirus, d.h. das Virus schleust RNA in eine Wirtszelle ein, die mit Hilfe des viralen Enzyms reverse Transkriptase in DNA umgeschrieben und als provirale DNA in das Genom des Wirts eingebaut wird. Durch reguläre Transkription wird die Produktion viraler RNA und virenspezifischer Proteine durchgeführt, die als neue Viren die Zelle verlassen.³⁶

Angriffspunkt der in der HIV-Therapie eingesetzten Antimetaboliten ist die reverse Transkriptase. Die Antimetaboliten haben als gemeinsame Grundstruktur einen 2',3'-Desoxyzucker oder eine an diesen erinnernde cyclische Struktur und haben Cytosin, Thymin oder ein abgewandeltes Adenin als Base. Allen gemeinsam ist die Aktivierung als 5'-Triphosphate durch zelleigene Kinasen.

Die Triphosphate werden dann durch die reverse Transkriptase in den proviralen DNA-Strang eingebaut und führen auf Grund der fehlenden 3'-Hydroxygruppe zum Kettenabbruch. Außerdem wird die reverse Transkriptase selbst gehemmt.

Von Thymin abgeleitet sind Zidovudin (**28**) (Azidothymidin), das bereits 1964 als Zytostatikum entwickelt wurde und das erste zur antiretroviralen Therapie eingesetzte Virustatikum war, und das etwas schwächer wirksame Stavudin (**29**), das bei Zidovudin-Unverträglichkeit gegeben wird.¹⁶

Von Cytidin abgeleitet sind Zalcitabin (**30**), das 2',3'-Didesoxycytidin, sowie Lamivudin (**27**) und das seit Dezember 2003 zugelassene Emtricitabin (**31**), die beide statt des Zuckers einen schwefelhaltigen Heterocyclus aufweisen.

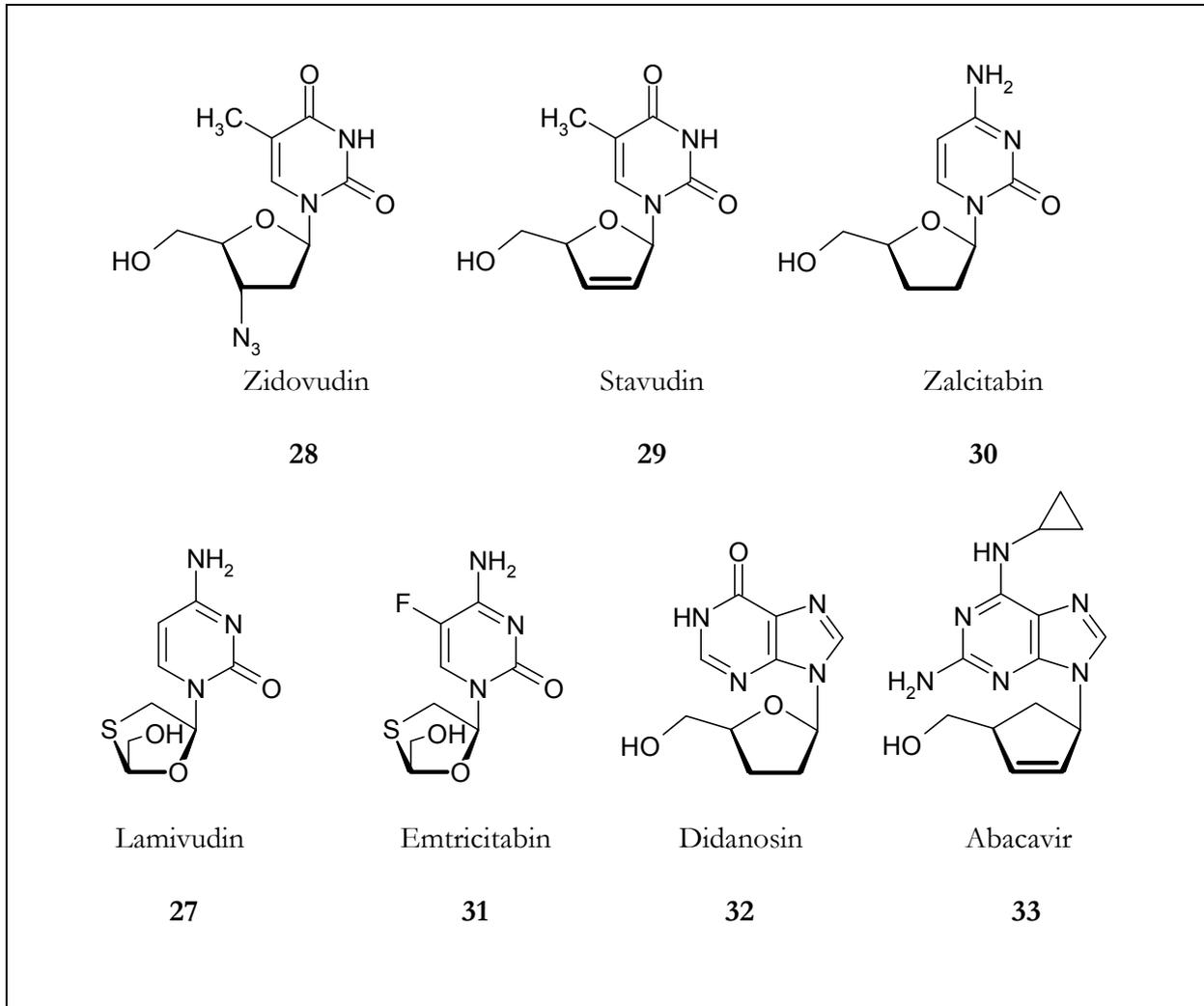


Abb. 12. Nucleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase

Das Didesoxyinosin Didanosin (**32**) und das von 2-Amino-Adenosin (oder 6-Amino-Guanin) abgeleitete Abacavir (**33**) sind gleichfalls Nucleosid-Analoga, die als aktivierte Triphosphate die reverse Transkriptase hemmen und in die virale pro-DNA eingebaut werden.

Da alle genannten RT-Inhibitoren nach dem gleichen Prinzip arbeiten, kombiniert man üblicherweise zwei oder mehr RT-Inhibitoren (mit Wirkstoffen mit anderen Wirkungsmechanismen wie Proteaseinhibitoren) um die Ausbildung von Resistenzen zu reduzieren. Zwecks Verbesserung der Compliance wurden die Kombinationspräparate Combivir[®] (Zidovu-

din und Lamivudin) und Trizivir[®] (Zidovudin, Lamivudin und Abacavir)³⁷ auf den Markt gebracht, die eine sichere Dosierung und eine vereinfachte Einnahme gewährleisten.

Wie die Entwicklung auf dem Gebiet der Antimetabolite gezeigt hat, sind es manchmal nur kleine Veränderungen an endogenen Wirkstoffen, die eine große Auswirkung auf die Qualität und Quantität der Wirkung haben. Die systematische Erforschung der physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen gibt dabei Ziele ("Targets") vor, die sich mit neuartigen Strukturen angreifen lassen. Die strukturelle Variation der durch die Natur vorgegebenen Stoffe, wie z.B. der Nucleinsäure und ihrer Bestandteile, führt zu neuen Substanzen, die gegen Krankheiten eingesetzt werden können oder als neue Leitstrukturen für die weitere Entwicklung dienen.

Die Analogie zu der Untersuchung von Rezeptoren mit Hilfe abgewandelter körpereigener Substanzen als Agonisten oder Antagonisten der Rezeptoren liegt auf der Hand. Im Fall des Adenosins zeigt sich, wie eng zwei vermeintlich unterschiedliche Forschungsrichtungen, wie die Erforschung von Chemotherapeutika und die Entwicklung von Agonisten und Antagonisten für einen Rezeptor, miteinander verzahnt sein können. In beiden Forschungszweigen wird das gleiche Molekül - Adenosin - als Basis für Variationen genutzt. Die genaue Kenntnis der Auswirkungen, die strukturelle Veränderungen an einem Molekül wie Adenin auf die Qualität und die Quantität der Wirkung auf Zellen, Gewebe und den menschlichen Körper haben, ist ein unverzichtbarer Bestandteil der pharmazeutisch-chemischen Forschung. Die systematische Variation der Grundstruktur führt hierbei kontinuierlich zu neuen Ergebnissen, die unser Wissen um die Funktionsweise des Menschen in physiologischen und pathophysiologischen Zuständen erweitern.

Es liegt nahe, das Grundgerüst der heterocyclischen Basen, also das Purin und das Pyrimidin, in die Strukturvariationen mit einzubeziehen und andere Heterocyclen als Grundlage zu wählen, wie dies beispielsweise Elion und Hitchings mit dem Oxazolo[5,4-*d*]pyrimidin (**34**) (Untersuchung als Antimetabolit)^{38,39,40} und Montgomery mit dem 1,2,3-Triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (**35**) (antivirale, antifungale und zytostatische Effekte)^{41,42,43} getan haben.

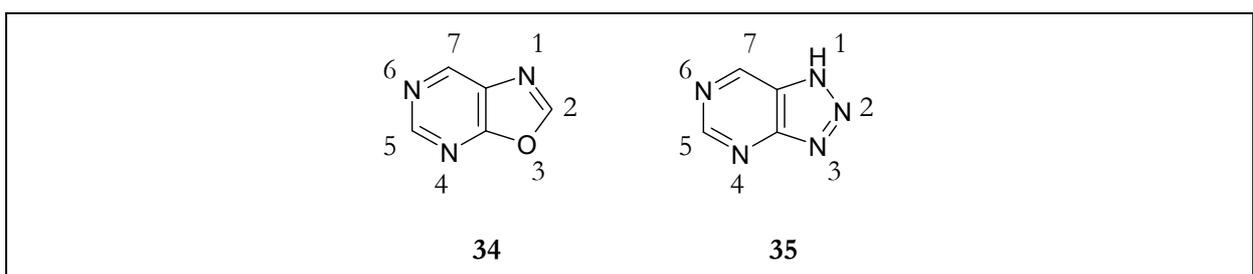


Abb. 13. Oxazolopyrimidin (**34**) und Triazolopyrimidin (**35**)-Grundgerüste und Zählweise

1.2 Über Purin- und Pyrimidinrezeptoren

Die physiologische Wirkung von Adenosin wird erstmals im Jahr 1929 von Drury und Szent-Györgyi⁴⁴ beschrieben, als sie eine Vielzahl kardiovaskulärer Effekte von Adenosin und Adenosin-5'-monophosphat (AMP) an Hunden beobachten. Sattin und Rall⁴⁵ berichten 1970 über einen Adenosin-vermittelten Anstieg der cyclischen Adenosin-5'-monophosphat (cAMP)-Spiegel in Schnitten von Meerschweinchen-Hirn, ein Effekt, der durch Methylxanthine blockiert werden kann.⁴⁶ Diese Ergebnisse deuten auf die Existenz von Adenosinrezeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS) hin. Die Beobachtung, dass Adenosin in manchen Fällen eine Erhöhung in manchen Fällen aber eine Senkung der cAMP-Spiegel im Gehirn von Ratten bewirkt, führt Van Calcar et al.⁴⁷ dazu, eine Unterteilung in A_1 - und A_2 -Adenosinrezeptoren vorzuschlagen. Zeitgleich unterteilen Londos et al.⁴⁸ in R_i - und R_a -Rezeptoren, wobei "R" für Ribose steht, die für eine Aktivität an der Adenylatcyclase unverzichtbar ist, und die Indices "i" und "a" für "Inhibition" oder Hemmung und "Activation" oder Aktivierung.

Basierend auf einem Adenylatcyclase-Assay postulieren Daly et al.⁴⁹ 1983 die Existenz eines hochaffinen A_2 -Rezeptors (im Striatum) und eines niedrig-affinen A_2 -Rezeptors (ubiquitär) in Rattenhirn. Nahezu zeitgleich werden hoch-affine A_2 -Rezeptoren in Neuroblastomzellen und niedrig-affine A_2 -Rezeptoren in Gliomzellen gefunden.⁵⁰ Der Beweis für die Existenz der Rezeptoren gelingt via Clonierung und Sequenzierung aus diversen Spezies darunter Ratte, Maus und Mensch. Für die A_2 -Subtypen wird von Bruns et al. die Terminologie A_{2A} und A_{2B} basierend auf Labelling-Experimenten mit [³H]NECA in Ratten-Striatum-Membranen vorgeschlagen.⁵¹ Die Existenz der A_1 -^{52,53}, A_{2A} -^{54,55} und A_{2B} -^{56,57}-Rezeptorsubtypen wird durch deren Clonierung, Sequenzierung und Expression endgültig bewiesen und bestätigt die an Hand funktioneller Daten getroffene Klassifizierung. Da der A_3 -Rezeptor in nativem Gewebe meist nur in sehr geringer Dichte exprimiert wird, führen erst molekularbiologische Verfahren zu dessen Entdeckung.^{58,59}

Parallel zu der Erforschung von Adenosin als Neurotransmitter werden erste Hinweise für die Wirkung der Adenin-Nucleotide Adenosintriphosphat (ATP) und Adenosindiphosphat (ADP) gefunden.^{60,61}

1978 unterteilt Burnstock⁶² zwei Klassen von purinergen Rezeptoren auf Grund der Stärke der beobachteten Effekte von Adenosin bzw. ATP und ADP, der Empfindlichkeit gegen Methylxanthine und der Wirkung auf die Adenylatcyclase. P1-Rezeptoren werden durch Adenosin aktiviert, entfalten ihre Wirkung über die Adenylatcyclase und können durch

Methylxanthine inhibiert werden. P2-Rezeptoren werden durch Adenin-Nucleotide (ATP, ADP, AMP) aktiviert. Später werden auch Rezeptoren für Uracil-Nucleotide (UTP, UDP) und weitere Nucleotide gefunden.^{63,64} Des Weiteren werden die P2-Rezeptoren in Ligand-gesteuerte Ionenkanäle (P2X) und G-Protein gekoppelte Rezeptoren (P2Y) unterteilt,⁶⁵ von denen jeweils eine Vielzahl von Subtypen gefunden wurde (Tab. 1).

Tab. 1. Übersicht über P1- und P2-Rezeptoren

Purinrezeptoren	
P1-Rezeptoren	P2-Rezeptoren
Nucleosid-Rezeptoren	Nucleotid-Rezeptoren
endogene Liganden:	
Adenosin	ATP, ADP, UTP, UDP u.a.
Subtypen:	
P1 (G-Protein-gekoppelte Rezeptoren)	P2X (Ligand-gesteuerte Ionenkanäle)
A ₁ , A _{2A} , A _{2B} , A ₃	P2X ₁ - P2X ₇
	P2Y (G-Protein-gekoppelte Rezeptoren)
	P2Y ₁ , P2Y ₂ , P2Y ₄ , P2Y ₆ , P2Y ₁₁ , P2Y ₁₂ , P2Y ₁₃ , P2Y ₁₄

Die für diese Arbeit relevanten P1- oder Adenosin-Rezeptoren gehören zur großen Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, wie auch die Adrenalin-, Dopamin-, Histamin-, Serotonin-, die muscarinischen Acetylcholin-Rezeptoren und viele andere. Der endogene Ligand bindet reversibel an eine Bindungsstelle auf der Außenseite der Zelle und löst in der Zelle eine Signalkaskade aus, das „second-messenger“-System, was Sekunden bis Minuten dauern kann.⁶⁶

Der G-Protein-gekoppelte Rezeptor (G-Protein für Guaninnucleotid-bindendes Protein) besteht aus einem Protein mit sieben α -helicalen Strukturen, die in die Zellmembran eingelagert sind, und durch drei intrazelluläre und drei extrazelluläre Schleifen (loops) verbunden sind. Der N-Terminus liegt dabei extracellulär und enthält Glykosylierungsstellen, der C-Terminus liegt intrazellulär und beinhaltet Phosphorylierungsstellen.^{67,68} Durch die Lipophilie der Membran werden die transmembranären Domänen des Rezeptors zusammengelagert und formen eine

„Tasche“, in der die Bindungsstelle für Agonisten liegt. Das namensgebende G-Protein besteht aus den drei Untereinheiten α , β , und γ und interagiert mit dem dritten intrazellulären Loop zwischen den Domänen fünf und sechs sowie dem C-Terminus.

Die Signaltransduktion verläuft in mehreren Schritten^{69,68} und wird durch die Bindung eines Agonisten in Gang gesetzt. Dies löst eine Konformationsänderung des Rezeptors aus, die bewirkt, daß die α -Untereinheit des G-Proteins das in der inaktiven Form gebundene GDP gegen ein GTP austauscht. Die somit aktivierte α -Untereinheit löst sich von der β/γ -Untereinheit, die in der Membran verankert zurückbleibt. Die α -Untereinheit wandert zu einem Effektor-system, das ein Enzym oder ein Ionenkanal sein kann, und führt so zur Produktion von sekundären Botenstoffen. Da es relativ lange dauert, bis die α -Untereinheit durch eine GTPase deaktiviert wird, werden mehrere sekundäre Botenstoffe pro Cyclus produziert, so dass durch ein gebundenes Agonistmolekül ein amplifizierter Effekt ausgelöst wird. Die inaktivierte α -Untereinheit trägt nun wieder ein GDP, reassoziert mit der β/γ -Untereinheit und das System ist wieder im Ausgangszustand.

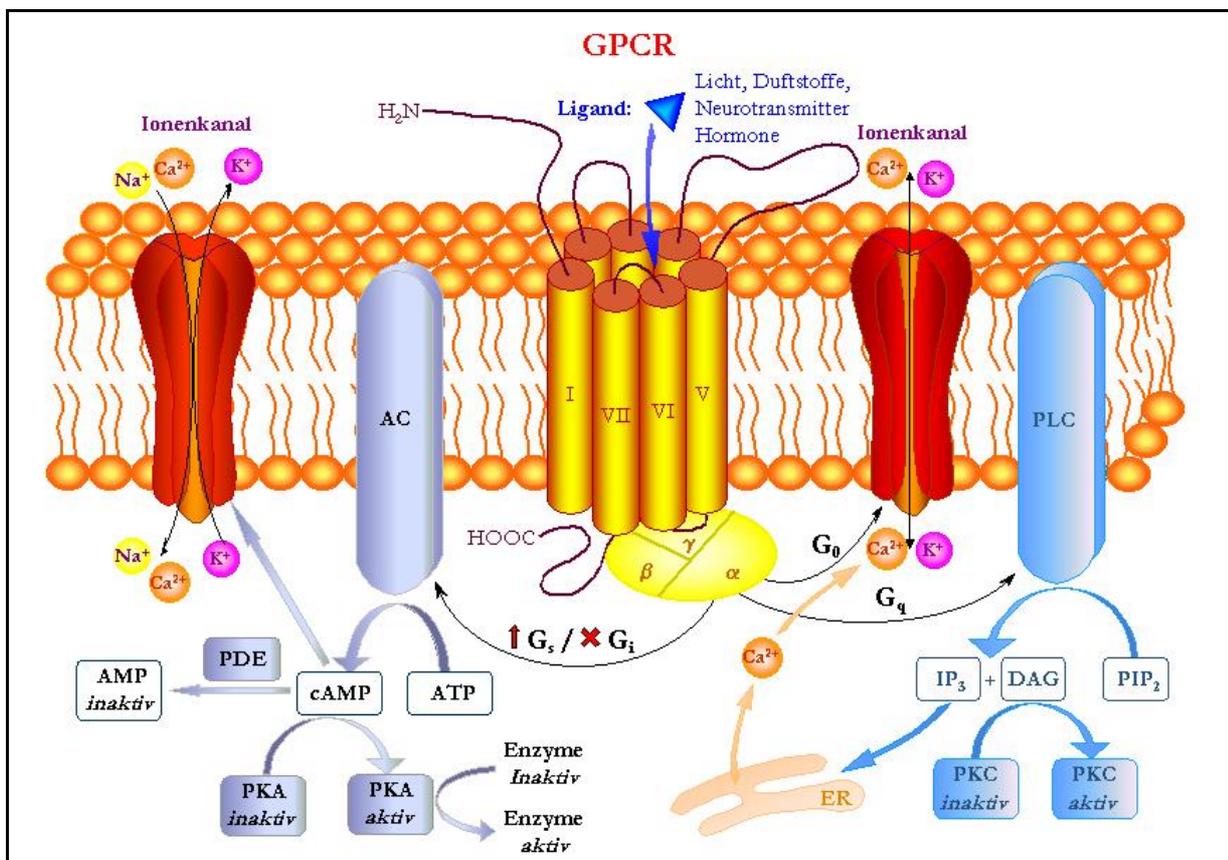


Abb. 14. Signaltransduktion am G-Protein-gekoppelten Rezeptor und second messenger System (Abb. mit freundlicher Genehmigung von M. Diekmann)

Die G-Proteine werden nach den assoziierten Effektorsystemen in vier Gruppen eingeteilt:⁷⁰

- G_s = stimulierend (Aktivierung der Adenylatcyclase (AC) \rightarrow Bildung von cAMP)
- G_i = inhibierend (Hemmung der Adenylatcyclase)
- G_o = Hemmung/Aktivierung spannungsabhängiger Ionenkanäle, z.B. für Ca^{2+}
- G_q = Aktivierung der Phospholipase C (PLC), Bildung von IP_3 und DAG

Das Enzym Adenylatcyclase (AC) katalysiert die Bildung von cyclo-Adenosinmonophosphat (cAMP), das wiederum die Proteinkinase A (PKA) als sekundäres Effektorsystem stimuliert und so biologische Effekte bewirkt.⁷¹

Ein Wechselwirken mit Phospholipase C (PLC) führt zur Zersetzung von Phosphatidylinositol-bisphosphat (PIP_2) unter Freisetzung der Botenstoffe Diacylglycerol (DAG) und Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP_3). Diese haben Einfluss auf Ionenkanäle, auf den intrazellulären Calciumspiegel, die Aktivität der Proteinkinase C und anderer Proteinkinasen, die über die Phosphorylierung funktioneller Proteine weitere Effekte auslösen.

Tab. 2. Einteilung der G-Proteine

Gruppe	G_s	G_i	G_o	G_q
Effektorsystem	<p>↑ AC</p> <p>↑ cAMP</p>	<p>↓ AC</p> <p>↓ cAMP</p>	<p>Hemmung / Aktivierung spannungs- abhängiger Ionenkanäle z.B. Ca^{2+}</p>	<p>↑ PLC</p> <p>↑ IP_3</p> <p>↑ DAG</p>

A_1 -Rezeptoren sind in hoher Dichte im Gehirn (Cortex, Hippocampus) zu finden und bewirken bei Aktivierung eine verringerte Ausschüttung von excitatorischen Neurotransmittern.⁷² Daraus lassen sich zum einen die anxiolytische, sedative und die neuroprotektive Wirkung von Adenosin ableiten, zum anderen aber auch die bekannte anregende und stimulierende Wirkung des unselektiven Adenosinrezeptor-Antagonisten Coffein. A_1 -Agonisten könnten auf Grund dieser Eigenschaften möglicherweise bei neurodegenerativen Erkrankungen eingesetzt werden.⁷³

In geringerer Dichte sind A_1 -Rezeptoren in der Peripherie zu finden (Herz, Leber, Niere, Lunge), so dass eine Verwendung von A_1 -Agonisten bei Tachykardie oder eine Gabe von A_1 -

Antagonisten bei Bradyarrhythmie¹⁹⁵ vorstellbar ist. Gleichzeitig wird ein durch Adenosin bewirkter antidiuretischer Effekt durch A_1 -Antagonisten blockiert, was deren Einsatz bei Herzinsuffizienz oder Nierenversagen denkbar macht.⁷²

A_{2A} -Rezeptoren sind ebenfalls in hoher Dichte im Gehirn lokalisiert (Striatum, Nucleus Accumbens)^{74,75} und erleichtern dort generell die Ausschüttung von Neurotransmittern.¹⁹⁵ Auswirkungen auf das Verhalten von Ratten, die über A_{2A} -Rezeptoren im Nucleus Accumbens vermittelt werden, z.B. eine reduzierte locomotorische Aktivität und gesteigerte Futteraufnahme, wurden beobachtet.⁷⁶ Eine Anwendung von Antagonisten als Antidepressiva oder von Agonisten als Antipsychotika⁷⁷ sowie die Ausnutzung neuroprotektiver Effekte sowie der Einsatz von Antagonisten bei M. Parkinson^{78,79,80} und von Agonisten bei Huntington's Disease⁸¹ werden diskutiert. In der Peripherie wirkt Adenosin über A_{2A} -Rezeptoren auf die glatte Muskulatur von Endothelzellen gefäßerweiternd und auch eine entzündungshemmende Wirkung ist beschrieben.⁸⁰

A_{2B} -Rezeptoren werden in niedriger Dichte ubiquitär exprimiert, mit hoher Dichte in Dickdarm und Blase, weshalb A_{2B} -Agonisten als Antidiarrhoika⁸² diskutiert werden. Peripher sind relativ hohe Dichten in Herz, Lunge, Mastzellen und Lymphozyten zu finden. A_{2B} -Rezeptoren werden vermutlich erst bei pathophysiologisch bedingten erhöhten Adenosinspiegeln aktiviert, was via Adenylatcyclase zu erhöhten cAMP-Spiegeln führt.^{83,84} Die Entwicklung von A_{2B} -Antagonisten als Mittel gegen Asthma⁸⁵ und andere Erkrankungen der Atemwege⁷² könnte die bestehenden Therapieoptionen erweitern. Derzeit stehen keine A_{2B} -selektiven Agonisten zur Verfügung. Diese hätten Potential als Therapeutika z.B. bei septischem Schock,⁸⁶ cystischer Fibrose,⁸⁷ Herzerkrankungen^{88,89} und Impotenz.^{90,91}

A_3 -Rezeptoren werden vor allem in der Peripherie in Leber, Lunge, Placenta und Zellen des Immunsystems^{92,93} sowie in geringerer Dichte ubiquitär im Gehirn gefunden.⁹⁴ A_3 -Agonisten haben Potential als Cardioprotectiva,⁹⁵ zur Prophylaxe bei Schlaganfall⁹⁶ und zeigen antiinflammatorische⁹⁷ und antiproliferative Wirkung.⁹⁸ Antagonisten entfalten eine antiasthmatische⁹⁹ Wirkung und könnten bei Glaukom eingesetzt werden.¹⁰⁰

2 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Darstellung neuer Adenosinrezeptor-Antagonisten, die helfen, den Aufbau und die Wirkungsweise der Adenosinrezeptoren besser zu verstehen.

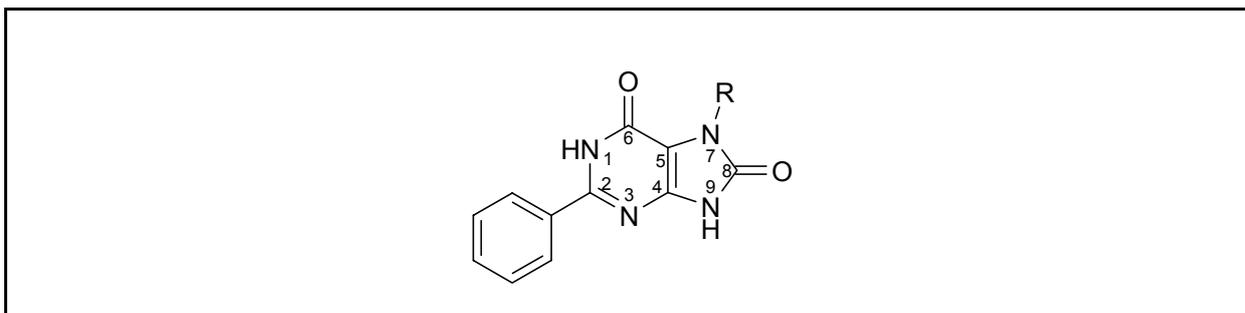


Abb. 15. 2-Phenylpurin-6,8-dion-Grundgerüst

Ein Projekt befasst sich mit der Darstellung von 2-Phenylpurin-6,8-dionen, die nicht nach der klassischen Traube-Route zugänglich sind. Eine Reihe N9-monosubstituierter und N7/N9-disubstituierter Verbindungen wurde bereits im Arbeitskreis synthetisiert.¹⁹⁹ Die Synthese N7-monosubstituierter Purindione, die zum Verständnis der Auswirkungen von Substituenten an N7/N9 benötigt werden, ist bisher nur in einem Fall via Schutzgruppenstrategie verwirklicht worden. Eine Reihe dieser Verbindungen soll dargestellt und die Synthese, wenn möglich, verkürzt und optimiert werden.

Die N7-monosubstituierten 2-Phenylpurin-6,8-dione sollen vor allem bezüglich ihrer Affinität am A_{2B} -Rezeptor untersucht werden. Aus Untersuchungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen an Xanthin-Derivaten weiß man, dass eine Substitution von N1 mit kurzkettigen Alkyl- oder Alkenylresten (wie z.B. Butyl-, Propyl-, Allyl- oder Propargylreste) die Affinität zum A_{2B} -Rezeptor erhöht.¹⁰¹ Durch Substitution mit einem 8-Phenylrest gelingt es, die Affinität der Verbindungen zu A_1 - und A_{2A} -Rezeptoren zu erhöhen. Auch an A_{2B} -Rezeptoren führt ein 8-Phenylrest zu einer Steigerung der Affinität um den Faktor 20.¹⁰²

Ein Prototyp mit einer erhöhten Affinität an A_{2B} -Adenosinrezeptoren ist auf der Basis dieser Struktur-Wirkungs-Beziehungen die Verbindung 8-Phenyl-1-propylxanthin (Abb. 16). Der K_i -Wert am A_{2B} -Rezeptor wurde im eigenen Arbeitskreis bestimmt und beträgt 4.7 ± 3.3 nM.¹⁰³

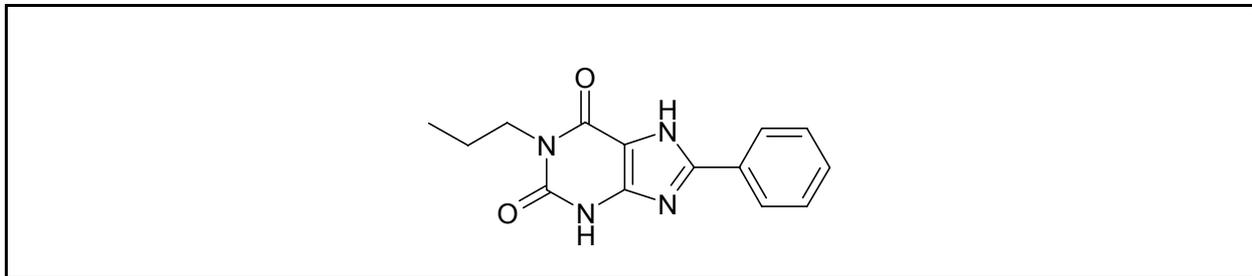


Abb. 16. 8-Phenyl-1-propylxanthin als potenter Antagonist für A_{2B} -Adenosinrezeptoren

Man geht bei einigen Antagonisten von Adenosinrezeptoren, die kein Xanthin-Grundgerüst haben, von einem anderen Bindungsmodus am Rezeptor aus. Dooley et al.¹⁰⁴ schlagen beispielsweise für Antagonisten aus einer Reihe von Pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidinen eine Bindungsweise vor, bei der C5 und N2 des Pyrazolopyrimidins jeweils mit C8 und C2 des Xanthinderivats übereinstimmen würden (Abb. 17).

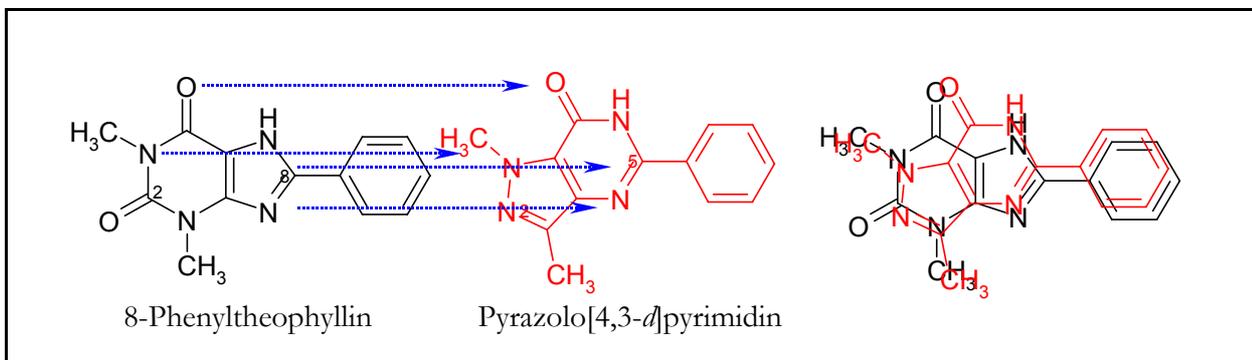


Abb. 17. Bindungsmodus für Pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine nach Dooley et al.¹⁰⁴

Wenn man dieses Bindungsmodell zu Grunde legt, so entsprechen sich C2 und C8 bei den N7-monosubstituierten Purin-6,8-dionen im Vergleich mit dem in Abb. 16 dargestellten 8-Phenyl-1-propylxanthin. Wenn man die Orientierung der Stickstoff- und Sauerstofffunktionen betrachtet und die Ausrichtung des aromatischen und des aliphatischen Restes, dann sind die beiden Verbindungen nahezu deckungsgleich. Auch das für die Bindung am Rezeptor wichtige Muster von Wasserstoffbrücken-Donoren und Wasserstoffbrücken-Akzeptoren bleibt erhalten (Abb. 18).

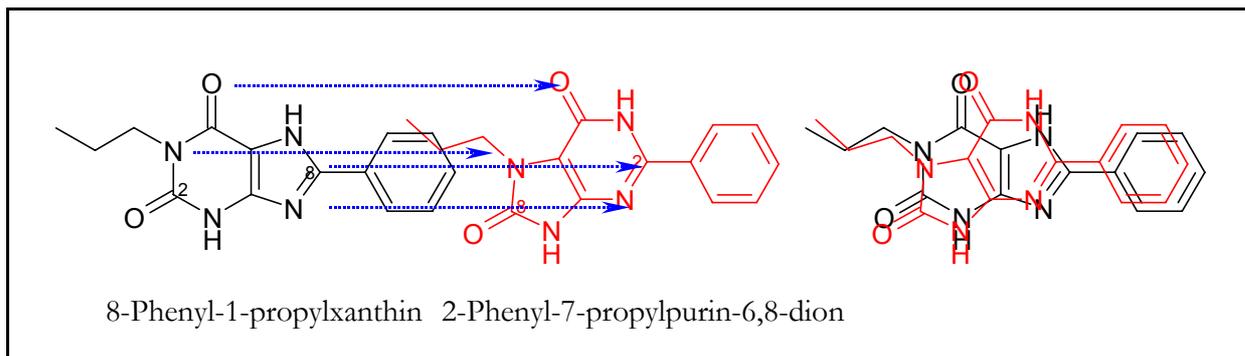


Abb. 18. Anwendung des alternativen Bindungsmodus auf 2-Phenylpurindione

Wie umfassend die Übereinstimmungen zwischen den in Abb. 18 gezeigten Strukturen ist, wird in der dreidimensionalen Darstellung dieses Sachverhaltes in Abb. 19 deutlich.

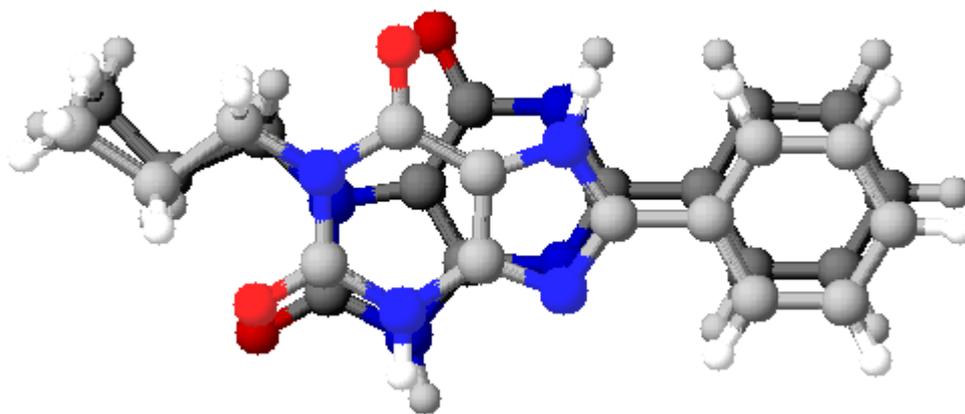


Abb. 19. Weitestgehende Deckung von 8-Phenyl-1-propylxanthin (heller) und 2-Phenyl-7-propylpurin-6,8-dion (dunkler)

Durch die Synthese N7-monosubstituierter 2-Phenylpurin-6,8-dione könnte man also zu einer neuen Verbindungsklasse mit hoher Affinität zum A_{2B} -Rezeptor gelangen, die sich von dem Xanthin-Grundgerüst unterscheidet.

Ein weiteres Projekt befasst sich mit dem 5-Phenyl-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin oder 8-Azapurin und dessen Eignung als Grundgerüst für die Darstellung von N7-substituierten 8-Azapurinen (Abb. 20). Diese wären strukturell eng verwandt mit den monosubstituierten 2-Phenylpurin-6,8-dionen und könnten gleichfalls potentielle Liganden am A_{2B} -Rezeptor darstellen. Zu diesem Zweck soll durch Alkylierung des 2-Phenyl-8-azapurin-4-on-Grundkörpers versucht werden, zu monosubstituierten Derivaten zu gelangen.

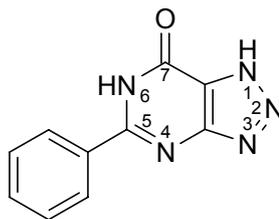


Abb. 20. 5-Phenyl-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-on oder 8-Aza-2-phenylpurin-6-on (nach Purin-Zählweise)

Die Synthese einer Reihe von 8-Aryl-2-phenylpurinen und strukturanalogen Verbindungen durch Kondensation mit Aldehyden mit dem Ziel, A_1 - oder A_3 -selektive Verbindungen zu erhalten, war ein weiteres Ziel dieser Arbeit. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die neue Substanzklasse der 5-Phenyl-oxazolo[5,4-*d*]pyrimidine und die Variation von Substituenten in Position 2/7 (Position 6/8 nach Purin-Zählweise) gelegt.

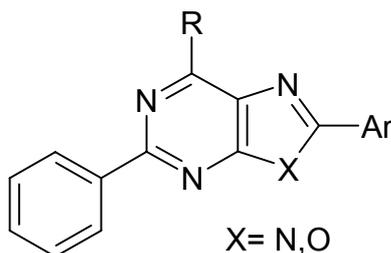


Abb. 21. 2,8-Diarylpurine und strukturanalogue Verbindungen

Ergänzend zu den im eigenen Arbeitskreis durchgeführten in-vitro-pharmakologischen Untersuchungen mit Hilfe von Radioligandbindungsstudien an nativen und rekombinanten Adenosinrezeptoren sollte die Wirkung ausgewählter Verbindungen im Rahmen eines Kooperationsprogramms mit der Kakatiya University in Warangal, Andhra Pradesh, Indien in In-vivo-Experimenten an Tiermodellen untersucht werden.

3 Synthesen

3.1 Klassische Synthese von Purinen und Xanthinen

Die Purinsynthese nach Traube^{105,106,107} über 6-Amino-pyrimidin-Zwischenstufen ermöglicht die Einführung zahlreicher Substituenten in Position 1, 2 und 3 des Pyrimidins, aus dem anschließend durch Nitrosierung und Ringschluss das Purin gebildet wird. Von Traube selbst stammt u.a. die Synthese von 2-Phenylhyloxanthin,¹²² die von besonderer Bedeutung für diese Arbeit ist, während Traubes Nachfolger die Syntheseroute beträchtlich erweitert haben.

In Abb. 22 ist eine schematische Übersicht des Aufbaus der Xanthin-Struktur mit mehreren Substituenten dargestellt. Ausgehend von einem Harnstoffderivat (**36**) und einem Cyanessigsäure-Derivat (anstelle der Säure **37** können z.B. das Natriumsalz oder der Ethylester **52** verwendet werden¹²²) wird durch Kondensation die 6-Aminopyrimidin-Zwischenstufe (**38**) hergestellt. Diese Zwischenstufe (**38**) wird in Position C5 durch elektrophile Substitution nitriert oder nitrosiert (**39**), wodurch der für die N7-Position des späteren Purins essentielle Stickstoff in das Molekül eingebaut wird. Nach Reduktion zur 5-Aminofunktion (**40**) erfolgt die Cyclisierung zum Purin (**41**).

Die Nitrosierung in Position 5 erfolgt üblicherweise mit Natriumnitrit, wobei die Löslichkeit des Edukts die Wahl des Lösungsmittels diktiert. Möglich ist die Verwendung von Wasser mit späterer Zugabe von Essigsäure,¹²¹ Natronlauge mit anschließendem Zusatz von Schwefelsäure bis zum Reaktions-pH-Wert,¹²² oder Eisessig,¹⁹⁹ wobei die Reaktion in homogener Phase abläuft. Eine Methode für die Nitrosierung von substituierten Aminopyrimidinen unter pH-neutralen Bedingungen beschreiben Melguizo, Low et al.²⁰² mit Isoamylnitrit in DMSO, was im Hinblick auf säurelabile Substituenten eine Bereicherung darstellt.

Die Reduktion der Nitrosogruppe zum primären Amin (**40**) wird mit Natriumdithionit in fester oder gelöster Form durchgeführt. Dazu wird das Nitrosopyrimidinon in Wasser bei erhöhter Temperatur suspendiert, wobei Bergmann²⁰¹ und Wooldridge¹¹¹ bis auf 60°C bzw. 70-80°C erhitzen, Traube und Herrmann¹²² sogar noch höher. Natriumdithionit wird portionsweise zugegeben, bis eine klare gelbe Lösung oder im Fall von Benzyl oder ähnlichen Resten eine gelbe Suspension entsteht. Häufig ist es möglich, ein acides Proton durch Verwendung von

halbkonzentriertem Ammoniak als Lösungsmittel auszunutzen,¹⁰⁸ wobei das Reduktionsvermögen von Natriumdithionit noch ansteigt. Alternativ kann mit Raney-Nickel oder Platin/Kohle katalytisch hydriert werden.¹⁰⁹

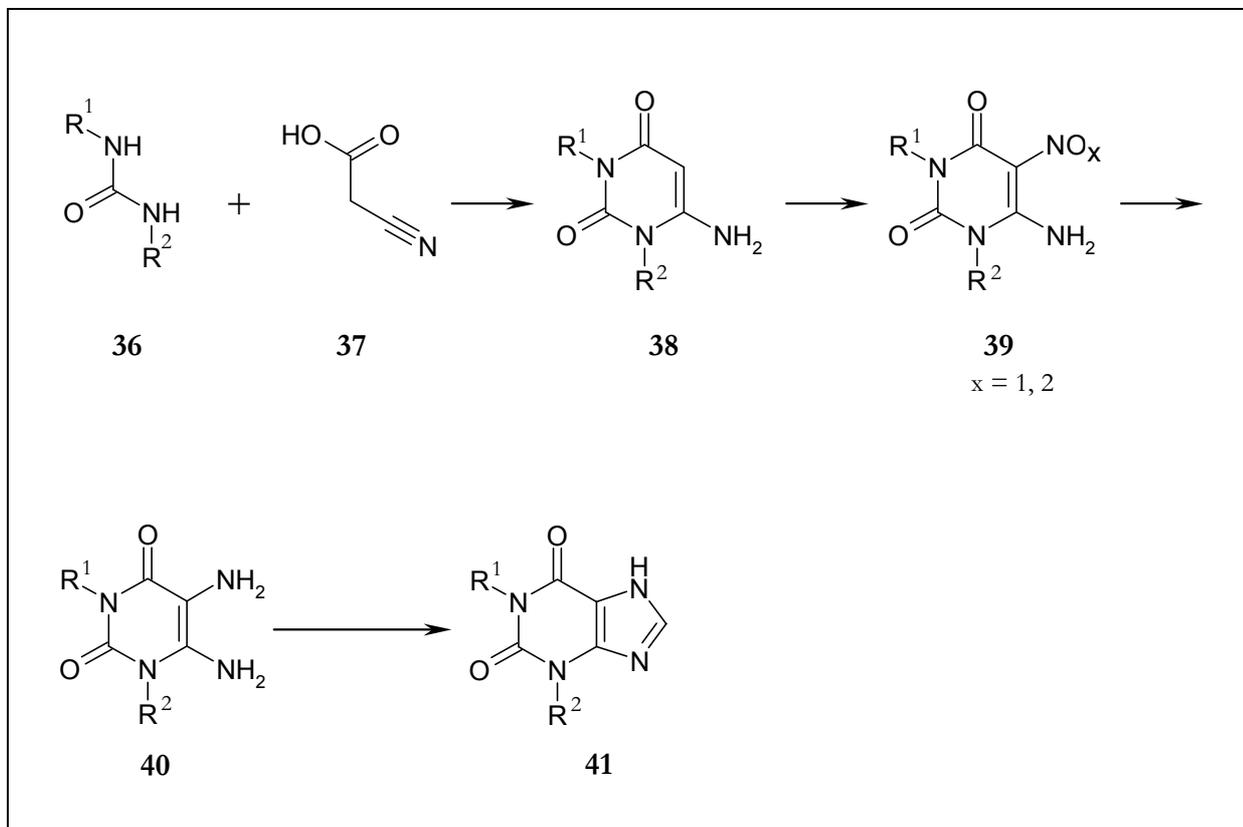


Abb. 22. Schematische Darstellung der Synthese von Xanthinen

Der Ringschluss zum 8-unsubstituierten 2-Phenylhypoxanthin wird nach Traube in konzentrierter Ameisensäure unter Reflux durchgeführt¹²² oder nach Bergmann mit Formamid bei 195-200°C.

Zum 2-Phenylpurin-6,8-dion (42) führt eine Umamidierungsreaktion nach Bergmann,²⁰¹ in der das Diamin mit 5 Äquivalenten Harnstoff bei 170-175°C zusammenschmolzen wird. Variabler ist eine Methode nach Pfeleiderer, wobei zunächst mit Chlorameisensäureethylester ein Carbaminsäureester dargestellt und dieser anschließend mit Natriumhydrid in DMF ringgeschlossen wird.¹⁰⁹ Weitere Methoden der Cyclisierung zu 8-substituierten Purinderivaten werden in Kapitel 3.5.1 und 3.8 erörtert.

Die in Abb. 23 dargestellten Synthesen von Pyrimidin-Bausteinen stammen von Traube selbst oder basieren auf seiner Arbeit, so dass eine Vielzahl unterschiedlich substituierter Pyrimidin-Derivate zugänglich ist.

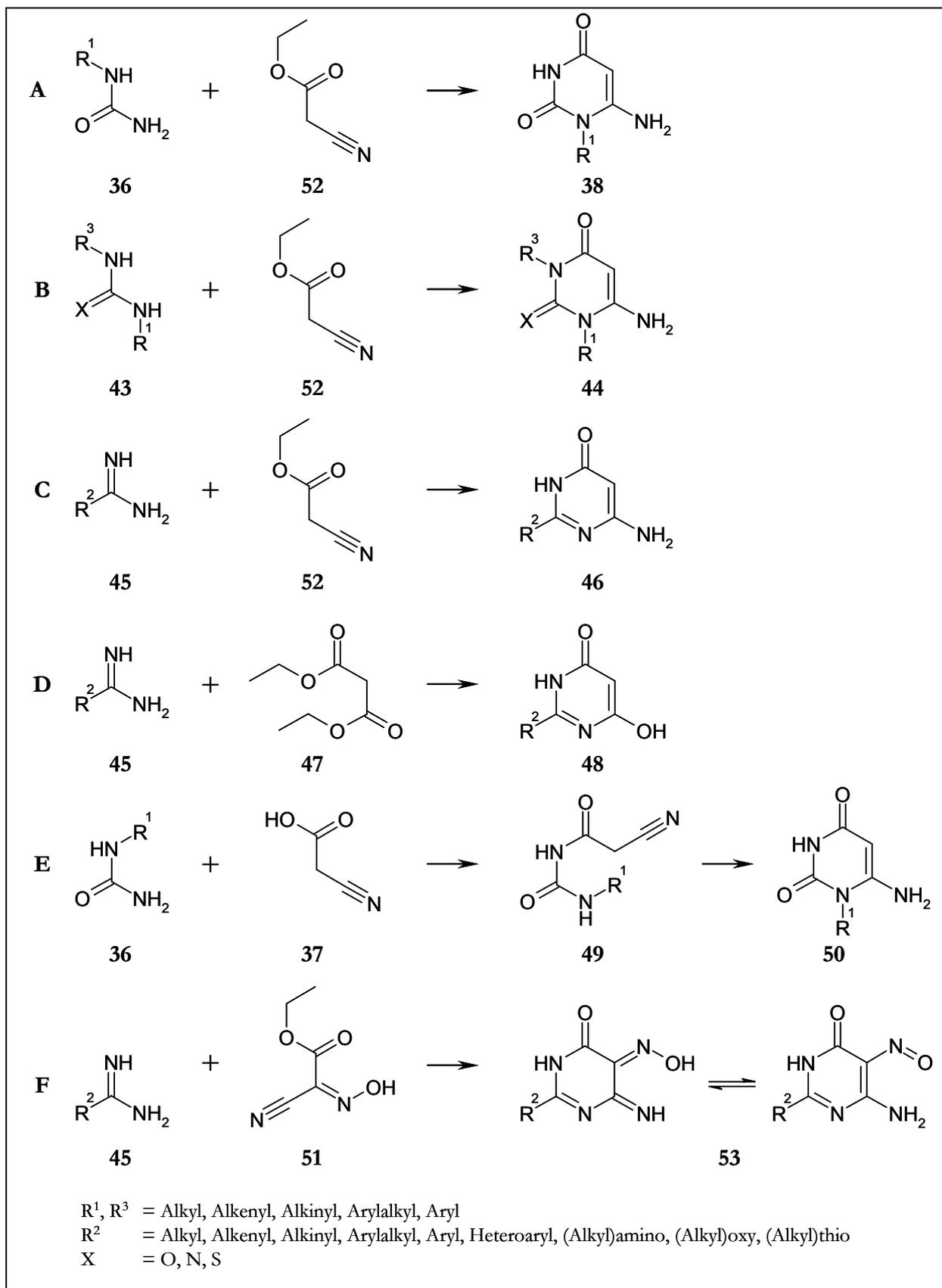


Abb. 23. Variationen von Traubes Pyrimidinsynthese

Uracilderivate kann man durch Kondensation von Cyanessigsäureethylester (**52**) mit einem Harnstoffderivat (**36**) (**A**) erhalten, das jeweils auf die Bedürfnisse zugeschnitten werden kann (**A/B**). Durch die Wahl monosubstituierter Harnstoffe ist es möglich zu N1-monosubstituierten Uracilen (**A**) zu gelangen; Verwendung von Thioharnstoffen oder Guanidin führt zu Schwefel- oder Stickstoff-haltigen Verbindungen (**B**).

Durch den Einsatz substituierter Amidinderivate (**45**) gelangt man zu 2-substituierten Pyrimidinen wie den in Kapitel 3.3 diskutierten 2-Phenylpyrimidinonen (**46**) (**C**)

Analog zur Darstellung von Barbitursäuren ist die Kondensation mit Malonsäureestern (**47**) möglich und führt zu einer zweiten Oxofunktion am C6 (**48**) (**D**). Von der Verwendung von Cyanessigsäure (**37**) mit monosubstituierten Harnstoffen (**36**) berichten Papesch und Schröder,¹¹⁰ wobei schrittweise zunächst der Cyanoacetylharnstoff (**49**) gebildet wird, der dann zum N1-substituierten 6-Aminouracil (**50**) ringgeschlossen wird (**E**). Wooldridge et al.¹¹¹ führen die Kondensation mit Hydroxyiminocyanessigsäureethylester (**51**) durch und gelangen in einem Schritt zu 5-Nitrosopyrimidinonen (**53**), die sich leicht weiter verarbeiten lassen (**F**).

3.2 Einführung des N7-Substituenten

3.2.1 Literaturbekannte Synthesen

Zahlreiche Möglichkeiten sind denkbar, wie man einen Substituenten selektiv in die Position N7 des Purin-6,8-dions einführen kann. Ausgehend vom Pyrimidinon bietet sich die Halogenierung in Position 5 mit anschließender Substitution durch Alkylamine an, wie sie an der Position 6 des Chlorpyrimidinons erfolgreich¹²¹ durchgeführt werden kann (s. Kapitel 3.3.2). Des Weiteren ist die genannte Substitution bei Uracilen möglich, sofern die Elektronendichte am C5 nicht zu hoch wird. Johnson und Matsuo¹¹² sowie Phillips¹¹³ führen Umsetzungen von 5-Bromuracil mit Methylamin bzw. Ammoniak und Dimethylamin allerdings unter drastischen Bedingungen durch (bei 150-180°C im Druckgefäß).

Hutzenlaub und Pfeleiderer berichten von der Substitution durch Methylamin (**54**) an 6-Amino-1-benzyl-5-bromuracil (**55**) mit einer Ausbeute von 95%,¹¹⁴ während 1-unsubstituierte Amino-5-bromuracile (**57**) sich der Reaktion widersetzen (Abb. 24).

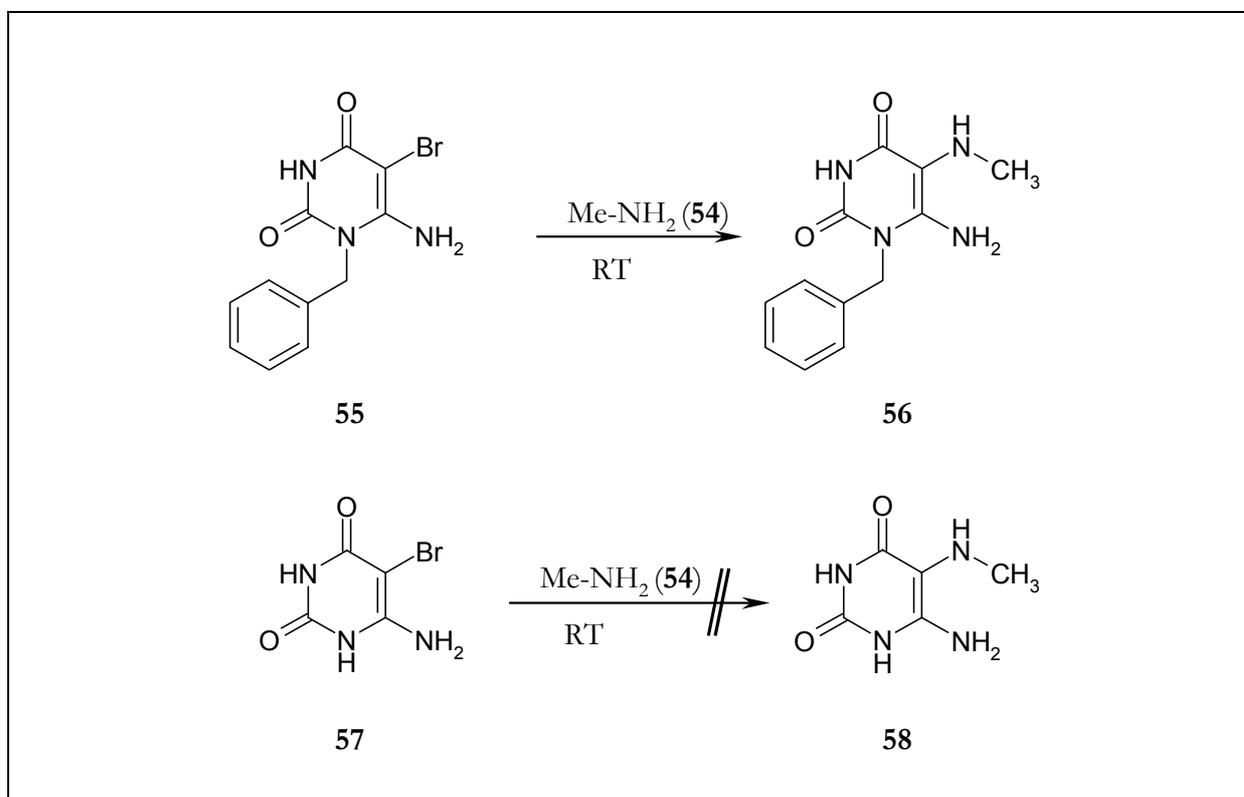


Abb. 24. Halogen-Amin-Austausch an Uracilen nach Hutzenlaub und Pfeleiderer¹¹⁴

Als Begründung für die Reaktionsträgheit von **57** wird eine Deprotonierung des N1-H durch das eingesetzte Amin angegeben, wobei das mesomeriestabilisierte Anion durch Konjugation mit C5 dort die Elektronendichte stark erhöht.

Vorhersagen über den Einfluss eines 2-Phenylsubstituenten auf die Substituierbarkeit von **57** durch Alkylamine sind insofern etwas zwiespältig, als einerseits die Delokalisation einer negativen Ladung durch den Aromaten begünstigt wird andererseits sich die Elektronendichte im Pyrimidinring verringert.

Die Übertragung auf das 6-Amino-2-phenylpyrimidinon-System (**59**) versucht Frobenius¹⁹⁹ und stellt zunächst das 5-Brom- sowie das 5-Iodderivat dar. Es wird mit 40%iger wässriger Methylaminlösung in n-Butanol im Druckgefäß gearbeitet und nach 18 h bei 150°C bei Einsatz von 2.2 Äquivalenten Methylamin werden neben viel Edukt hauptsächlich Zersetzungsprodukte registriert. Die Neigung zur Zersetzung ist bei dem Iodderivat noch stärker ausgeprägt.

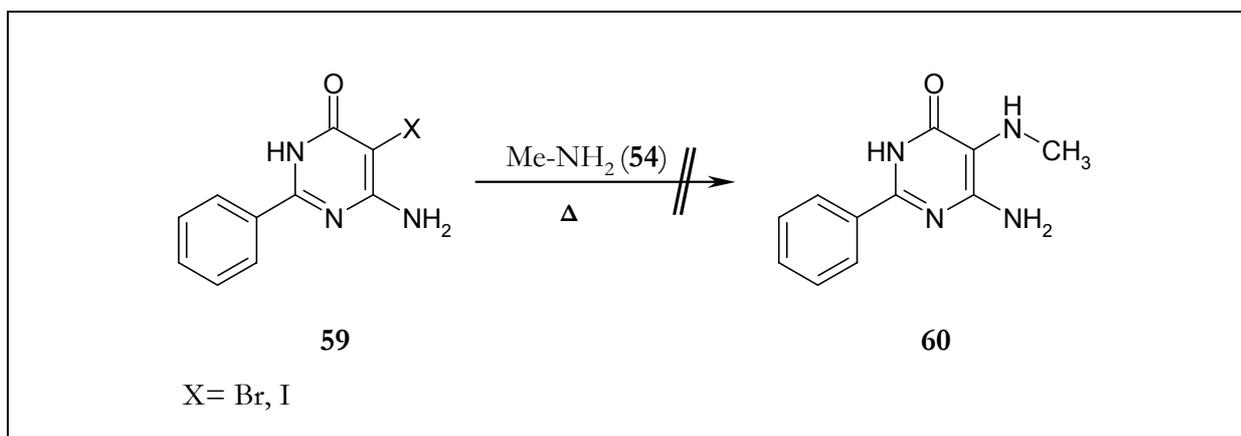


Abb. 25. Versuch zum Halogen-Amin-Austausch von Frobenius¹⁹⁹

Ausgehend vom 5,6-Diaminopyrimidinon kann man durch Umsetzung mit Carbonsäureanhydriden oder -chloriden zu N⁵-Carbamid-substituierten 6-Aminopyrimidinonen gelangen. Gleichfalls ist durch Kondensation mit einem Aldehyd die Bildung eines Imins in Position 5 möglich. Diese beiden Substanzklassen können durch Reduktion des Amids bzw. des Imins theoretisch in 5-Alkylamino-6-aminopyrimidinone überführt werden (Abb. 26).

Brown¹¹⁵ verfolgt die Amid-Route und stellt durch Reduktion von 4-Amino-5-formylamino-2-methylthiopyrimidin mit Lithiumaluminiumhydrid das entsprechende Methylamin dar.

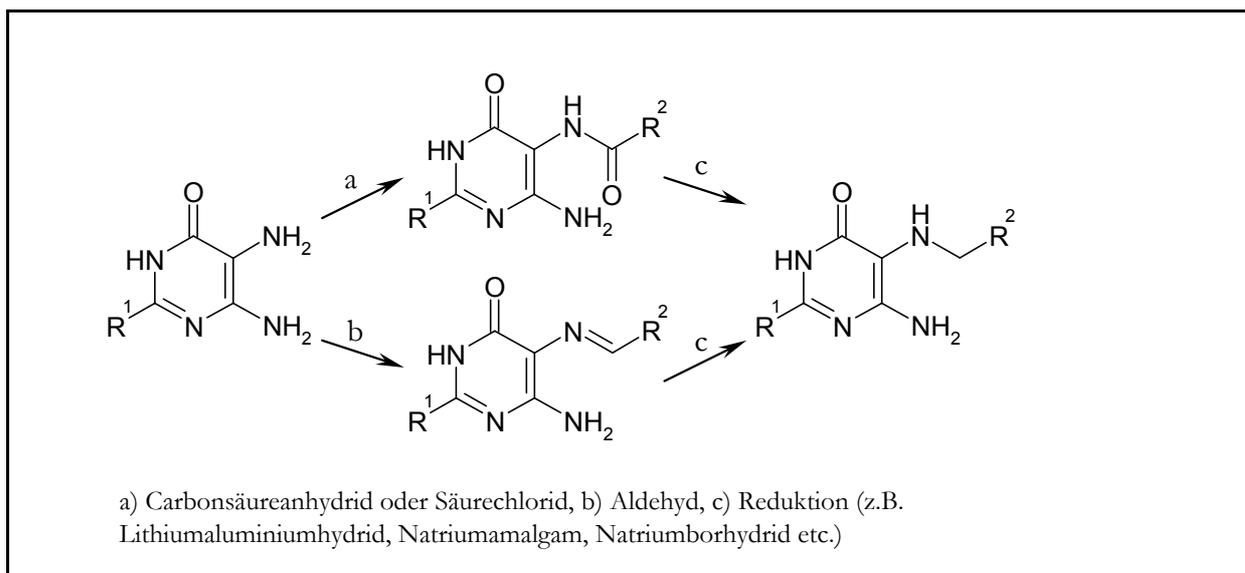


Abb. 26. Möglichkeiten zur Darstellung von 5-Alkylamino-6-aminopyrimidin-Derivaten über Amid- und Imin-Zwischenstufen

Bereits Traube¹¹⁶ kondensiert 5,6-Diaminouracil mit Benzaldehyd zum Imin und reduziert das Benzyliden-Derivat mit Natriumamalgam, wie auch Barlin und Pfeleiderer,¹¹⁷ die 2,5,6-Triaminopyrimidinon mit Benzaldehyd in gleicher Weise reagieren lassen. Baker und Santi¹¹⁸ verwenden Natriumborhydrid zur Reduktion eines aus 2,5-Diamino-6-methylaminopyrimidinon und Zimt-aldehyd hergestellten Imins. Die Übertragung auf andere Systeme durch Deters,¹¹⁹ der versucht die aus 5,6-Diamino-3-propyluracil und Benzaldehyd bzw. Formaldehyd hergestellten Imine mit Natriumborhydrid zu reduzieren, verläuft unbefriedigend.

3.2.2 Eigene Versuche

In einem eigenen Versuch zum Halogen-Amin-Austausch wurde zunächst 2-Phenyl-4-propyloxy-pyrimidin-4-on unter Standardbedingungen mit elementarem Brom in Eisessig in Position 5 bromiert. Anschließend wurde das bromierte Produkt (61) mit Propylamin (62) in Acetonitril erwärmt, aber selbst nach 24 h konnte keine Umsetzung beobachtet werden.

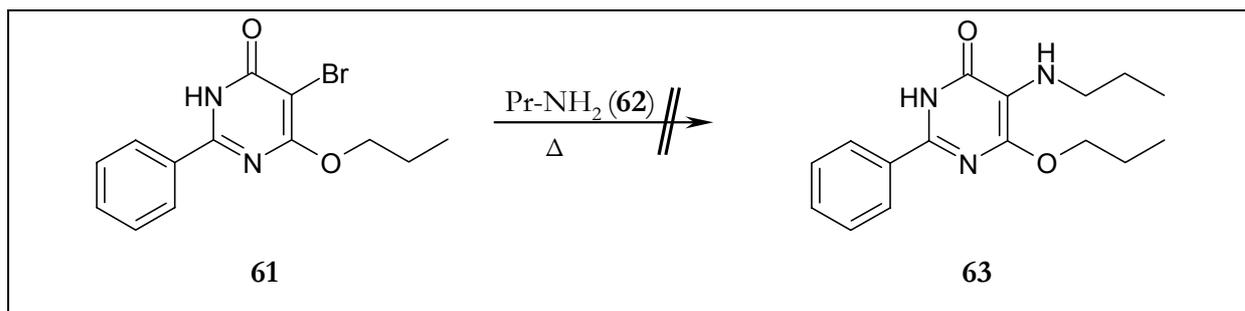


Abb. 27. Versuch zum Halogen-Amin-Austausch

3.3 Synthese von 6-substituierten 2-Phenylpyrimidinonen

3.3.1 Literatursynthesen

Basis der Synthesen zur Darstellung von N7-monosubstituierten Purin-6,8-dionen, 2,8-Diaryl-substituierten Purin-6-onen und Oxazolo[5,4-*d*]pyrimidinen ist die Synthese der Vorstufe 6-Amino-2-phenylpyrimidin-4-on (**64**) und die Einführung von 6-Alkyl- bzw. 6-Arylalkylresten (**65**).

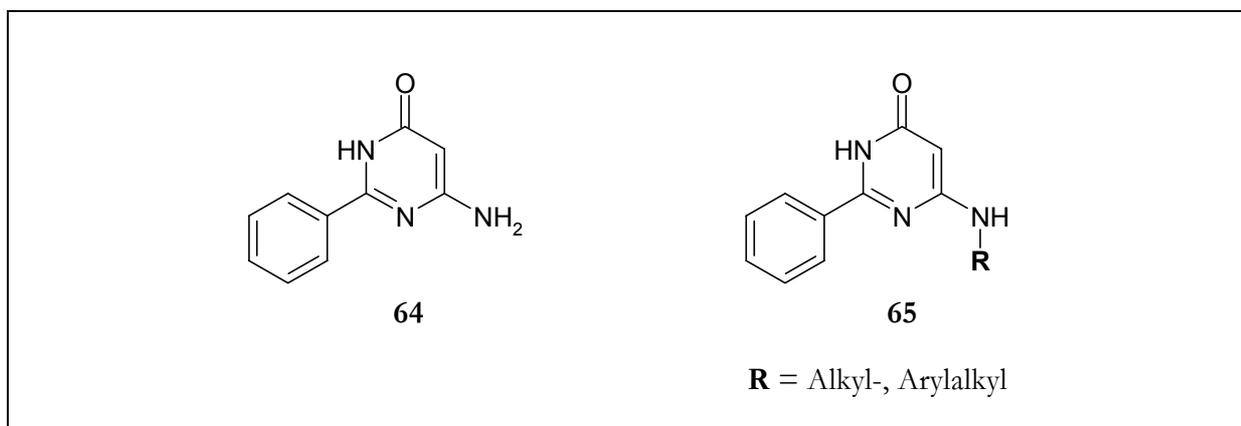


Abb. 28. Der 6-Amino-2-phenylpyrimidin-4-on-Grundkörper

Das 6-Aminopyrimidinon ist nach der Traube-Synthese durch Kondensation von Benzamidin (**66**) und Cyanessigsäureethylester (**37**) in Natriumalkoholat durch 12-stündiges Rühren bei Raumtemperatur zugänglich, wie Traube und Herrmann¹²² bei der Synthese von 2-Phenyladenin und 2-Phenylhypoxanthin beschreiben. Bergmann et al.²⁰¹ verbessern diesen Schritt durch Verwendung des stabileren Benzamidin-Hydrochlorids (**67**) und Kochen unter Reflux, wobei die Reaktion nach 4 h beendet ist und das Produkt sehr sauber anfällt.

Eigene Versuche zur direkten Alkylierung von 6-Amino-2-phenylpyrimidin-4-on (**64**) zwecks Einführen einer Schutzgruppe führen ausschließlich zu O-Alkylderivaten. So wird mit BOC-Anhydrid (DiBOC) in geringer Ausbeute das O-Acylderivat und durch Alkylierung mit Propyliodid in DMF unter Zusatz von Kaliumcarbonat als Base mit fast quantitativer Umsetzung der Propylether (**68**) dargestellt.

Es wird vermutet, dass die Desaktivierung des Amins durch Vorliegen als Teilstruktur eines vinylogenen Amids einerseits und durch den Elektronenzug des Heteroaromaten andererseits erfolgt. Es wird daher versucht durch direkte Alkylierung mit einem großen Überschuss an

Propyliodid zu einer O⁴/N⁶-Disubstitution zu gelangen, wobei jedoch weiterhin lediglich das O⁶-Alkyl-Produkt (**68**) entsteht.

Die Elektronendichte am Amin dieses Produkts ist allerdings verglichen mit dem Edukt signifikant erhöht. Die elektrophile Substitution mit Natriumnitrit führt normalerweise zu C5-Nitrosoderivaten und ist Bestandteil der Traube-Route. Im Fall des Propylethers (**68**) führt die Nitrosierung in Folge der erhöhten Elektronendichte an N⁶ zur Bildung eines Nitrosamins und Eliminierung von Stickstoff, wobei das 6-Propyloxy-2-phenylpyrimidin-4-on (**69**) entsteht.

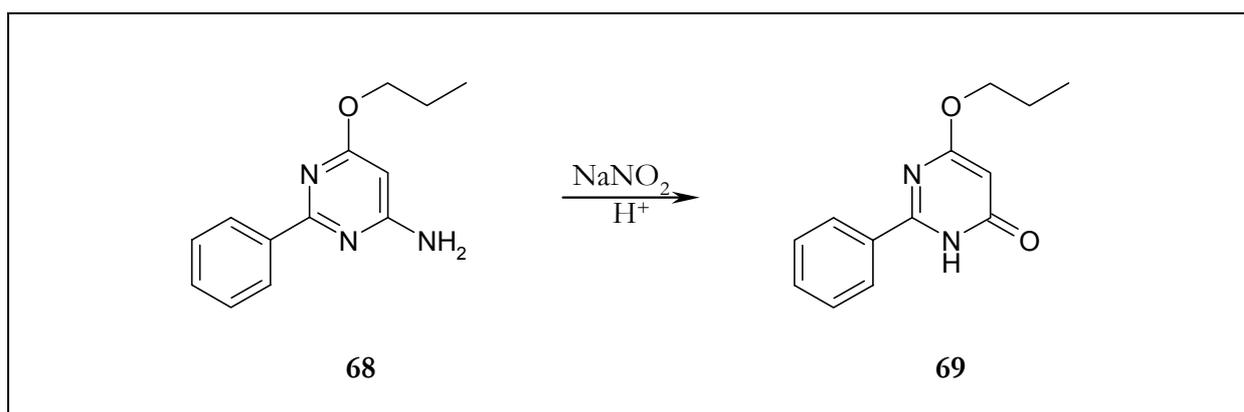


Abb. 29. Eliminierung von N₂ durch Natriumnitrit

Es wird versucht, das Amin (**64**) in ein Benzylidenimin zu überführen, um nach einer Reduktion zu einer Benzylschutzgruppe zu gelangen. Leider führt dieser Ansatz zu keiner Umsetzung. Auch eine Eintopf-Methode nach Dubé und Scholte¹²⁰ zur reduktiven Aminierung mit Aldehyden, Trifluoressigsäure und Triethylsilan führt zu keinem Ergebnis.

Die Darstellung der substituierten 6-(Aryl)alkylamino-Derivate (**65**) erfordert folglich einen etwas größeren Aufwand. Zunächst wird das 6-Hydroxy-2-phenylpyrimidin-4-on (**70**) durch die Kondensation von Benzamidin-Hydrochlorid (**65**) mit Malonsäurediethylester (**47**) nach Hendry und Homer¹⁹⁶ dargestellt und einer bis-Chlorierung mit POCl₃ unter Zusatz von N,N-Dimethylanilin unterzogen.¹⁹⁶ Anschließend erfolgt eine partielle Hydrolyse zum monochlorierten Pyrimidinon (**72**) nach Stahl, Lehmkuhl und Christensen¹⁹⁷ mit 10%iger Natronlauge, wobei das Monochlor-Produkt als Anion vorliegt und nicht weiter von Hydroxidionen angegriffen wird, so dass die Reaktion auf dieser Stufe zum Stillstand kommt. Die Einführung des entsprechendenamins gelingt durch die Reaktion des 6-Chlor-2-phenylpyrimidinons (**72**) mit einem Amin in n-Butanol unter Reflux (mit kurzkettigeren Alkylresten im Druckgefäß) nach Yoneda und Nagamatsu¹²¹ und liefert die gewünschten 6-(Aryl)alkylamino-Derivate (**65**).

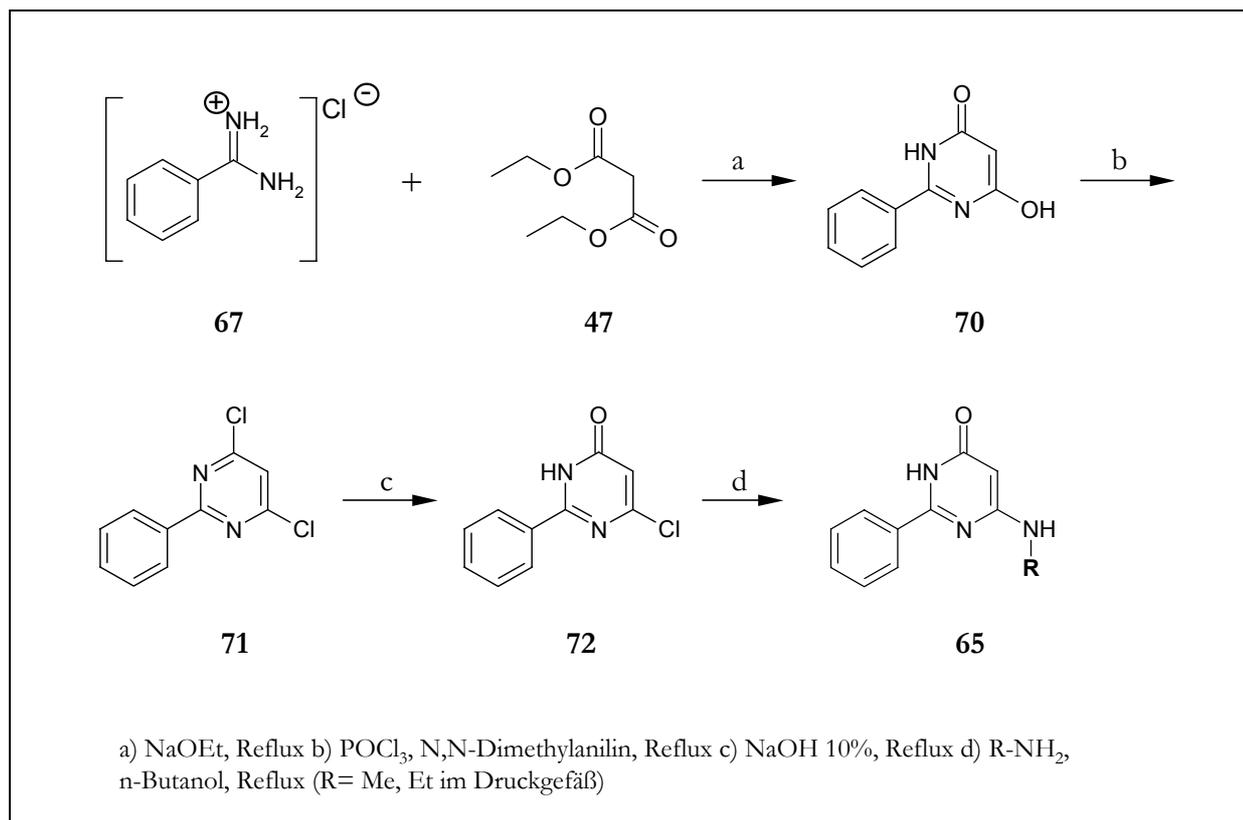


Abb. 30. Darstellung von 6-Alkyl-/Arylamino-pyrimidinonen

3.3.2 Darstellung der substituierten 6-Amino-2-phenylpyrimidinone

Die Synthese der unter **65** zusammengefassten 6-Alkyl-/Arylamino-pyrimidinone **76**, **77**, **78**, **79**, **80** und **81** (s. Tab. 3) wird nach der in Abb. 30 vorgestellten Route durchgeführt. Im ersten Reaktionsschritt (a) wird das 4-Hydroxy-2-phenylpyrimidin-6-on (**70**) analog der Traube-Route nach Hendry und Homer¹⁹⁶ durch Kondensation von wasserfreiem Benzamidin-Hydrochlorid mit Malonsäurediethylester in Natriumethanolat dargestellt. Die Reaktion wird alternativ auch in Natriummethanolat durchgeführt, wodurch sich keine Verschlechterung der Ausbeute ergibt. Nach drei bis vier Stunden Reflux wird das überschüssige Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und das Produkt durch Zugabe von Essigsäure ausgefällt.

Bei der Strukturaufklärung mit Hilfe von NMR-Spektroskopie gilt es zu klären, ob **70** als symmetrische Dihydroxy- oder Dioxo-Form oder aber als unsymmetrische Oxo-hydroxy-Verbindung vorliegt (Abb. 31).

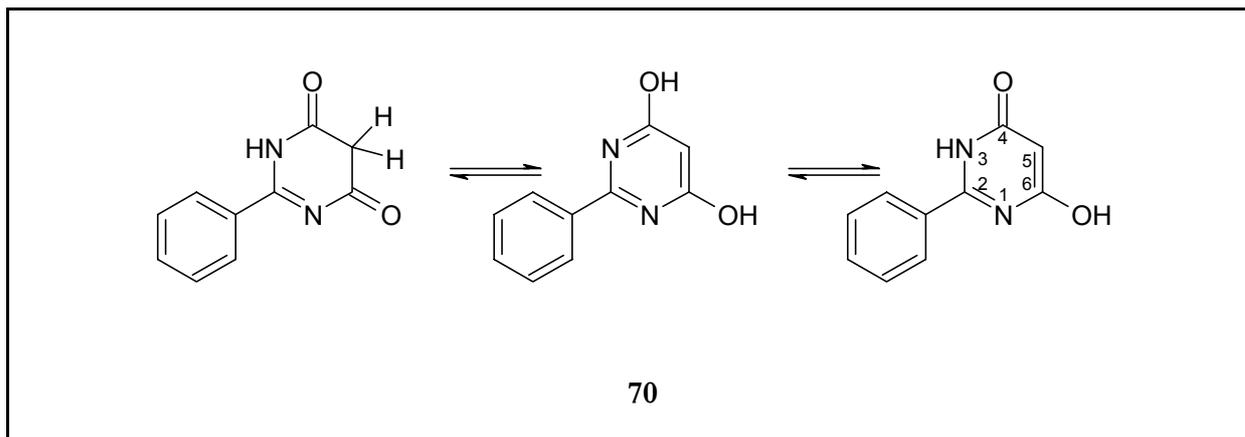


Abb. 31. Diskutierte tautomere Di-Oxo-, Di-Hydroxy und Oxo-Hydroxy-Formen von **70**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **70** ist das C5-H als ein Singulett der Intensität 1H bei 5.36 ppm zu erkennen, d.h. C5 ist in eine olefinische Struktur eingebunden. Bei einer Di-Oxo-Form würde es sich bei C5 um eine Methylengruppe handeln, so dass die Intensität 2H wäre; ergo verbietet sich eine Di-Oxo-Form. Eine Di-Hydroxy-Form ist zu erwägen, zumal als weiteres Indiz für eine symmetrische Struktur ein breites Singulett bei 11.81 ppm mit der Intensität 1.7 vorliegt, was für zwei äquivalente Wasserstoffkerne spricht, die einem partiellen Deuterium-Austausch unterliegen. Diese könnten dann den beiden potentiellen Hydroxygruppen zugeordnet werden.

Auch nach den $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von **70** könnte man vermuten, dass eine symmetrische Form vorliegt, da für C2, C4, C5 und C6 nur drei Signale bei 88.2 (C5), 157.5 (C2) und 167.2 (C4, C6) ppm auftreten.

Aufschluß liefert der Vergleich mit den $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten verwandter Verbindungen (Abb. 32). Die $^{13}\text{C-NMR}$ -Verschiebungen von 2-Phenyl-6-propyloxy-3H-pyrimidin-4-on (**69**) offenbaren die große Ähnlichkeit der beiden Strukturen **70** und **69**. Substitutionsbedingt ist in **69** das C6 auf 170.1 ppm tieffeldverschoben aber C5 (88.7 ppm), C2 (158.6 ppm) und C4 (166.5 ppm) sind im Prinzip an der gleichen Stelle im Spektrum, was bei beiden Strukturen gegen eine vollständige Aromatisierung des Heterocyclus spricht. Bei dem Paar 6-Amino-2-phenyl-3H-pyrimidin-4-on (**64**) und 2-Phenyl-6-propoxy-pyrimidin-4-ylamin (**68**) hingegen ist die Auswirkung der Aromatizität zu beobachten: C2 verschiebt sich von 157.5 ppm durch Aromatisierung des Heterocyclus nach 163.6 ppm. Dies belegt, dass der Heterocyclus in **70** den Strukturen von **64** und **69** entspricht, die keinen aromatischen Pyrimidinring aufweisen.

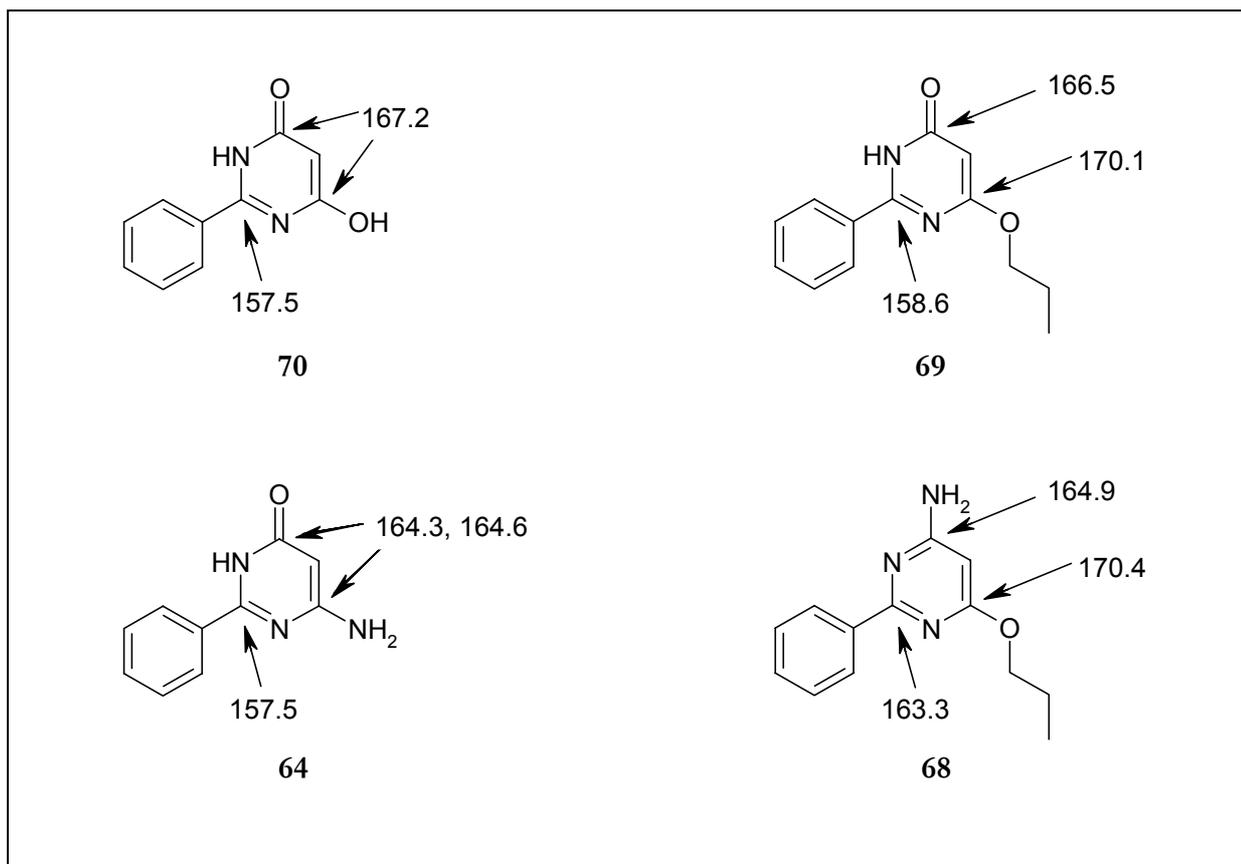


Abb. 32. Vergleich der ^{13}C -NMR-Signale einiger 2-Phenylpyrimidin-Derivate

Die scheinbare Symmetrie lässt sich dadurch begründen, dass C4 und C6 im 6-Hydroxy-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-on (**70**) Teil einer vinylogenen Carbonsäure sind und Tautomerisierung stattfinden kann (Abb. 33). Die beiden Tautomere (C4-OH und C6-OH) sind nicht mehr unterscheidbar. Das beobachtete Signal bei 11.81 ppm ist daher auf das N3-H und die C6-OH-Gruppe bzw. N1-H und die C4-OH-Gruppe im Tautomer zurückzuführen.

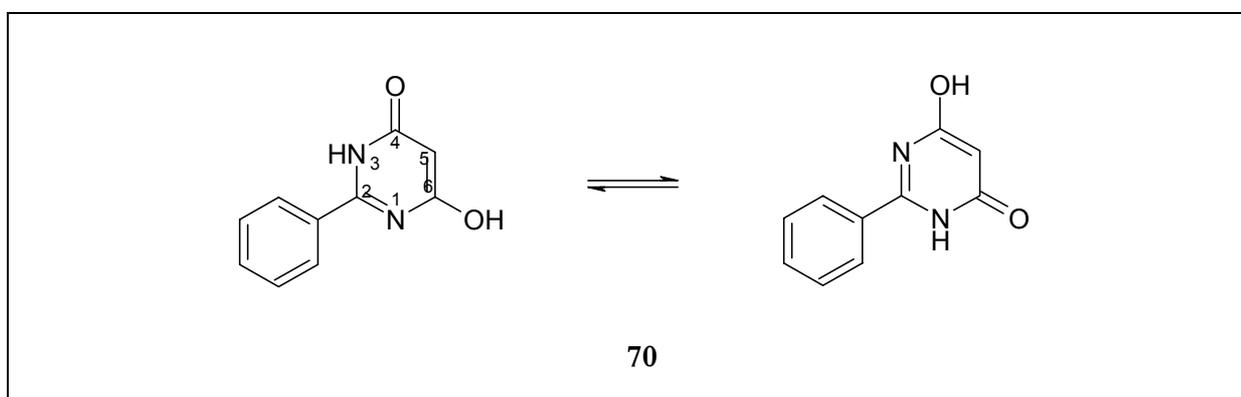


Abb. 33. Tautomerie von 6-Hydroxy-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-on (**70**)

Die Chlorierung zum 4,6-Dichlor-2-phenylpyrimidin (**71**) (Abb. 30 (b)) erfolgt mit POCl_3 in Anwesenheit von *N,N*-Dimethylanilin durch einstündiges Kochen unter Reflux und gelingt mit

sehr guter Ausbeute (85%). Das überschüssige POCl_3 wird abdestilliert, wobei sich ein zäher blauschwarzer Rückstand bildet, der vorsichtig in Eiswasser aufgenommen wird. Es ist möglich, die entstandene, hellere Substanz durch mehrfaches Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser umzukristallisieren, wobei die dunkle Verunreinigung allerdings sehr störend ist.

Die Aufreinigung lässt sich jedoch auf elegante Weise vereinfachen indem man der wässrigen Suspension soviel Ethanol zugibt, dass das Ethanol/Wasser-Verhältnis 1 : 2 erreicht. Das Produkt kann dann mit einem Ethylacetat/Petrolether-Gemisch im Verhältnis 1 : 1 ausgeschüttelt werden, während die dunkle Verunreinigung in der wässrigen Phase zurückbleibt. Das Einengen der organischen Phase führt zum Produkt, das bei Bedarf aus Ethanol/Wasser umkristallisiert werden kann.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum des 4,6-Dichlor-2-phenylpyrimidins (**71**) liegen C5 und C2 deutlich bei tieferem Feld als im Spektrum von (**70**), C5 bei 118.7 (also um 30 ppm tieffeldverschoben!) und C2 bei 165.6 ppm (zuvor bei 157.5 ppm), was Frobenius¹⁹⁹ auf den stark entschirmenden Effekt der Chloratome zurückführt. Wie allerdings beim Vergleich von Benzol (**73**) mit Chlorbenzol (**74**) klar wird, ist dieser Effekt alleine, auch wenn man beide Chloratome berücksichtigt, nicht stark genug, um eine Tieffeldverschiebung von 30 ppm zu erklären (Abb. 34¹²³).

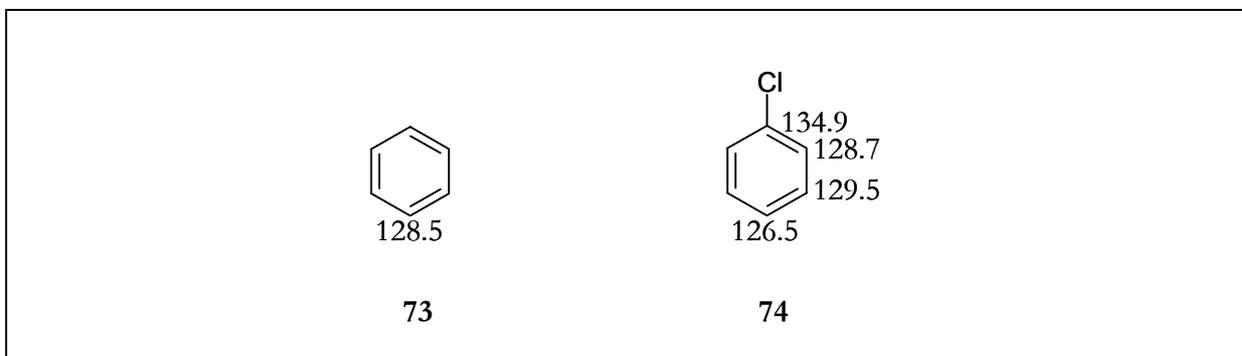


Abb. 34. Auswirkung eines Chlorsubstituenten auf die ^{13}C -Verschiebungen im Benzol-Spektrum

Die Erklärung liegt vielmehr darin, dass sich durch die Substitution das aromatische System des Pyrimidins wieder ausbildet und somit die Verschiebungen (v. a. C5) des 4,6-Dichlor-2-phenylpyrimidins (**71**) eher denen des unsubstituierten Pyrimidins (**75**) entsprechen. Die Tieffeldverschiebungen von C2 und C4/C6 lassen sich dann durch den elektronenziehenden Effekt des Phenylrestes sowie den induktiven Effekt des Chlors erklären.

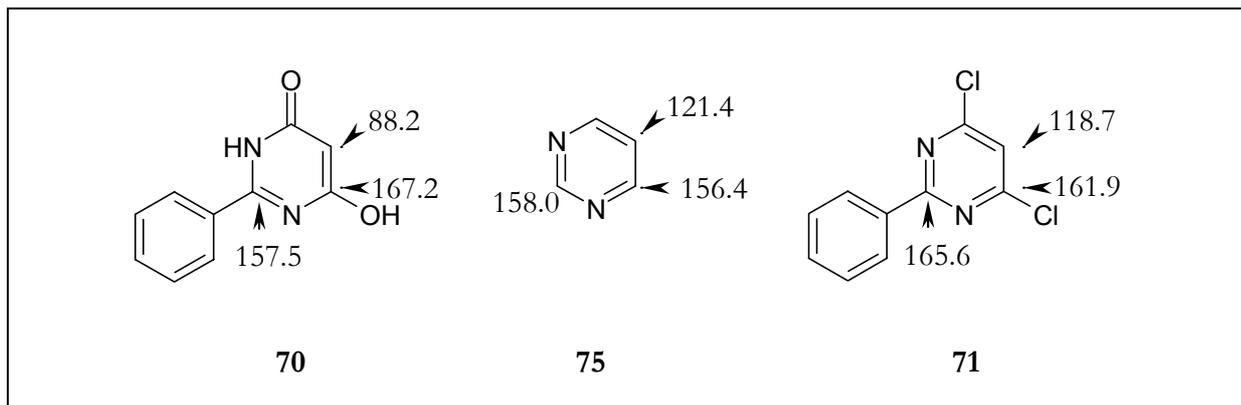


Abb. 35. Vergleich der ¹³C-NMR-Verschiebungen von 4-Hydroxy-2-phenylpyrimidin-6-on (70), Pyrimidin (75) und 4,6-Dichlor-2-phenylpyrimidin (71)

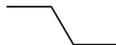
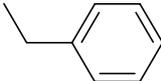
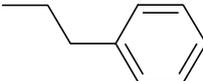
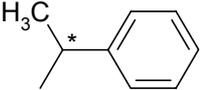
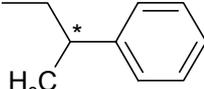
Die beiden Chloratome sind deutlich im EI-Massenspektrum zu erkennen, wo sie zum einen im Molekülpeak auf Grund ihres typischen Isotopen-Musters auffallen (M^+ m/z 224 (100%), $M+2$ (65%), $M+4$ (10%)) und zum anderen durch die sukzessive Abspaltung von 35 und 36 amu (Cl^+ und HCl).

Die partielle Hydrolyse des Dichlorpyrimidins zum 6-Chlor-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-on (72) führen Yoneda und Nagamatsu¹²¹ mit einer Mischung aus *n*-Butanol und konz. Salzsäure durch. Milder verläuft die Reaktion bei basischer Katalyse mit 10%iger Natronlauge unter Reflux,¹⁹⁷ wobei das Produkt als Anion vorliegt und aus der Reaktionslösung mit Eisessig ausgefällt sowie anschließend aus Ethanol umkristallisiert werden kann (Abb. 30 (c)). Die erhöhte negative Ladungsdichte im Anion ist auch der Grund, warum die Reaktion nach einem Chlor-Austausch zum Stillstand kommt; es wurde versucht, die erhöhte Ladungsdichte an C5 auszunutzen, um die Nitrosierung in Position 5 vorzuziehen (s Kapitel 3.6.4 und Abb. 61).

Der Austausch des verbliebenen Chloratoms gegen (Aryl)alkylamine (Abb. 30 (d)) wird nach dem von Nagamatsu^{207,198} für *N*-Methyl-, *N*-Propyl- (sowie andere *n*-Alkylreste) und *N*-Benzylderivate beschriebenen Verfahren mit 2.2 Äquivalenten Amin in *n*-Butanol unter Reflux bei einer Reaktionsdauer von 4-5 h durchgeführt. Bei den kürzerkettigen Alkylaminen ist die Verwendung eines Druckgefäßes zu empfehlen. Nach dem Erkalten der Reaktionsmischung gibt es zwei Möglichkeiten, das Produkt zu isolieren. Bei den Benzyl-, Phenylethyl und anderen Arylalkylresten kann man die Produkte durch Zugabe von Diethylether ausfällen, jedoch verläuft diese Fällung häufig nicht vollständig, so dass nach dem Filtrieren das Filtrat zusätzlich eingengt werden muss. Alternativ wird das Lösungsmittel in vacuo entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Ausbeuten liegen nach der Umkristallisation aus Ethanol zwischen 21% beim Einsatz von 1-Methyl-2-phenylethylamin und 84% bei 2-Phenylethylamin. Auf diese Weise

können die Alkylaminopyrimidinone **76** und **77** sowie die Arylalkylaminopyrimidinone **78**, **79**, **80** und **81** dargestellt werden (Tab. 3).

Tab. 3. Darstellung der 6-(Aryl)alkylamino-2-phenylpyrimidin-4-one 76 - 81

Verbindung	R
76	—CH ₃
77	
78	
79	
80	 rac.
81	 rac.

Die Unterschiede in den NMR-Spektren der Verbindungen **76** - **81** sind, wenn man die Verschiebungen der Atome des Grundgerüsts betrachtet, minimal. So liegt zum Beispiel das C5-H-Signal aller Verbindungen bei 5.00 ± 0.08 ppm mit Ausnahme der 1-Phenethyl-Verbindung **80**, deren C5-H-Signal mit einem weiteren H zu einen breiten Berg überlagert, der keine genaue Lokalisation zulässt. Im ¹³C-NMR-Spektrum sind die Schwankungen des C5-Signals mit 82.5 ± 1 ppm etwas größer. Die Verschiebungen der übrigen ¹³C-Kerne des Heteroaromaten sind bei allen Verbindungen nahezu unverändert (C2 156.6 ± 0.1 ppm, C4 163.9 ± 0.1 ppm, C6 162.7 ± 0.2

ppm). Der Einfluss der Substituenten auf den Heterocyclus ist also gering, lediglich bei **76** ist das C6-Signal um ca. 0.8 ppm tieffeldverschoben, was auf einen positiven induktiven Effekt des Methylsubstituenten zurückzuführen ist. Bemerkenswert ist, dass die NH-Signale der Arylalkylamine **78** - **81** gut ausgeprägt sind und je nach Substituent die erwartete Aufspaltung zeigen (z.B. als Triplett bei einer benachbarten Methylengruppe wie in **78** und **79** oder als Dublett bei den benachbarten Methingruppen in **80** und **81**). Im Gegensatz dazu lassen die α -C-H-Signale keinerlei Aufspaltung erkennen und liegen als breite Singulets vor.

Bei den arylalkylsubstituierten Verbindungen **78**, **79**, **80** und **81** lässt sich die Entschirmung des quartären C1' des Substituenten durch Alkylreste gut beobachten (Abb. 36), wobei der Effekt verzweigter Reste stärker ist, als der unverzweigter Reste.

Die unverzweigten Verbindungen mit Benzyl- (**78**) und 2-Phenylethylrest (**79**) zeigen eine Verschiebung von 139.1 bzw. 139.6 ppm für das entsprechende C1'-Atom. Die verzweigten Vertreter **80** bzw. **81** hingegen sind mit C1'-Verschiebungen von 145.3 bzw. 145.0 ppm deutlich stärker entschirmt. In der ortho-Position der Arylalkylreste ist eine Hochfeldverschiebung beim Übergang von unverzweigten zu α -verzweigten Alkylsubstituenten zu beobachten, was gut am Paar Benzyl- (**78**)/ 1-Phenylethylrest (**79**) nachzuverfolgen ist (Hochfeldshift von 126.8 zu 126.0 ppm).

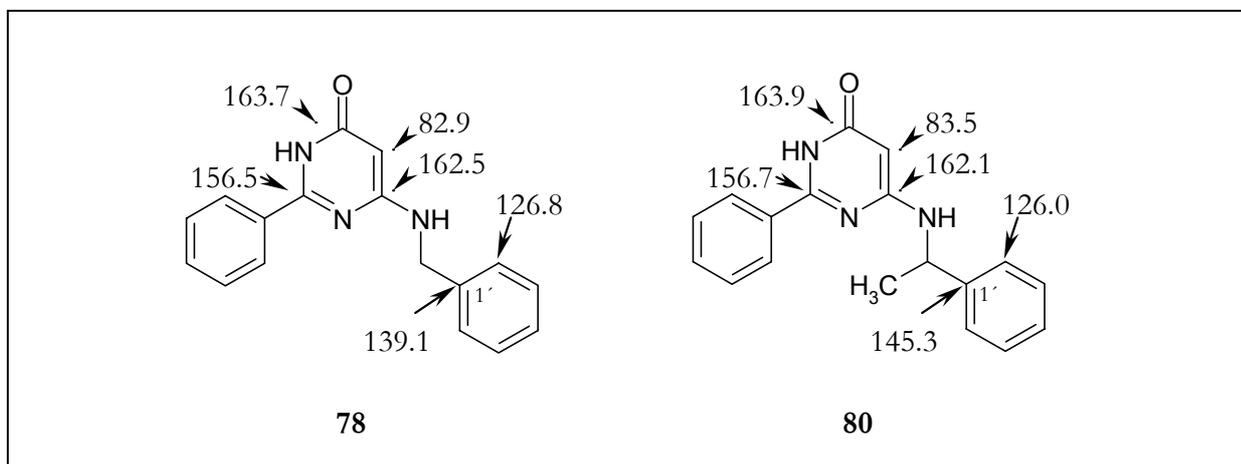


Abb. 36. Gegenüberstellung markanter Unterschiede der ^{13}C -NMR-Verschiebungen von **78** und **80**

Die dargestellten N⁶-substituierten 2-Phenylpyrimidinone dienen als Edukte für die Synthese von N⁷-substituierten Oxazolo[5,4-*d*]pyrimidinen und N⁹-substituierten 2,8-Diphenylpurinonen (s. Kapitel 3.9.2). Das N⁶-Benzylamino-2-phenylpyrimidinon (**78**) stellt eine wichtige Zwischenstufe bei der Synthese von N⁷-monosubstituierten 2-Phenylpurin-6-8-dionen dar, da auf diese Weise die Benzyl-Schutzgruppe in die spätere N⁹-Position eingefügt wird (Kapitel 3.6).

3.4 Darstellung von 5,6-Diaminopyrimidin-4-onen

3.4.1 Nitrosierung

Die Nitrosierung der 6-Aminopyrimidinone an C5 wird standardmäßig mit Natriumnitrit im sauren Milieu durchgeführt, wobei sich zwei Vorgehensweisen anbieten. Man kann entweder im wässrigen alkalischen Milieu die Reaktion beginnen und schrittweise den pH-Wert der Lösung senken, bis der Reaktions-pH-Wert erreicht ist oder die Reaktion in konz. Essigsäure durchführen.

Yoneda und Nagamatsu¹²¹ führen die Reaktion bei 6-Methylamino-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-on in Wasser mit 2 eq Natriumnitrit bei 95°C durch, wobei nach 10 min. Essigsäure hinzugegeben wird. Nachteil der Methode ist die Entstehung von Suspensionen, was durch Verwendung von 1M Natronlauge als Lösungsmittel nach Traube und Herrmann¹²² teilweise kompensiert werden kann. Der pH-Wert des Reaktionsgemischs wird durch sukzessive Zugabe von Schwefelsäure erniedrigt und die, je nach Substitutionsmuster, blauen bis grünen Nitrosoverbindungen fallen aus.

In der vorliegenden Arbeit wird das jeweilige Edukt in 1M Natronlauge gelöst und Natriumnitrit in 10%igem Überschuss zugegeben, wobei sich eine milchige Suspension ausbildet. Durch tropfenweise Zugabe von 1M Schwefelsäure wird der pH-Wert der Suspension verschoben und der Reaktionsverlauf lässt sich durch Veränderungen der Farbe verfolgen. Sobald sich eine kräftige Türkisfarbe, die nicht mehr von Grau durchsetzt ist, ausgebildet hat, wird die Zugabe von Säure eingestellt und das Produkt kann abfiltriert und mit etwas Wasser gewaschen werden.

Frobenius¹⁹⁹ führt die Nitrosierung analog zu den N3/N⁶-disubstituierten Uracilen bei Yoneda und Nagamatsu¹²¹ in Essigsäure durch, wodurch die Reaktion in einer homogenen Phase abläuft und das Produkt in der Regel in sehr guten Ausbeuten mit Wasser ausgefällt werden kann. Leider bleiben die Verbindungen mit kurzen Seitenketten oder ohne Rest (unsubstituierte 6-Aminofunktion oder Methylamin) in Lösung und können nur in geringen Ausbeuten daraus isoliert werden.

Es empfiehlt sich daher, die Nitrosierung bei diesen kürzerkettigen Substituenten in Natronlauge mit anschließendem Zusatz von Schwefelsäure durchzuführen, während bei längeren Alkylresten und Arylalkylsubstituenten die Reaktionsführung in Essigsäure in homogener Phase besser geeignet ist.

Eine Methode für die Nitrosierung von substituierten Aminopyrimidinen ohne Zusatz einer Säure beschreiben Melguizo, Low et al.²⁰² mit Isoamylnitrit in DMSO, was im Hinblick auf säurelabile Substituenten eine Bereicherung darstellt. Eigene Versuche mit 6-Amino-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-on (**64**) führen zu zufriedenstellenden Ergebnissen, wobei das 6-Amino-5-nitroso-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-on (**82**) sehr sauber in einer Ausbeute von 84 % anfällt.

Das ¹H-NMR-Spektrum von **82** zeigt, dass die Amino-Nitroso-Partialstruktur einer Tautomerie zum Oxim-Imin unterliegt (Abb. 37), da im Spektrum statt eines breiten Singulets der Intensität 2H im Bereich zwischen 6 und 7 ppm, wie es für die 6-Aminogruppe zu erwarten wäre, zwei Signale der Intensität 1H bei deutlich tieferem Feld auftreten, eines davon bei 9.16 ppm im typischen Bereich für ein Oxim-OH.¹²³

Auf die alternative Syntheseroute (Kondensation von Benzamidin-Hydrochlorid mit Hydroxyiminocyanessigsäureethylester) wurde bereits hingewiesen (Abb. 23. Variationen von Traubes Pyrimidinsynthese, Variante **F**).

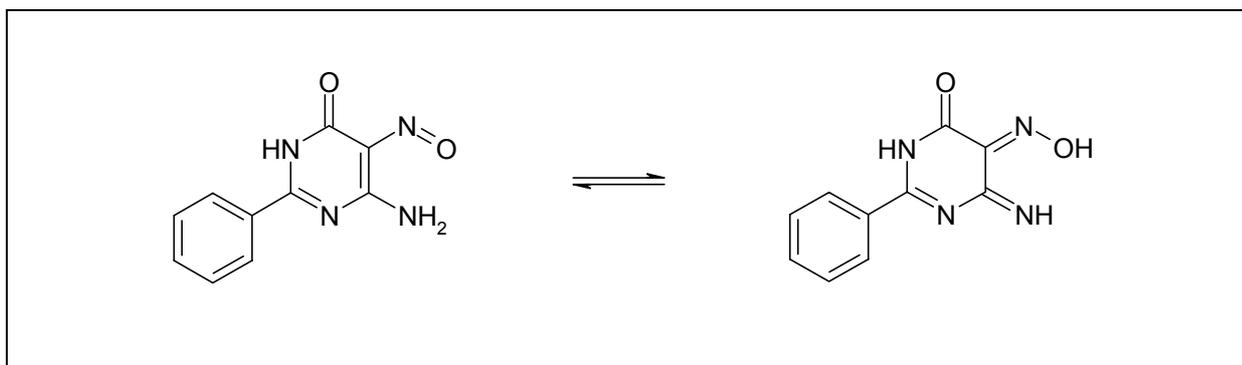


Abb. 37. Tautomerie des 6-Amino-5-nitrosopyrimidinons (**82**)

Bei den N-substituierten Nitrosopyrimidinen beobachtet man eine extreme Verschiebung des (Aryl)alkyl-NH zu Werten > 12 ppm, z.B. beim N-Benzyl-Derivat (**83**) 12.89 ppm,¹⁹⁹ die Frobenius dazu geführt haben, dieses Signal dem Oxim-H zuzuordnen. Nicht im Einklang mit dieser Zuordnung ist allerdings, dass die jeweils benachbarten Alkylreste (Benzyl: 4.86 ppm 2H, d, 6.2 Hz, $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph¹⁹⁹) zum Dublett aufspalten, woraus folgt, dass das Amin-NH als einziger Kopplungspartner erhalten geblieben sein muss und demzufolge die Nitrosoform vorliegt.

Es ist anzunehmen, dass beide Formen in einem Gleichgewicht vorliegen.

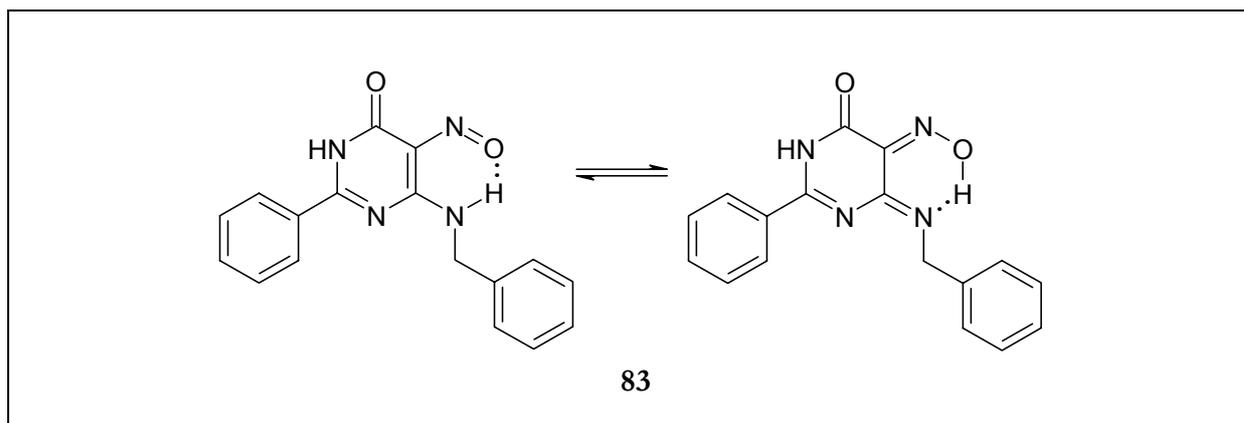


Abb. 38. Wasserstoffbrücke zwischen (Aryl)alkylamin-NH und Nitrosogruppe

Die Verschiebung des Amin-NH von ca. 7.3 ppm im 6-Benzylamino-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-on (**78**) auf 12.89 ppm in der Nitrosoverbindung (**83**) lässt sich durch die Ausbildung einer starken Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Nitroso- und der Amino-Gruppe erklären (Abb. 38).

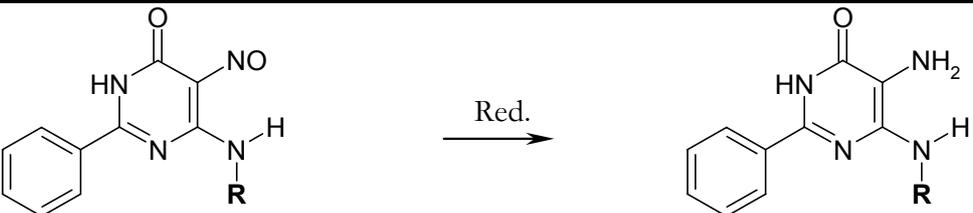
Zum Umkristallisieren verwenden Traube und Herrmann¹²² Ethanol/Wasser, Bergmann²⁰¹ Essigsäure mit anschließendem Rühren in Ethanol. Insgesamt kristallisieren die Nitrosopyrimidine wenig bereitwillig aus und die Substanzverluste sind relativ hoch. Es wird daher bis auf wenige Ausnahmen lediglich mit viel Wasser gewaschen und das getrocknete Rohprodukt weiterverarbeitet. Die befürchtete Zersetzung der Nitrosoverbindungen schließt eine säulenchromatographische Reinigung aus, während die nicht ausreichende Löslichkeit in apolaren, mit Wasser nicht mischbaren Solventien eine Extraktion verhindert.

3.4.2 Reduktion

Die Reduktion der Nitrosogruppe zum primären Amin wird üblicherweise mit Natriumdithionit in fester oder gelöster Form durchgeführt. Dazu wird das Nitrosopyrimidinon in Wasser bei erhöhter Temperatur suspendiert und Natriumdithionit portionsweise zugegeben, bis eine klare gelbe Lösung oder im Fall von Benzyl- oder ähnlichen Resten eine gelbe Suspension entsteht. Bergmann²⁰¹ und Wooldridge¹¹¹ erhitzen bis auf 60° bzw. 70-80°C, Traube und Herrman sogar noch höher¹²², jedoch hat man häufig mit der schlechten Benetzbarkeit der Nitrosoverbindungen zu kämpfen, was zu gemischten Edukt/Produkt-Suspensionen und unvollständigen Umsetzungen führt, so dass der Einsatz eines Cosolvens, wie z.B. Aceton, ratsam erscheint.

Häufig ist es möglich, ein acides Proton durch Verwendung von halbkonzentriertem Ammoniak als Lösungsmittel auszunutzen¹²⁴, wobei das Reduktionsvermögen von Natriumdithionit noch ansteigt. Frobenius¹⁹⁹ verwendet Aceton im Gemisch mit Wasser, was sich als nahezu optimale Lösung erweist. Zwar liegen die Nitrosopyrimidinone häufig auch trotz besserer Löslichkeit in dem Aceton/Wasser-Gemisch als Suspension vor, aber die Produkte lösen sich deutlich besser, so dass man das Problem einer heterogenen Edukt-Produkt-Suspension umgeht. Nach der Reaktion, die innerhalb weniger Minuten bei Raumtemperatur beendet ist, werden die klaren gelben Lösungen bzw. Suspensionen von überschüssigem Aceton befreit und aus der wässrigen Lösung scheiden sich die gelben Diamine ab, was durch mehrstündiges Kühlen vervollständigt wird. Im Fall der Phenylethylsubstituenten wird ein rotbraunes Öl gewonnen, das mit Dichlormethan extrahiert werden kann. Auf diese Weise können die in Tab. 4 dargestellten 5,6-Diaminopyrimidin-4-one gewonnen werden.

Tab. 4. Übersicht über die dargestellten 5-Nitrosopyrimidinone und 5,6-Diaminopyrimidinone

							
Verb.	R	Verb.	R	Verb.	R	Verb.	R
82	H	95	2-Phenylethyl	88	H	92	2-Phenylethyl
84	Methyl	87	1-Phenylethyl	89	Methyl	94	1-Phenylethyl
85	Propyl	86	2-Methyl-2-phenylethyl	90	Propyl	93	2-Methyl-2-phenylethyl
83	Benzyl			91	Benzyl		

3.5 Purin-6,8-dione

3.5.1 Literatursynthesen

Die älteste Methode zur Einführung der 8-Oxofunktion, die auf einer Umamidierung von Harnstoff (**36**) in einer Schmelze beruht, stammt von Traube und Herrmann und wird von Bergmann et al.²⁰¹ verwendet, um den 2-Phenylpurin-6,8-dion-Grundkörper (**42**) darzustellen.

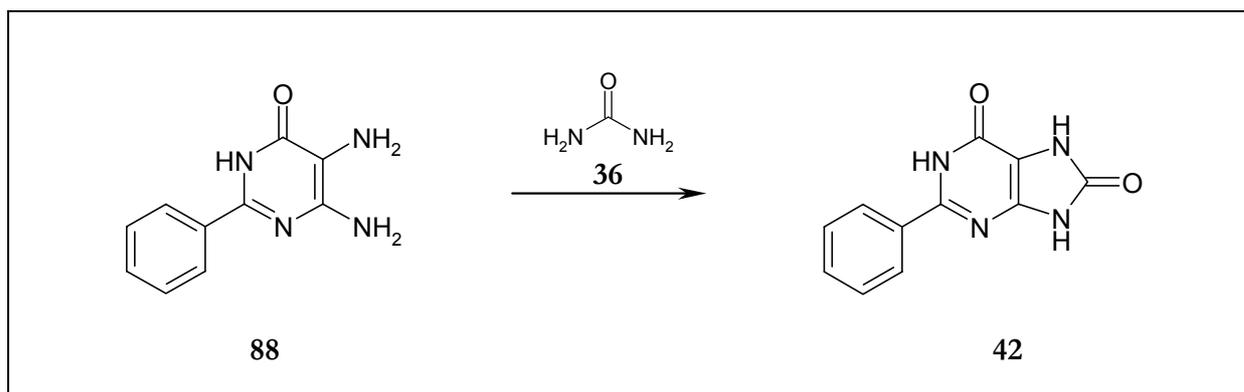


Abb. 39. Darstellung von 2-Phenylpurin-6,8-dion (**42**) nach Bergmann²⁰¹

Brown und Harper¹²⁵ führen eine ähnliche Reaktion mit 5-Amino-6-methylaminopyrimidin-4-on (**89**) durch und erhalten durch Schmelzen mit Harnstoff 9-Methylpurin-6,8-dion (**96**).

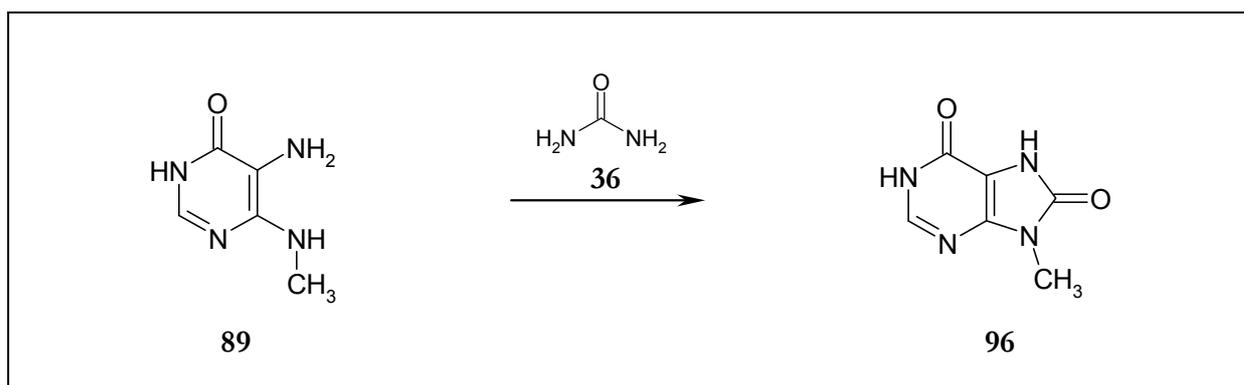


Abb. 40. Darstellung von 9-Methylpurin-6,8-dion durch Umamidierung nach Brown und Harper¹²⁵

Yoneda et al.^{198,126} führen den späteren N7-Stickstoff und die C8-Oxofunktion in einem Schritt ein, indem sie 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion (PTAD) verwenden, das in situ durch Oxidation von 4-Phenylurazol mit Salpetersäure gebildet wird. In Dioxan bei Raumtemperatur wird zunächst ein Addukt an C5 (**97**) nach Art einer Michaeladdition gebildet, wobei der Mechanismus

wie abgebildet verlaufen dürfte (Abb. 41). Dieses wird durch mildes Refluxieren in Nitrobenzol und Sulfolan zum Purin-6,8-dion (**98**) ringgeschlossen.

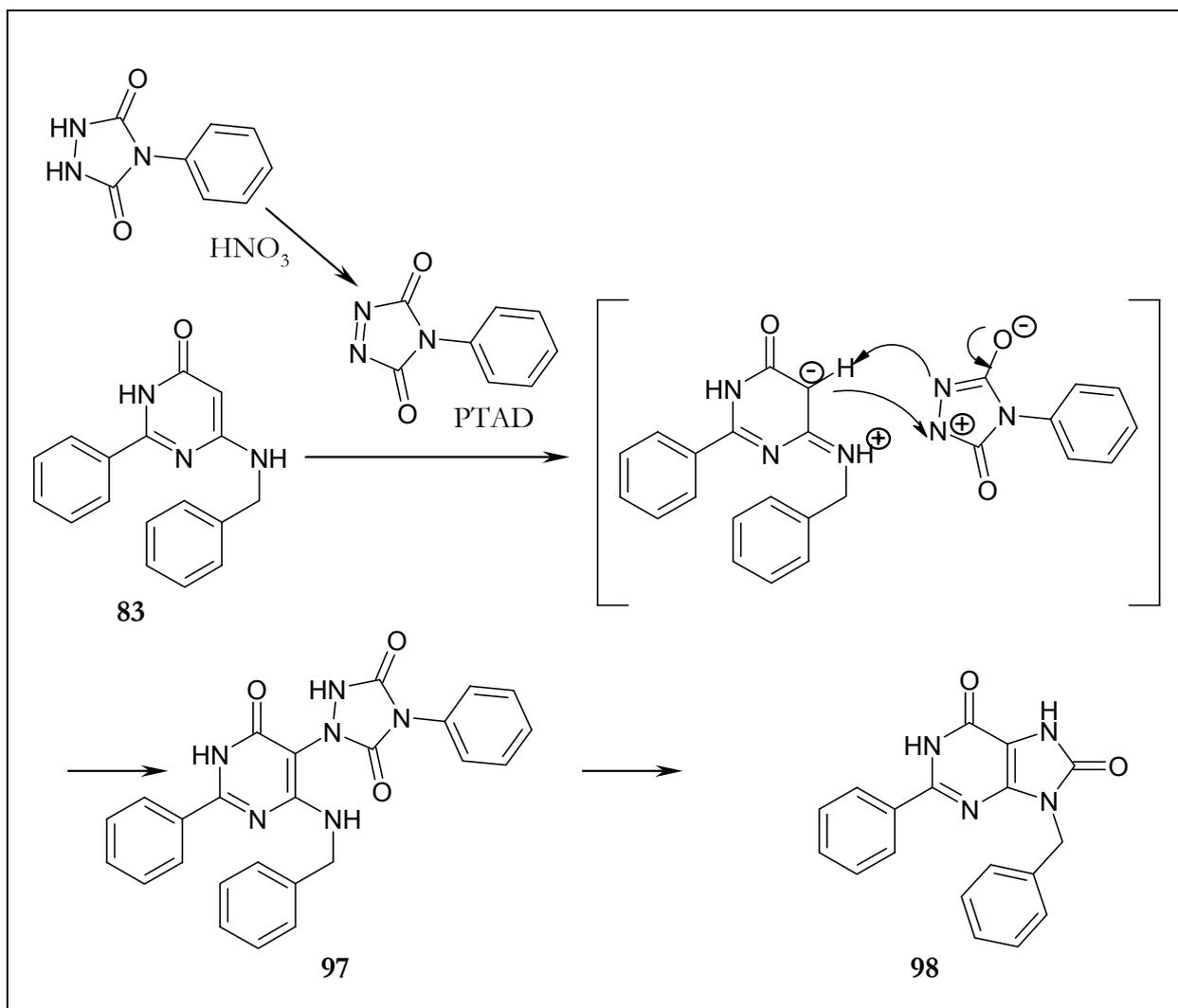


Abb. 41. Darstellung von 9-Benzylpurin-6,8-dion (**98**) nach Yoneda et al.¹⁹⁸

Hutzenlaub und Pfeleiderer¹¹⁴ schließen den Ring zum Imidazolone in einer zweistufigen Reaktion, indem sie zunächst 6-Amino-1-benzyl-5-methylaminouracil (**56**) in Wasser mit Chlorameisensäureethylester zum Carbaminsäureester (**99**) umsetzen und anschließend mit Natriumhydrid in DMF oder Natriummethanolat zu **100** cyclisieren (Abb. 42).

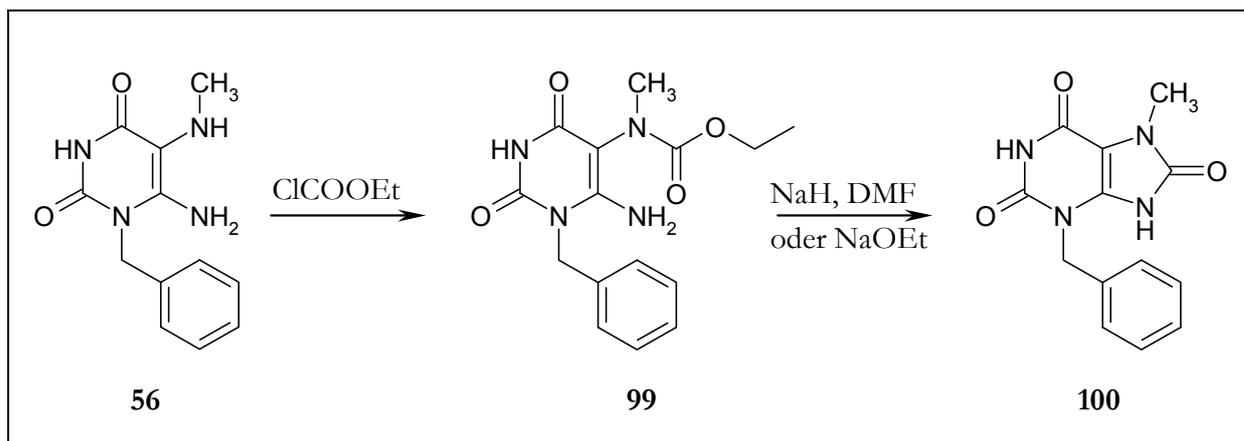


Abb. 42. Darstellung von 3-Benzyl-7-methylharnsäure nach Hutzenlaub und Pfeleiderer¹¹⁴

Frobenius¹⁹⁹ überträgt dieses Verfahren in seiner Arbeit erfolgreich auf die 5,6-Diamino-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-one sowie deren 6-(Aryl)alkylamin-Derivate, wobei er ein Aceton-Wasser-Gemisch als Lösemittel verwendet. Den Ringschluss führt Frobenius bei den 6-(Aryl)alkyl-substituierten Pyrimidinon-Carbaminsäureestern ebenfalls analog zu Hutzenlaub und Pfeleiderer mit Natriumhydrid in DMF durch. Um die Löslichkeitsprobleme der entstehenden Purin-6,8-dione zu umgehen sowie zu einem einheitlicheren Reaktionsverlauf bei der (späteren) O⁶-Etherspaltung zu gelangen, fügt Frobenius als zusätzlichen Schritt die O⁴-Benzylierung des 2-Phenylpyrimidinons auf der Stufe des Carbaminsäureesters (**101**) ein (Abb. 43). Dadurch wird auch der Ringschluss unter milderen Bedingungen in 10%iger Natronlauge in Ethanol möglich; allerdings ist der Reaktionsverlauf nicht einheitlich (s. auch Abb. 47).

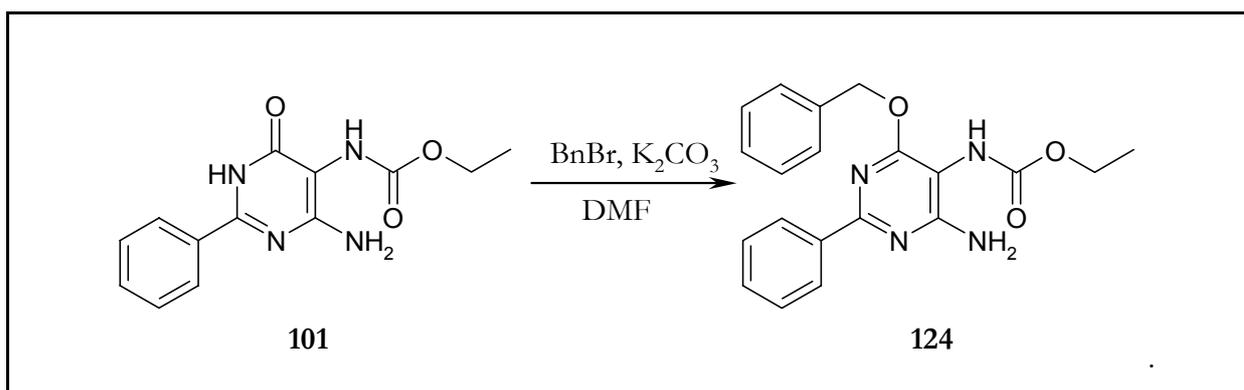


Abb. 43. Zusätzliche O⁴-Benzylierung nach Frobenius.¹⁹⁹

3.5.2 Acylierung und Ringschluss

Eigene Versuche zwecks Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Acylierung von 5,6-Diaminopyrimidinonen orientieren sich an der vorgestellten Methode nach Frobenius.¹⁹⁹ Ansätze, die Reaktion vollständig in org. Lösemitteln wie Aceton und Methanol ablaufen zu lassen, unter

Verwendung von Natronlauge oder Triethylamin als Protonenfängern, führen partiell zu sehr sauberen Produkten. Im Fall von Aceton/1M Natronlauge (a) fällt der Carbaminsäureester (**101**) durch Zugabe von Wasser in einer akzeptablen Ausbeute von 63 % aus und kann anschließend unter milden Bedingungen (b) zum Purindion (**42**) ringgeschlossen werden; allerdings wird in Methanol mit Triethylamin eine spontane Cyclisierung (c) zum Purindion (**42**) beobachtet (Abb. 44).

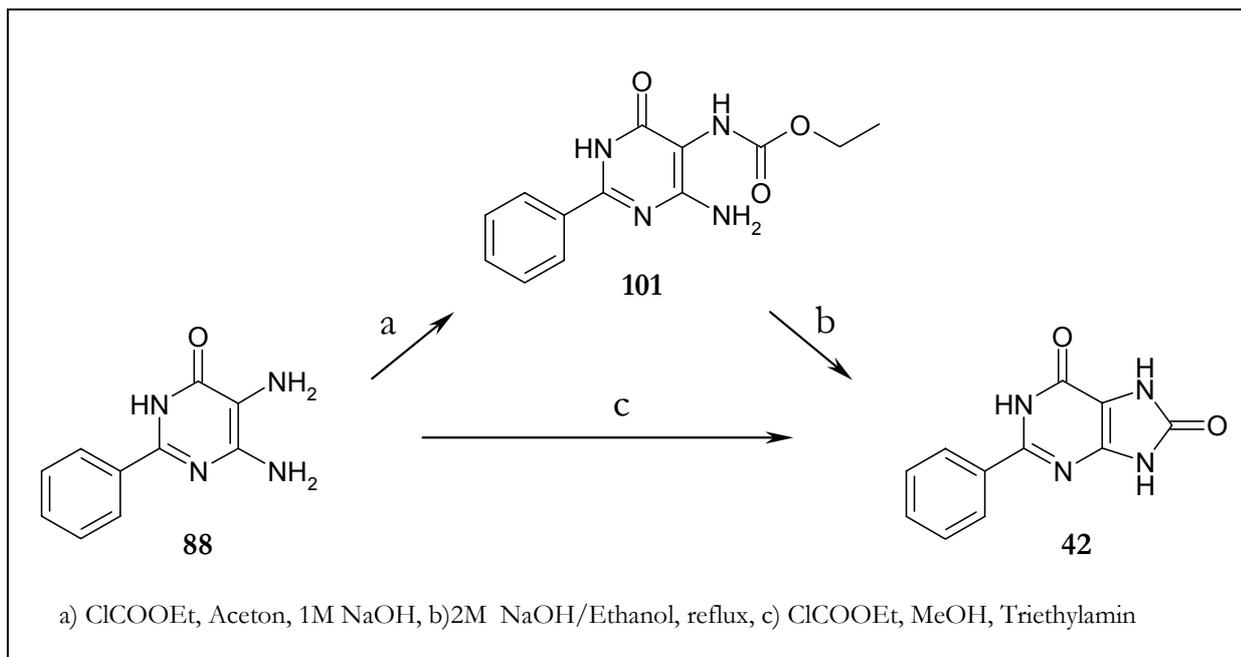


Abb. 44. Acylierung und Ringschluss ausgehend von 5,6-Diamino-2-phenylpyrimidin-4-on

Die NMR-spektroskopische Zuordnung der quartären ^{13}C -NMR-Signale von **101** lässt sich nicht ohne weiteres treffen, da C2 und das Carbamoyl-C einerseits (154.4/155.4 ppm) sowie C4 und C6 (159.9/160.7 ppm) andererseits jeweils dicht beieinander liegen (Abb. 45). C6 lässt sich im Vergleich der benzylierten (**102**) und der unsubstituierten (**101**) Carbamoyl-Verbindung identifizieren, da C6 durch den Benzylrest eine Hochfeldverschiebung von 159.9 auf 158.7 ppm erfährt, während sich die Signale aller anderen Kohlenstoffatome (also auch C4) nicht verändern. Somit kann die Zuordnung von C6 bei 159.9 ppm (**101**) bzw. 158.7 ppm (**102**) und C4 bei 160.7 ppm (**101**) bzw. 160.6 ppm (**102**) sicher getroffen werden.

Eine Unterscheidung zwischen Carbamoyl-C und C2 ermöglicht der Vergleich des Carbaminsäureesters (**101**) mit dem Propylamid (**103**), da das Amid-C bei deutlich tieferem Feld zu finden ist als das Carbamoyl-C. Das Signal von C2 hingegen bleibt unverändert, von einer geringen Hochfeldverschiebung abgesehen, die durch den minimal stärkeren +M-Effekt des Amid-Stickstoffs verursacht wird. Daher kann das Carbamoyl-C bei 155.4 ppm (**101**) bzw. 155.6 ppm

(**102**), das Amid-C bei 172.6 ppm und C2 bei 154.4 ppm (**101** und **102**) bzw. 154.0 ppm festgelegt werden (Abb. 45).

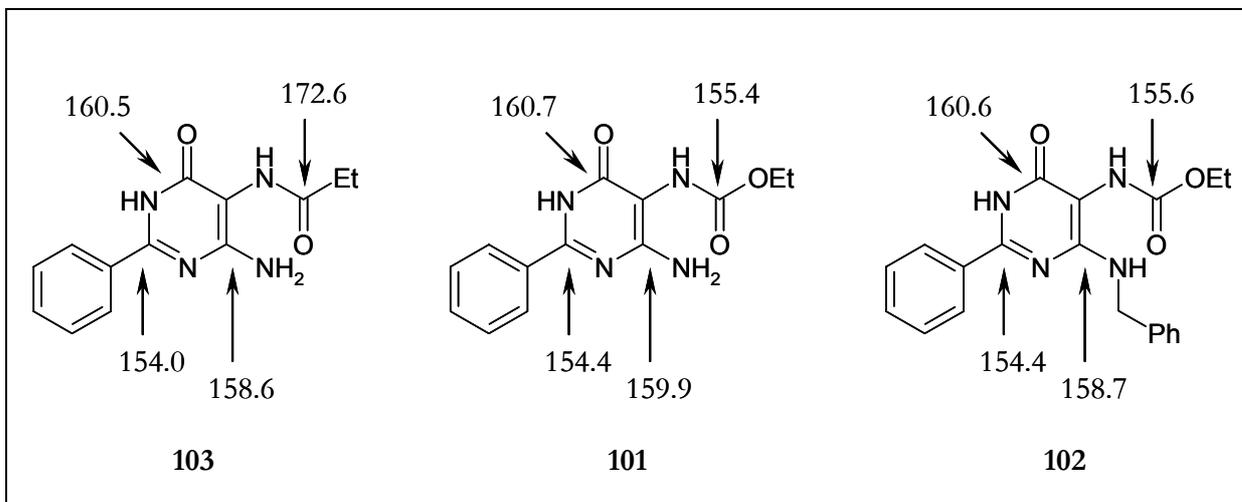


Abb. 45. NMR-spektroskopische Zuordnung der quartären ^{13}C -Signale von **101**, **102** und **103**

Der Ringschluss zum Purindion ist substitutionsabhängig mit unterschiedlichen basischen Bedingungen zu bewerkstelligen. Im Fall der O-benzilylierten Carbaminsäureester genügt 10 %ige Natronlauge in Ethanol¹⁹⁹, bei der N9-benzilylierten Verbindung (**102**) ist eine stärkere Base erforderlich und die Cyclisierung wird analog zur N1-benzilylierten 7-Methylharnsäure von Pfeleiderer¹¹⁴ mit Natriumhydrid in DMF erfolgreich durchgeführt (Abb. 46). Die Reinigung erfolgt auf Grund der Schwerlöslichkeit der Purindione in organischen Lösungsmitteln durch Umfällen mit Natronlauge und Salzsäure oder durch Umkristallisieren aus verdünnter Essigsäure.

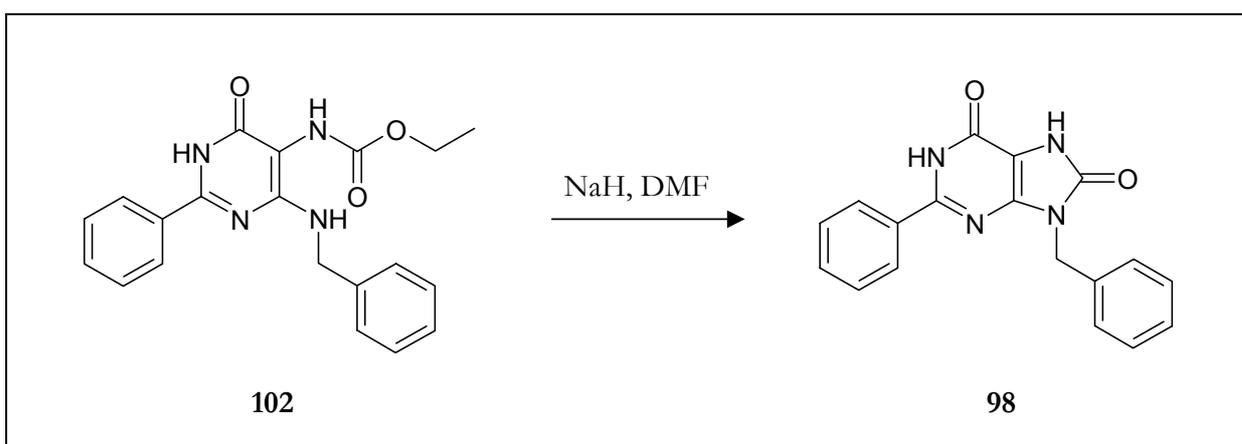


Abb. 46. Cyclisierung des 6-Benzylamino-substituierten Carbaminsäureesters

Bei dem Versuch, den von Frobenius dargestellten 4-Amino-6-benzilyloxy-2-phenylpyrimidin-5-yl)-carbaminsäureethylester (**124**) zu synthetisieren (s. Abb. 43), reicht bereits Kaliumcarbonat aus, um den Ring zu schließen (Abb. 47), und führt zu einem O⁶,N⁷,N⁹-tribenzilylierten Purin-8-

on (**104**). Eine analoge Umsetzung mit Methyljodid führt zum O⁶,N⁷,N⁹-trimethylierten Purinon (**105**), während die Reaktion mit Propyljodid ausschließlich den O⁶-Propylether (**106**) hervorbringt.

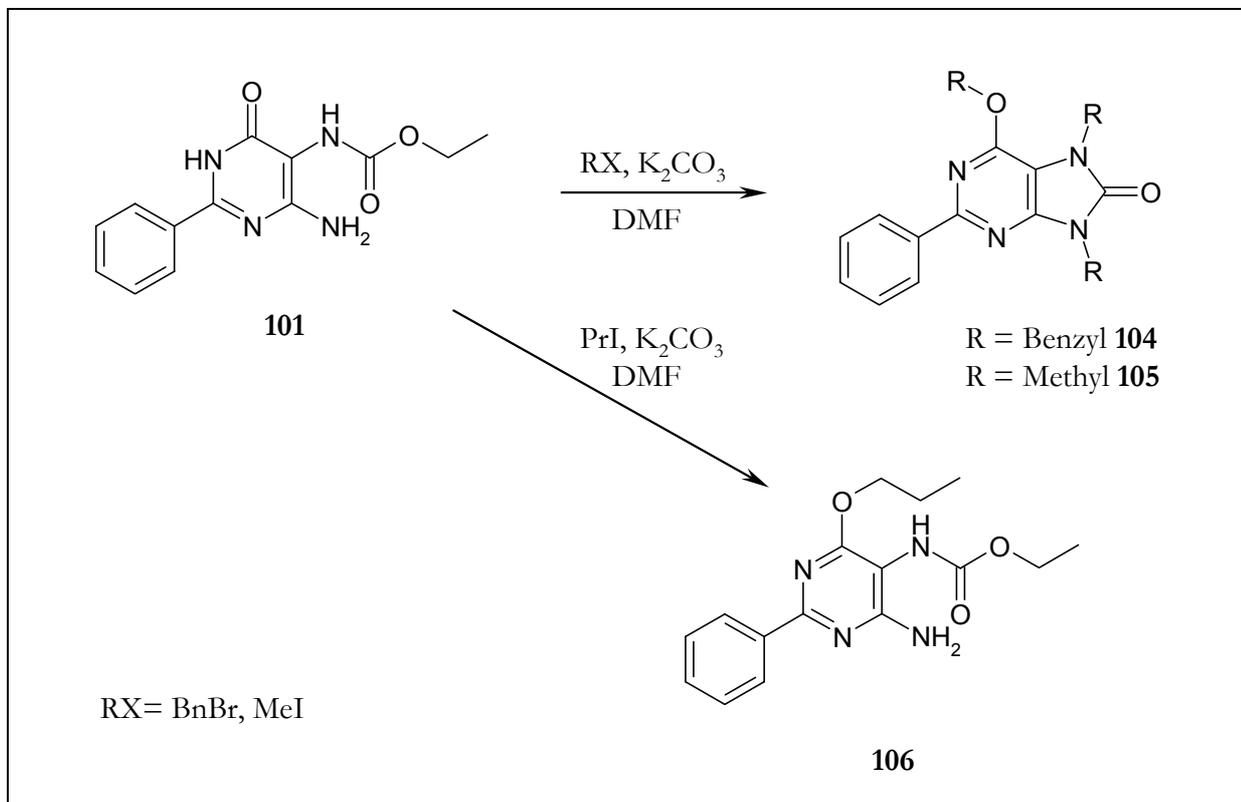


Abb. 47. Spontane Cyclisierung während der Alkylierung

Die Reaktion läuft in DMF mit gepulvertem KOH nicht ganz so bereitwillig ab und bleibt auf der Stufe des O-Methylethers (**126**) stehen. Erst der Zusatz von Kalium-tert.-butanolat führt zum Imidazoln-Ringschluss (**105**) (Abb. 48).

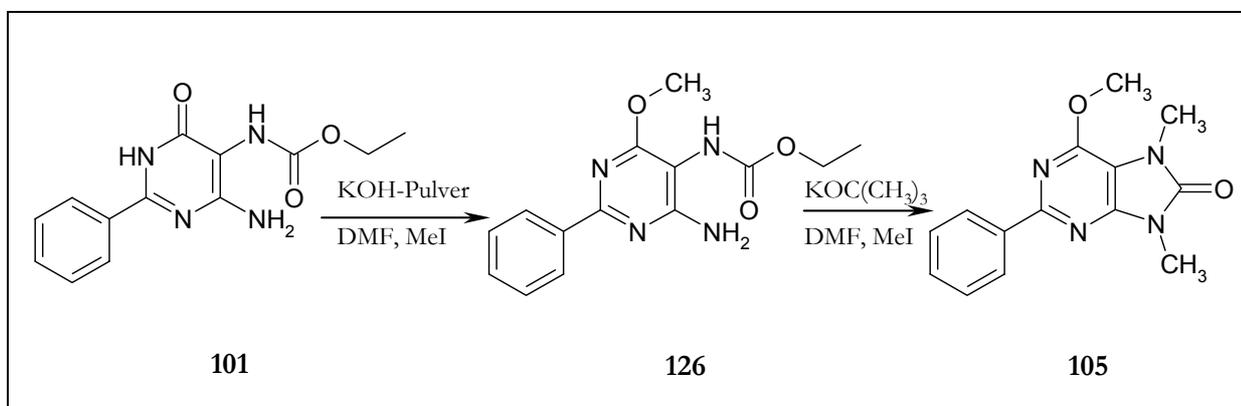


Abb. 48. Darstellung des O⁶,N⁷,N⁹-trimethylierten Purinons **105** über eine Methoxy-Zwischenstufe

Die drei NH-Signale im N9-unsubstituierten Purin-6,8-dion (**42**) (δ [ppm]: 11.02, 11.48, 12.59) lassen sich durch Vergleich der Reihe N9-monosubstituierter Purin-6,8-dione (**107-110**) von Frobenius und der Reihe N-monosubstituierter Purin-6,8-dione (**111-114**) aus der vorliegenden Arbeit zuordnen (Abb. 49). So liegen die N7-H-Verschiebungen der Frobenius-Reihe bei 11.29 ± 0.02 ppm, die N9-H-Verschiebungen der eigenen Substanzen hingegen bei 11.69 ± 0.02 ppm, wobei die höheren Verschiebungswerte auf das Vorliegen einer vinylogenen Amid-Struktur zurückzuführen sind. N1-H ist in allen betrachteten Substanzen zwischen 12.55 und 12.75 ppm angesiedelt und macht die Zuordnung daher einfach.

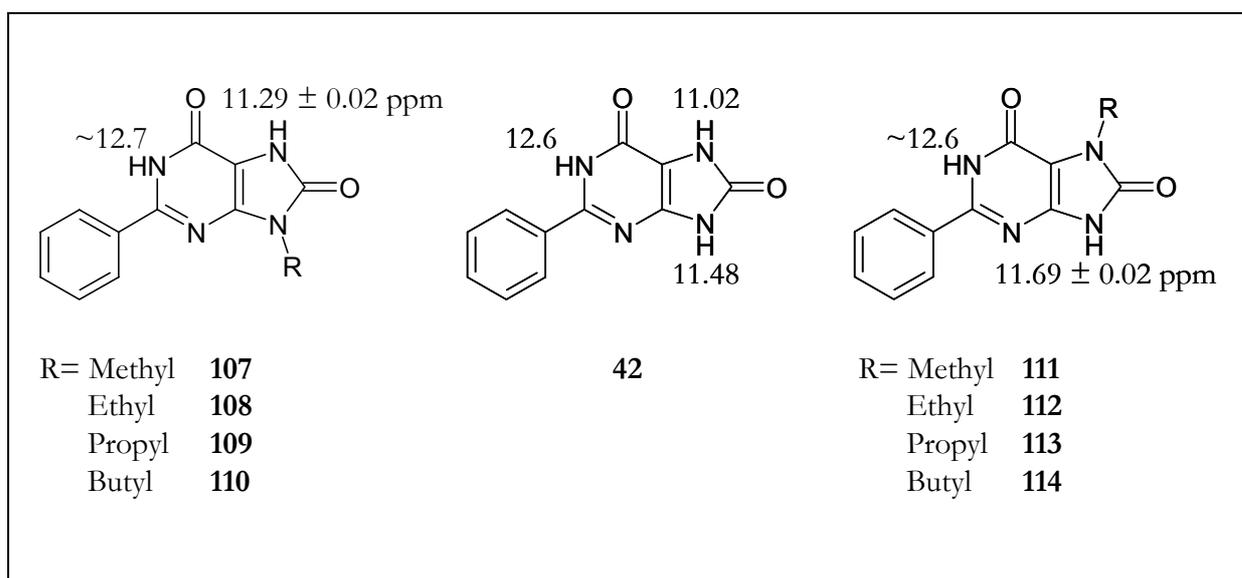


Abb. 49. $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen der NH-Protonen (Zuordnung N9-substituierter Verbindungen **107-110** nach Frobenius¹⁹⁹)

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum stellt sich die Situation allerdings deutlich schwieriger dar, da drei der vier Signale sehr dicht beieinander liegen und bei Frobenius auf Grund der mäßigen Löslichkeit der Substanzen nur wenige $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten angegeben sind.¹⁹⁹

Durch Vergleich des N9-benzylierten Purindions **98** mit dem unsubstituierten Purindion **42** kann man C4 und C8 zuordnen, da diese beiden dem N9 benachbarten Kerne durch den N9-Benzylrest einem Hochfeldshift von 0.5 bis 0.7 ppm (C4 von 146.0 (**42**) auf 145.5 ppm (**98**) bzw. C8 von 153.3 (**42**) auf 152.6 ppm (**98**)) ausgesetzt sind, die beiden anderen Kohlenstoffe C2 und C6 bleiben annähernd unverändert (minimaler Tieffeldshift um 0.3 ppm). Auf C5 (107.6 ppm) hat der Benzylrest keinen Einfluss (Abb. 50).

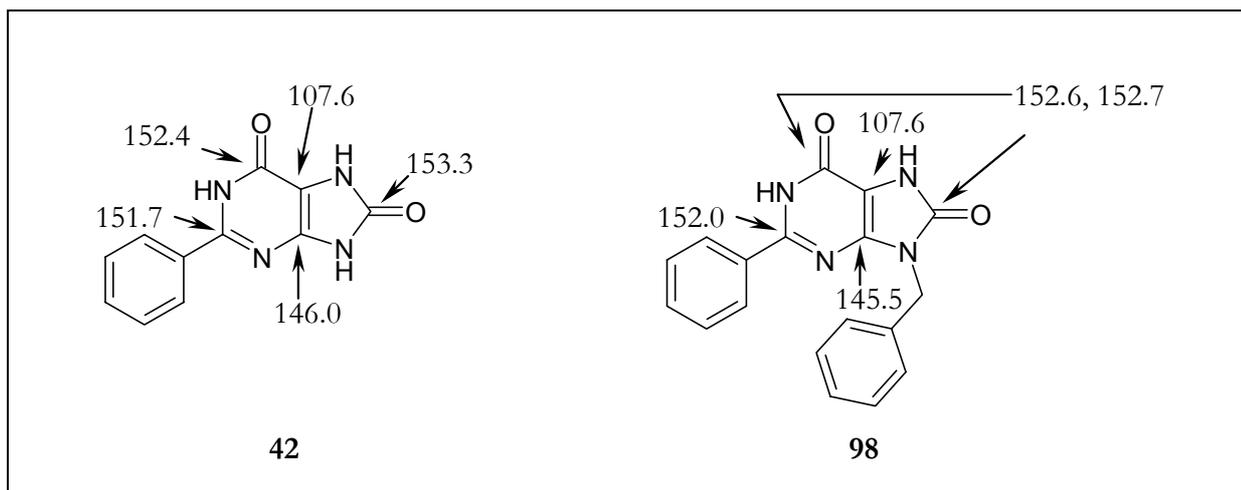


Abb. 50. Zuordnung der ¹³C-NMR-Signale im Purin-6,8-dion **42** durch Vergleich mit dem N9-benzylierten Purindion **98**

Die Differenzierung von C4/C8 belegt Frobenius¹⁹⁹ durch den Vergleich zweier Ethyl- und Butyl-substituierter Derivate. C2 kann man durch Betrachtung der Reihe N7-Alkyl-N9-Benzyl-substituierter Purindione **119** - **123** (s. Abb. 52) bei ~152.1 ppm festlegen, da dieser Wert in allen Verbindungen dieses Typs von der Substitution unabhängig konstant bleibt (± 0.2 ppm) während alle anderen Kohlenstoffatome größere Änderungen erfahren. Diese Beobachtungen lassen sich auf das 9-Benzyl-2-phenylpurin-6,8-dion (**98**) übertragen, allerdings mit der Einschränkung, dass eine Unterscheidung zwischen C6 und C8 auf Grund der geringfügigen Verschiebungsunterschiede nicht getroffen werden kann.

3.5.3 Alkylierung von 9-Benzyl-2-phenyl-1*H*-purin-6,8-dion

Die Alkylierung des N9-Benzylpurindions **98** verläuft glatt und ohne Nebenprodukte mit Ausbeuten von 50 bis 67% bei Verwendung von Alkyljodiden und von 43% mit Ethylbromid, wobei auch ein 1.5facher Überschuss an Alkylbromid keine Verbesserung der Ausbeuten bringt. Im Vergleich zu der öligen O⁶,N7,N9-Tripropylverbindung (**131A**) lassen sich die O⁶,N7-Dialkylpurinone sehr gut handhaben und kristallisieren aus Ethanol/Wasser in kleinen Nadeln.

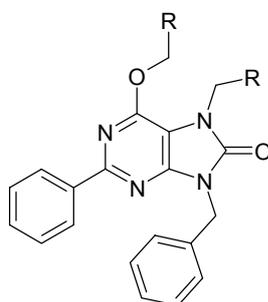
Verwendet man ein weniger flüchtiges Gemisch, wie im Fall des Diethyl-Derivates (**116**) DMF/Wasser im Verhältnis 1:1, so können auch größere Kristalle hergestellt werden, die sich für eine Röntgenstrukturanalyse eignen. Auf diese Weise kann Verbindung **116** kristallisiert und röntgenstrukturanalytisch untersucht werden.¹⁷⁶ Beide Ethylreste nehmen im Kristall eine Konformation ein, in der die Reste weitestmöglich voneinander entfernt liegen; der 2-Phenylrest liegt coplanar zu dem Purinringgerüst, was auf Grund der Ergebnisse der Alkylierungen des

N9-Benzylpurindions bereits diskutiert wurde, während der Benzylrest nahezu senkrecht zu der Purinebene steht und keinerlei sterische Interaktionen mit dem übrigen Molekül zu erwarten sind (vgl. auch Kapitel 4).

O- und N-Alkylierung lassen sich im NMR-Spektrum leicht unterscheiden, da die Signale der O-Alkylreste durchweg bei tieferem Feld auftreten, wobei die Unterschiede naturgemäß im ^{13}C -Spektrum größer sind als im ^1H -Spektrum.

Die Unterschiede der Verschiebungen im ^1H -NMR-Spektrum zwischen den Signalen der O-Methylgruppen der Verbindungen **115-118** sind sehr gering und liegen stets zwischen 5.1 und 5.2 ppm. Im ^{13}C -NMR-Spektrum fallen die Unterschiede in den Verschiebungen deutlicher aus. So ist das ^{13}C -Signal der O⁶-Methylgruppe in Verbindung **115** bei 54 ppm zu finden, während das ^{13}C -Signal der vergleichbaren α -Methylengruppe in Verbindung **117** bei 68 ppm liegt (s. auch Tab. 5).

Tab. 5. ^{13}C -NMR-Verschiebungen von O⁶,N7-disubstituierten 9-Benzylpurin-8-onen



Nr.	R	O ⁶ -CH ₂ (R)	N7-CH ₂ (R)	N9-CH ₂ -Ph	C2	C4	C5	C6*	C8*
115	H	53.6	29.4	44.1	156.5	149.5	106.6	152.5	153.2
116	CH ₃	62.4	37.8	44.0	156.4	149.7	105.8	151.9	152.7
117	C ₂ H ₅	68.1	44.4	44.0	156.4	149.7	106.1	152.1	153.0
118	C ₃ H ₇	65.9	42.5	44.1	156.4	149.7	106.1	152.1	153.0
104	Ph	67.8	43.6	45.7	155.8	149.9	105.9	151.3	152.7

* Auf Grund der geringen Unterschiede ist eine eindeutige Zuordnung nicht möglich

Dennoch sind die ^{13}C -Signale der N9/N7-Methylengruppen weit genug von dem Signal der jeweiligen O-Alkylreste entfernt, um sicher unterschieden werden zu können. Auch zwischen N9 und N7 kann im ^{13}C -Spektrum differenziert werden, da das N9-Benzylsignal bei nahezu konstanten 44.0 bis 44.5 ppm zu finden ist, das entsprechende Signal der N7-Methylengruppe mit Verschiebungen im Bereich von 29.9 - 44.0 ppm aber deutlich variabler ist. Frobenius¹⁹⁹ weist bereits auf die Schwierigkeit hin, die quartären Kohlenstoffatome des Purinon-Grundkörpers definitiv festzulegen (Ausnahme C5), da die Unterschiede mitunter sehr gering ausfallen.

Durch Vergleich mit den dort angegebenen Daten lässt sich C4 für die vorliegenden Purinone bei 149.8 ± 0.1 ppm und C2 bei ~ 156.4 ppm festlegen. Die Unterscheidung zwischen C8 und C6 kann nicht mit absoluter Sicherheit getroffen werden, da die Unterschiede der Verschiebungen dieser beiden Kohlenstoffe (max. 0.9 ppm) sehr gering ausfallen.

Durch Vergleich der Daten des N9-Benzyl-6-methoxy-7-methyl-2-phenylpurin-8-ons (**115**) mit dem N7,N9-Dimethyl-6-methoxypurinon (**105**) lässt sich aber ein Tieffeldshift für zwei Kerne um 0.4 bzw. 0.5 ppm ausmachen, von denen einer bereits C4 zugeordnet ist. Da alle anderen Kohlenstoffe nicht verschoben werden (Ausnahme ist ein minimaler Hochfeldshift bei einem der Kerne um 0.2 ppm) und der Einfluss eines Substituentenwechsels auf C4 und C8 wohl am größten sein dürfte, kann mit einiger Wahrscheinlichkeit C8 bei 153.2 ppm lokalisiert werden, während C6 bei 152.5 anzusiedeln ist (Abb. 51).

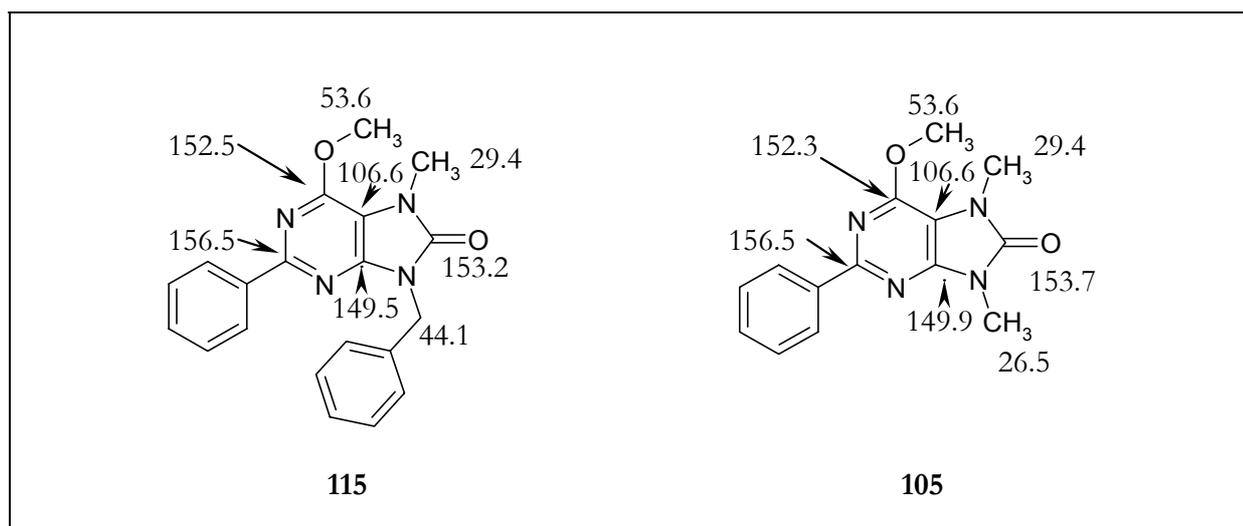


Abb. 51. Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale im O⁶,N⁷,N⁹-trisubstituierten Purinon **115** durch Vergleich mit **105**

3.5.4 Etherspaltung an O⁶

Um aus den O⁶,N7-dialkylierten N9-Benzylpurin-8-onen die gewünschten Purin-6,8-dione freizusetzen, müssen die O⁶-Alkylether gespalten werden (Abb. 52). Die Etherspaltung erfolgt im sauren Milieu, wobei unterschiedliche Methoden zu vergleichbaren Ergebnissen führen. Angelehnt an Frobenius¹⁹⁹ wird **115** in Eisessig gelöst und mit halbkonzentrierter Salzsäure bei 90°C in 3-stündiger Reaktion der Methylether gespalten. Refluxierende Ameisensäure ist gut geeignet, die Etherspaltung der längeren Homologen **104**, **116**, **117** und **118** glatt und ohne jegliche Nebenprodukte durchzuführen. Auch der Einsatz von Lewissäuren zur Spaltung der Alkylether verläuft ähnlich erfolgreich und übertrifft in einem Fall sogar die Erwartungen (s. Kapitel 3.6.3). Auf diese Weise können die in Abb. 52 abgebildeten N9-Benzyl-N7-alkylpurin-6,8-dione **119** - **123** dargestellt werden.

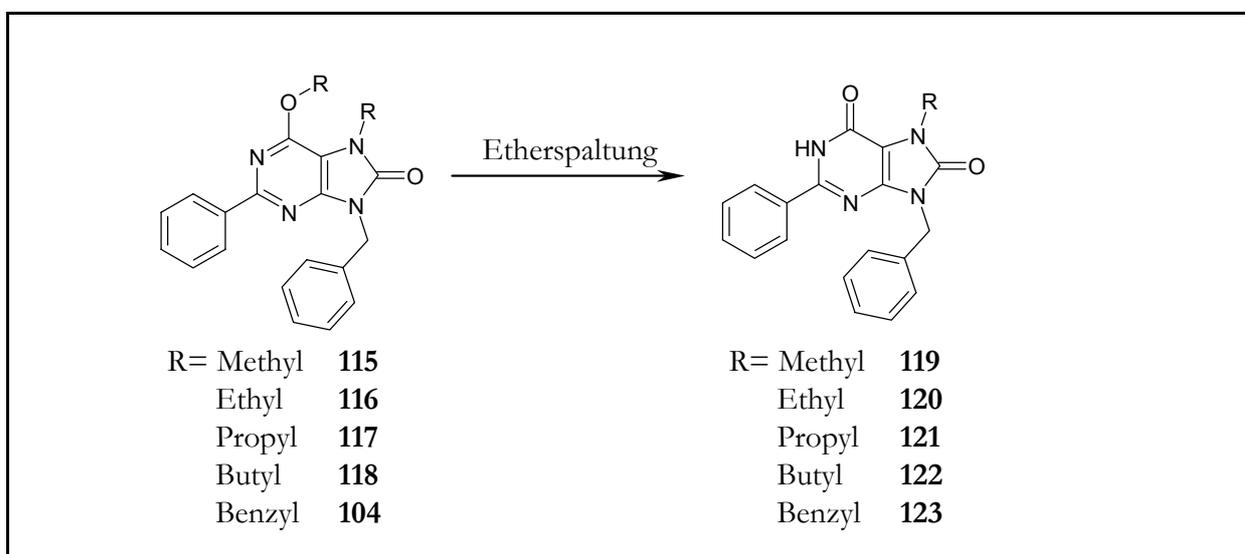


Abb. 52. O⁶-Dealkylierung zur Freisetzung N7-alkylierter N9-Benzylpurin-6,8-dione

Die Zuordnung der Signale im ¹³C-NMR-Spektrum der 9-Benzyl-7-alkyl-purindione **119** - **123** unterliegt den gleichen Schwierigkeiten wie bei den entsprechenden O⁶-Alkylether-Vorstufen, allerdings sind die Signale von C2, C6 und C8 nun noch näherzusammengerückt, so dass sie nicht unterschieden werden können. Man kann beim Übergang vom Methyl- auf den Propyl-Substituenten eine Tieffeldverschiebung um 0.3 bis 0.7 ppm bei den Kernen C2, C4, C6 und C8 erkennen, während beim Übergang vom Methyl- auf den Ethyl-Substituenten eine Hochfeldverschiebung bei dreien der Kohlenstoffe um 0.3 ppm eintritt. Insgesamt ist aber das Bild zu uneinheitlich, um sichere Schlüsse ziehen zu können. Auf die Hochfeldverschiebung von C2 beim Übergang vom aromatischen Pyrimidinether zum Pyrimidinon wurde bereits hingewiesen (vgl. Abb. 32).

3.6 N-7-monosubstituierte Purin-6,8-dione

Die im vorangegangenen Kapitel (3.5.4) beschriebenen 9-Benzyl-2-phenylpurin-6,8-dione **119** - **123** dienen als Basis für die Darstellung von N7-monosubstituierten 2-Phenylpurin-6,8-dionen. Die Wahl von Benzyl als Schutzgruppe sowie die Möglichkeiten zu deren Entfernung werden im Folgenden diskutiert.

3.6.1 Literaturbekannte Schutzgruppen-Strategien sowie deren Anwendung auf Purin-6,8-dione

Wie durch Untersuchungen von Rahat und Bergmann¹²⁷ belegt ist, erfolgt die Alkylierung von Purin-6,8-dion mit Dimethylsulfat in refluxierendem Wasser nacheinander in den Positionen 9, 1 und 7. Durch den Einfluss des 2-Phenylsubstituenten, der Coplanarität mit dem Pyrimidin- bzw. Purinsystem anstrebt, ist die N1-Position sterisch abgeschirmt, so dass eine N1-Alkylierung nicht beobachtet wird. Durch Lactam-Lactim-Tautomerie wird aber eine O⁶-Alkylierung ermöglicht, durch welche die aromatische Lactimform fixiert wird.

Wird eine Schutzgruppe in Position N⁶ des Pyrimidins (also der späteren Position N9 im Purin) eingeführt, dann stehen im 2-Phenylpurin-6,8-dion nur noch O⁶ und N7 für eine Alkylierung zur Verfügung. Eine Di-Alkylierung von O⁶ und N7 lässt sich auf Grund der angesprochenen Alkylierungs-Reihenfolge nicht vermeiden, was aber nicht problematisch ist. Eine Etherspaltung lässt sich unter milden Bedingungen durchführen, so dass die Entfernung der N9-Schutzgruppe als letztes Hindernis zu überwinden bleibt.

Montgomery und Thomas¹²⁸ stellen 9-Allyladenin und 9-Allylhypoxanthin durch Alkylierung von Adenin bzw. Hypoxanthin mit Allylbromid in N,N-Dimethylacetamid unter Zusatz von Kaliumcarbonat dar. Anschließend alkylieren sie N1 mit Methyljodid in Kalium-tert.-butanolat, wobei eine Umlagerung des Allyl- zum Propenylrest erfolgt. Dieser wird mit Kaliumpermanganat im Basischen entfernt und 1-Methyladenin bzw. 1-Methylhypoxanthin werden in 64% und 58% Ausbeute gewonnen. Angesichts der erwähnten Alkylierungsreihenfolge beim Purin-6,8-dion erscheint es wenig erfolgversprechend, die Reaktion auf der Stufe der Monoalkylierung anhalten zu können. Im Übrigen erzielen Montgomery und Thomas beim Schützen der Position N9 lediglich 27% Ausbeute.

Zhang et al.¹²⁹ arbeiten bei der Synthese von asymmetrisch substituierten Benzimidazolonen mit BOC-Schutzgruppen. Bei eigenen Versuchen, mit BOC-Anhydrid (DiBOC) sowie DiBOC mit Hydroxylamin¹³⁰ einen BOC-Rest in das 6-Amino-2-phenyl-pyrimidinon (**64**) einzuführen, entsteht in geringer Ausbeute ein Produkt, bei dem es sich nach den NMR-Daten um das O-Acyl-Produkt handelt.

Frobenius¹⁹⁹ wählt Benzyl als Schutzgruppe, das sich bei Aminen gut hydrogenolytisch abspalten lässt.^{131,132} Die Einführung gelingt nach dem bereits dargelegten Schema für 6-Arylalkyl-substituierte Pyrimidinone (s. Kapitel 3.3). Hutzenlaub und Pfeleiderer¹¹⁴ versuchen allerdings vergeblich, bei 3-Benzyl-7-methyl- (**100A**) und 3-Benzyl-1,7-dimethylxanthin (**100B**) die Schutzgruppe abzuspalten (Abb. 53). Diese Beobachtung macht auch Frobenius¹⁹⁹, der bei 9-Benzyl-7,9-dihydro-2-phenyl-9-propylpurin-6,8-dion (**121**) mit 10% Pd/C in Essigsäure bei 90°C keine Umsetzung feststellen kann.

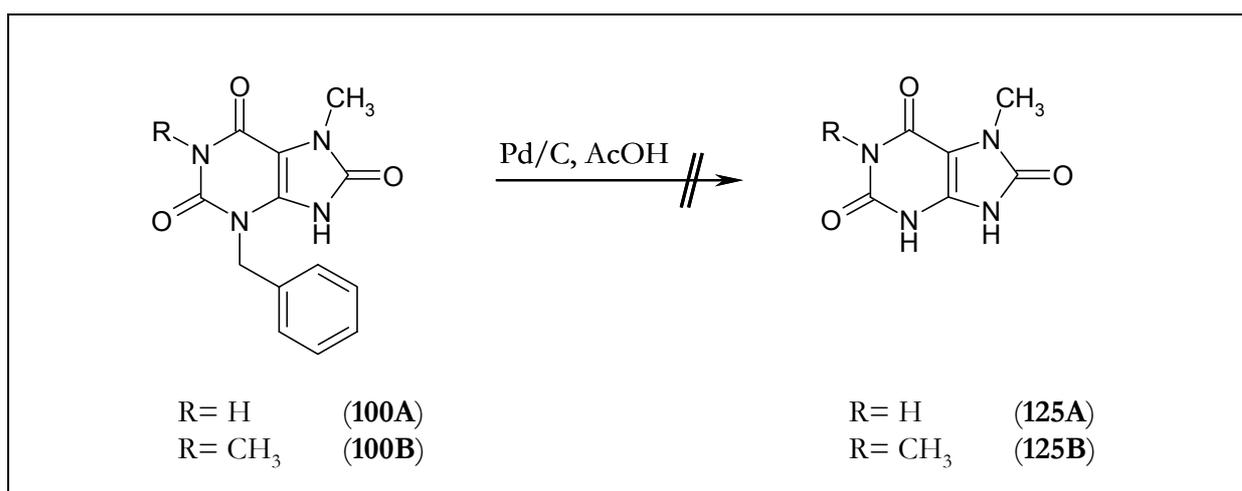


Abb. 53. Versuch zur N3-Debenzylierung nach Hutzenlaub und Pfeleiderer¹¹⁴

Joullié et al.¹³³ spalten eine α -Methylbenzyl-Schutzgruppe bei der Totalsynthese von Furanomycin mit Ameisensäure bei 60°C ab. Die Übertragung auf 9-Benzyl-7,9-dihydro-9-ethyl-2-phenylpurin-6,8-dion (**120**) führt nicht zum gewünschten debenzylierten Produkt.

Baker, Parsons und Wilson¹³⁴ führen die Debenzylierung an cyclischen wie acyclischen Amiden mit AIBN und NBS in Ethylacetat in guten bis sehr guten Ausbeuten durch. Eigene Versuche, diese radikalische Methode auf die benzylierten Purindione (**120**) zu übertragen, gelingen leider nicht.

Baggiolini et al.¹³⁵ führen die Spaltung von benzyliertem *d*-Biotin mit wässriger Bromwasserstoffsäure durch, was sich ebenfalls nicht auf die eigenen Substanzen übertragen lässt.

Yus et al.¹³⁶ führen die Debenzylierung mehrerer Alkohole, Amine und Amide mit Hilfe einer reduktiven Naphthalin-katalysierten Lithiierung in THF durch. In einem eigenen Versuch wird 6-Benzylamino-2-phenylpyrimidin-4-on (**78**) als Modellverbindung gewählt, das sich unter diesen Bedingungen nicht zum debenzylierten Amin umsetzen lässt. Auch ein weiterer Versuch mit dem eigentlich interessierenden 9-Benzyl-7,9-dihydro-9-ethyl-2-phenylpurin-6,8-dion (**120**) ist nicht erfolgreich.

Weitere Methoden, die Benzylgruppen mit Lithium oder Natrium in flüssigem Ammoniak abzuspalten,^{137,138} werden auf Grund des hohen apparativen Aufwandes nicht weiter verfolgt.

Agostini et al.²⁰⁰ spalten die Schutzgruppe aus 3-Benzyl-7-[(2,2-dimethyl)propyl]-1-methylxanthin (**127**) mit Aluminiumchlorid in Toluol bei 60°C in 1 h in 96% Ausbeute ab, was Frobenius¹⁹⁹ auf das genannte 9-Benzyl-2-phenyl-7-propylpurindion (**121**) übertragen kann, wenn auch die Reaktionszeit auf 48 h ansteigt.

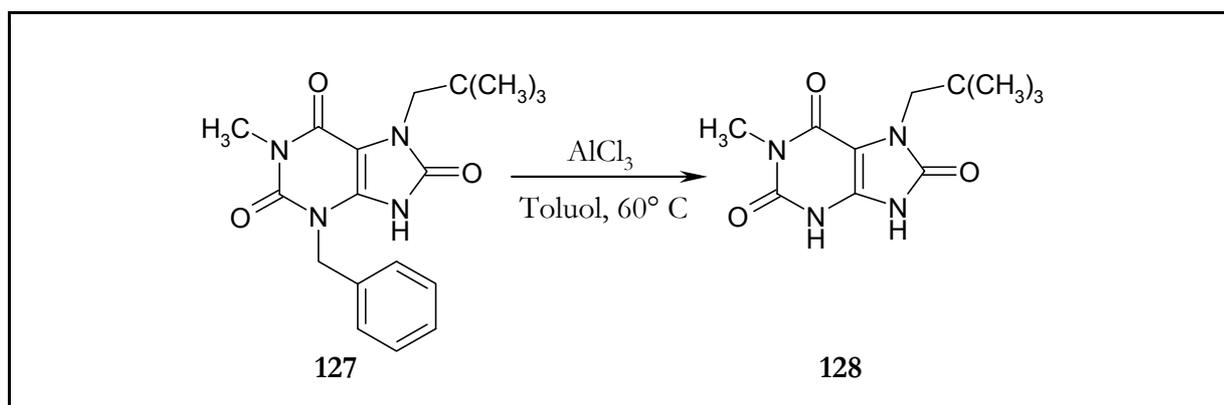


Abb. 54. N3-Debenzylierung nach Agostini et al.²⁰⁰ (siehe auch Abb. 53)

3.6.2 Debenzylierung der 9-Benzyl-2-phenylpurin-6,8-dione **119** - **123**

Die Entfernung der Benzylschutzgruppe erfolgt mit Aluminiumchlorid in Toluol in 48-stündiger Reaktion unter Reflux¹⁹⁹ analog zu der von Frobenius durchgeführten Debenzylierung von 9-Benzyl-2-phenyl-7-propylpurin-6,8-dion (**121**). Die schlechte Löslichkeit der eingesetzten Purindione in den meisten organischen Lösungsmitteln führt auch bei höheren Temperaturen zur Bildung von Suspensionen, die eventuell das Reaktionsgeschehen beeinträchtigen. Es bildet sich zusätzlich eine beträchtliche Anzahl von Nebenprodukten (bei einer DC-Kontrolle konnten ca. 40 verschiedene Substanzflecken registriert werden!) mit einer kräftig roten Färbung, die durch Extraktion mit Ethylacetat entfernt werden kann.

Die Reinigung der anfallenden Purindione gestaltet sich auf Grund der noch schlechteren Löslichkeit als bei den 7-Alkyl-9-Benzylpurin-6,8-dionen (**119** - **123**) schwierig. Lassen sich die Butyl- und Propyl-substituierten Verbindungen (**113** und **114**) noch leidlich umkristallisieren (Butyl-Derivat aus DMF/Ethanol 1:10, Propyl-Derivat aus Essigsäure/Wasser)¹⁹⁹ bleibt bei den kürzeren Resten nur noch das Umfällen aus DMF mit Wasser oder das Lösen in Alkali und Fällen mit Salzsäure.

Es liegt daher nahe, die bessere Löslichkeit der O⁶-Alkylether auszunutzen und die Etherspaltung, die sich auch mit Lewissäuren durchführen lässt (s. Kapitel 3.5.4), und die Debenzylierung in einem Schritt zu verbinden, indem ein größerer Überschuss Aluminiumchlorid eingesetzt und eventuell die Reaktionszeit erhöht wird. Bei allen Versuchen lässt sich die Ethergruppe in moderaten Ausbeuten spalten, eine Debenzylierung wird aber nicht beobachtet. Eine Erweiterung auf andere Lewissäuren wie Aluminiumbromid und Bortribromid erweist sich allein in der Paarung Aluminiumbromid mit 9-Benzyl-7,9-dihydro-6-butoxy-7-butyl-2-phenyl-8H-purin-8-on (**118**) als erfolgreich und das debenzylierte Purin-6,8-dion (**114**) kann mit 38% Ausbeute in einem Schritt dargestellt werden (Abb. 55).

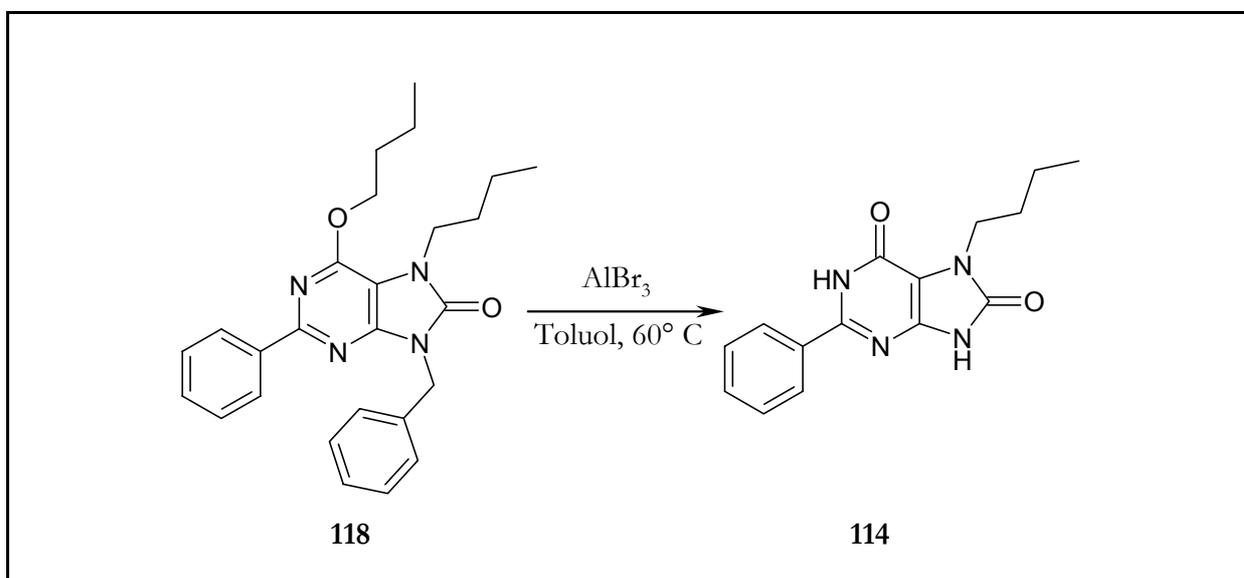


Abb. 55. Etherspaltung und Debenzylierung mit Aluminiumbromid

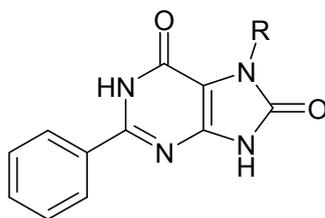
3.6.3 Zusammenfassung der eigenen Synthesen

Der erfolgversprechendste Weg zu den N7-mono-substituierten Purin-6,8-dionen orientiert sich an der Arbeit von Frobenius¹⁹⁹ und stellt sich wie folgt als 11-Stufen-Synthese dar (s. Abb. 56):

- I. Kondensation von Benzamidin-Hydrochlorid mit Malonsäurediethylester,
- II. Chlorierung mit POCl₃ in Position 4 und 6,
- III. partielle Hydrolyse an Position 4,
- IV. Substitution mit Benzylamin an Position 6 (s. Kapitel 3.3.2),
- V. Nitrosierung an C5 (s. Kapitel 3.4.1),
- VI. Reduktion zum 5,6-Diaminopurin-Derivat (s. Kapitel 3.4.2),
- VII. Acylierung der 5-Aminogruppe mit Chlorameisensäureethylester zum Carbaminsäureester,
- VIII. Ringschluss zum Purin-6,8-dion (s. Kapitel 3.5.2),
- IX. Alkylierung an O⁶ und N7 (s. Kapitel 3.5.3),
- X. Etherspaltung an O⁶ (s. Kapitel 3.5.4),
- XI. Abspaltung der Benzylschutzgruppe an N9.

Auf diesem Weg können die in Tab. 6 abgebildeten 7-Alkyl-2-phenylpurin-6,8-dione dargestellt werden.

Tab. 6. Dargestellte N7-monoalkylierte 2-Phenylpurin-6,8-dione



Verbindung	R	Gesamtausbeute [%] der 11 Stufen
111	Methyl	1.9
112	Ethyl	0.9
113	Propyl	1.6
114	Butyl	2.2

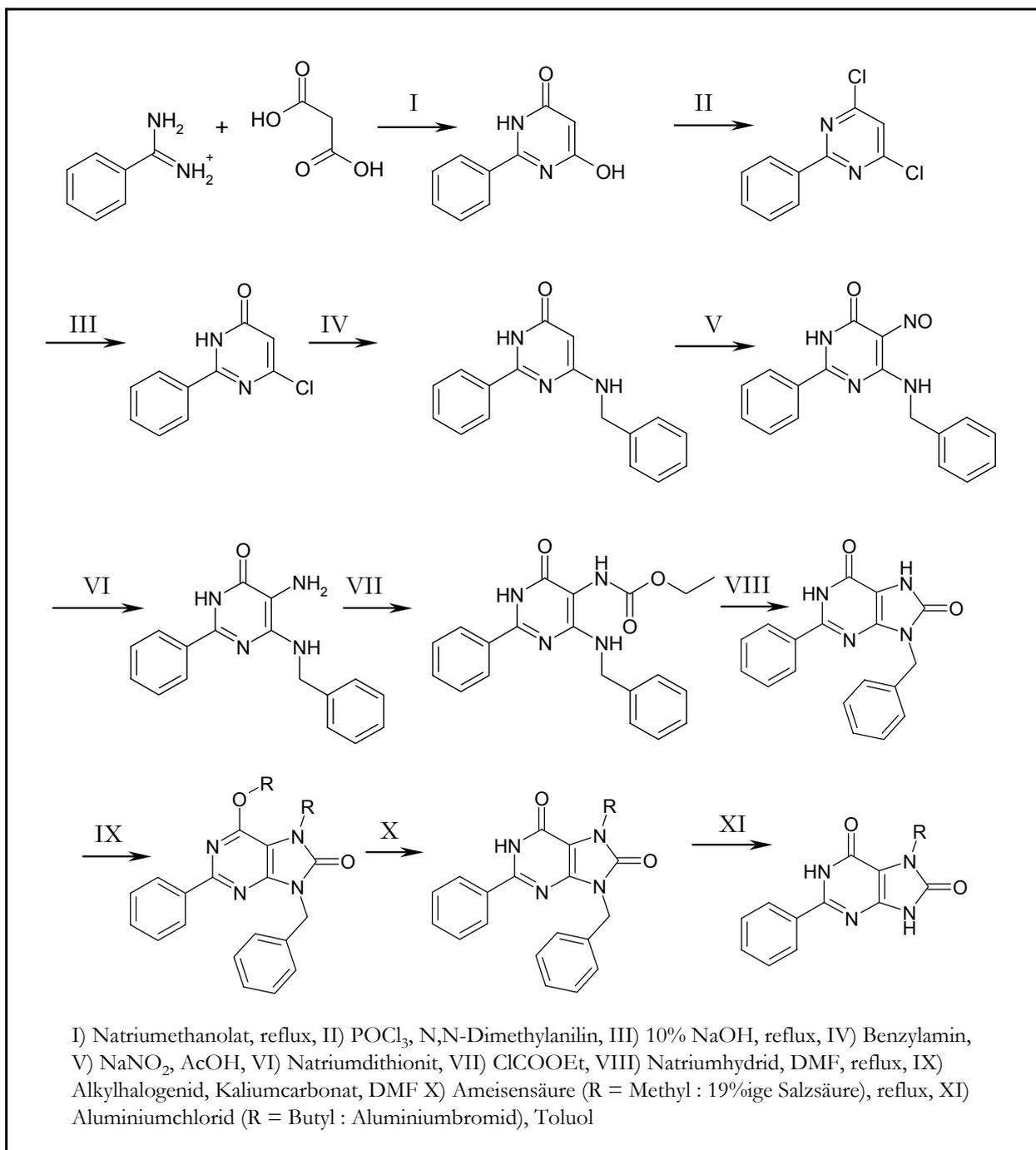


Abb. 56. Schematische Übersicht der Synthese N7-monosubstituierter 2-Phenylpurin-6,8-dione

3.6.4 Alternative Synthese-Ideen

Wie bereits der schematischen Übersicht (Abb. 56) zu entnehmen ist, ist die Reaktionsfolge bis zum N7-monosubstituierten Purin-6,8-dion recht lang und die Gesamtausbeute bezogen auf das Benzamidin-Hydrochlorid beläuft sich für das N7-Methylderivat (**111**) unter optimalen Verhältnissen auf 1.9% (s. auch Tab. 6).

Eine Synthesestrategie, die hilft, die Syntheseroute zu verkürzen und, wenn möglich, auf den Einsatz von Schutzgruppen zu verzichten, wäre daher wünschenswert.

Wie bereits erwähnt, untersuchen Rahat und Bergmann¹²⁷ (s. Kapitel 3.6.1) die Reihenfolge, in der Purin-6,8-dione alkyliert werden, und kommen zu dem Schluss, dass Position N9 bevorzugt angegriffen wird. Sie stellen ebenfalls fest, dass sich das Monoanion letztendlich bei genügendem Überschuss Alkylierungsmittel in das 1,7,9-Trimethylpurindion überführen lässt. Übertragen auf das 2-Phenylpurin-6,8-dion **131A** ergibt sich die Reihenfolge 6 - 9 - 7, wie die Propylierungsreaktion gezeigt hat, bei der u.a. 2-Phenyl-6-propyloxypurin-8-on isoliert werden konnte (s. Kapitel 3.7).

Im Falle eines Purins weisen N7 und N9 ungefähr die gleiche Reaktivität auf, so dass bei einer Alkylierung ein Gemisch beider Produkte entsteht. Dies zeigt z.B. Deters¹¹⁹ in seiner Arbeit bei der Alkylierung von 1-Methyl-2-propylthiopurin-6-on (**129**) mit Hilfe der Phasentransferkatalyse (PTC) durch Zusatz von Tetraethylbutylammonium (TEBA), bei der folgerichtig ein Gemisch aus 1,7-Dimethyl-2-propylthiopurin-6-on (**130A**) und 1,9-Dimethyl-2-propylthiopurin-6-on (**130B**) entsteht.

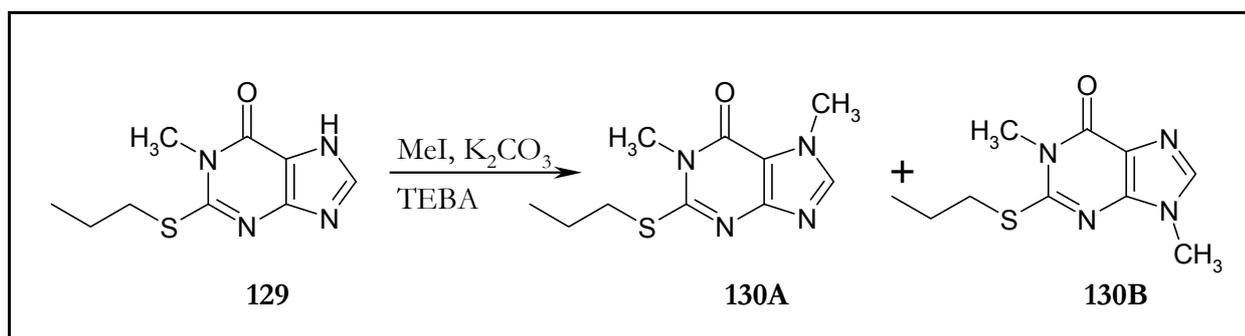


Abb. 57. Alkylierung eines Purin-6-ons nach Deters¹¹⁹

Gelänge es also, das Purin-6,8-dion reversibel in ein Purin zu überführen, die Alkylierung durchzuführen und die Produkte zu trennen, könnte man anschließend das N7 monosubstituierte Purindion darstellen.

Hierzu wird versucht, den Carbaminsäureester des 5,6-Diamino-2-phenylpyrimidin-4-ons (**101**) unter milden Bedingungen mit Hexamethyldisilazan (HMDS) unter Zusatz von Trimethylsilylchlorid zum Purin (**132**) zu schließen. Dabei wird nach fünf Tagen unter Reflux neben etwas Edukt ausschließlich das ringgeschlossene 2-Phenylpurin-6,8-dion (**95**) registriert (Abb. 58).

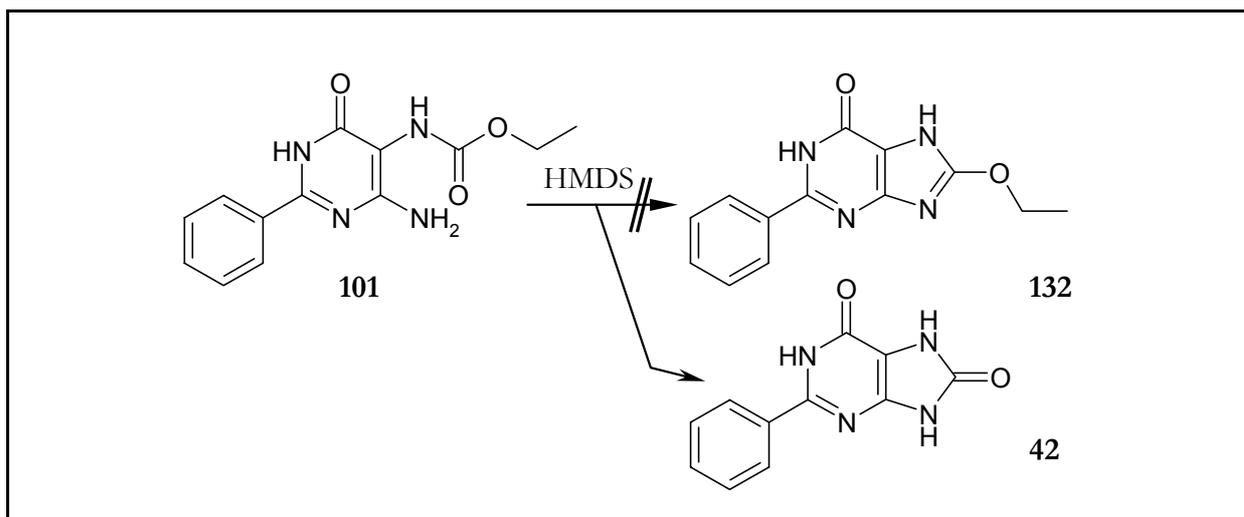


Abb. 58. Versuchter Ringschluss zum 8-Ethoxypurin

Maruyama et al.¹³⁹ stellen Harnsäurederivate ausgehend von einem Puringrundgerüst dar, indem sie zunächst **133** alkylieren, die entstehenden Isomeren trennen und anschließend die Position 8 bromieren (**134**) und dann hydrolysieren.

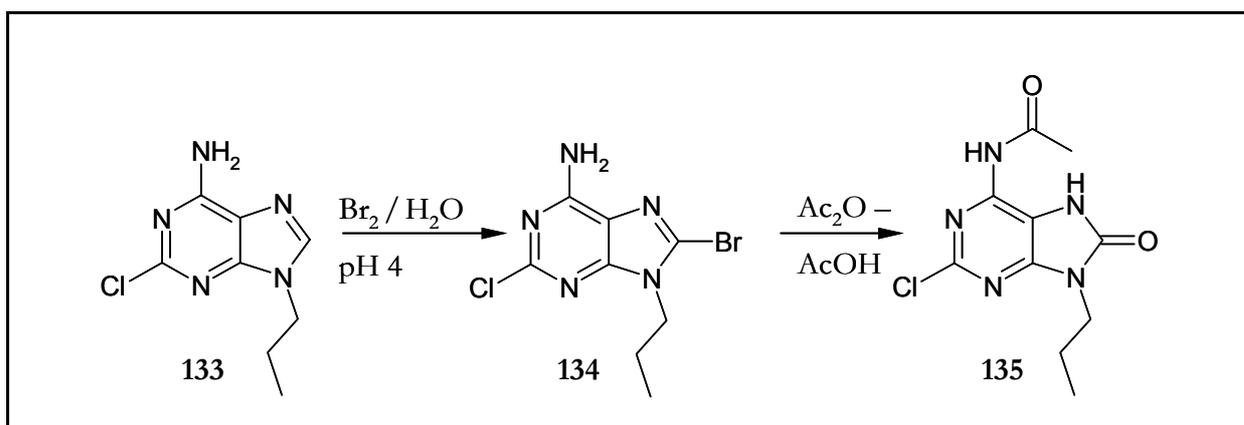


Abb. 59. Ausschnitt aus der Synthese von Harnsäuren nach Maruyama et al.¹³⁹

Zunächst wird aus dem 5,6-Diamino-2-phenylpyrimidin-4-on (**88**) nach Traube/Herrmann¹²² das 2-Phenylhypoxanthin (**136**) in refluxierender Ameisensäure dargestellt. Nach Maruyama wird versucht, die Bromierung in Position 8 zu **137** mit Bromwasser bei pH 4 durchzuführen, wobei selbst nach mehreren Tagen keine Veränderung durch DC-Kontrolle festzustellen ist. Auch unter Standardbedingungen mit Brom in Eisessig oder direkter Behandlung des Edukts mit flüssigem Brom¹⁴⁰ lässt sich kein Produkt nachweisen.

In der Hoffnung, durch Vorziehen der Alkylierung zum einen die Löslichkeit zu verbessern und zum anderen die Elektronendichte im Heterocyclen zu erhöhen, wird mit Methyljodid in DMF unter Zusatz von Kaliumcarbonat das O⁶/N⁷- (**138A**) bzw. O⁶/N⁹-dimethylierte Purin (**138B**) dargestellt. Wie sich an Hand der ¹H-NMR-Verschiebung des C8-H zeigt, ist die Elektronen-

dichte in beiden Verbindungen gegenüber dem Edukt etwas erhöht (Hochfeldverschiebung um 0.23 bzw. 0.28 ppm). Die anschließenden Umsetzungsversuche zum 8-Bromderivat (**139**) sind leider gleichfalls erfolglos (Abb. 60). Offenbar reicht die Elektronendichte an C8 weder im 2-Phenylpurin-6-on (**136**) noch im O⁶/N7-dimethylierten Derivat **138A** für eine elektrophile Substitution durch Brom selbst unter drastischen Bedingungen nicht aus.

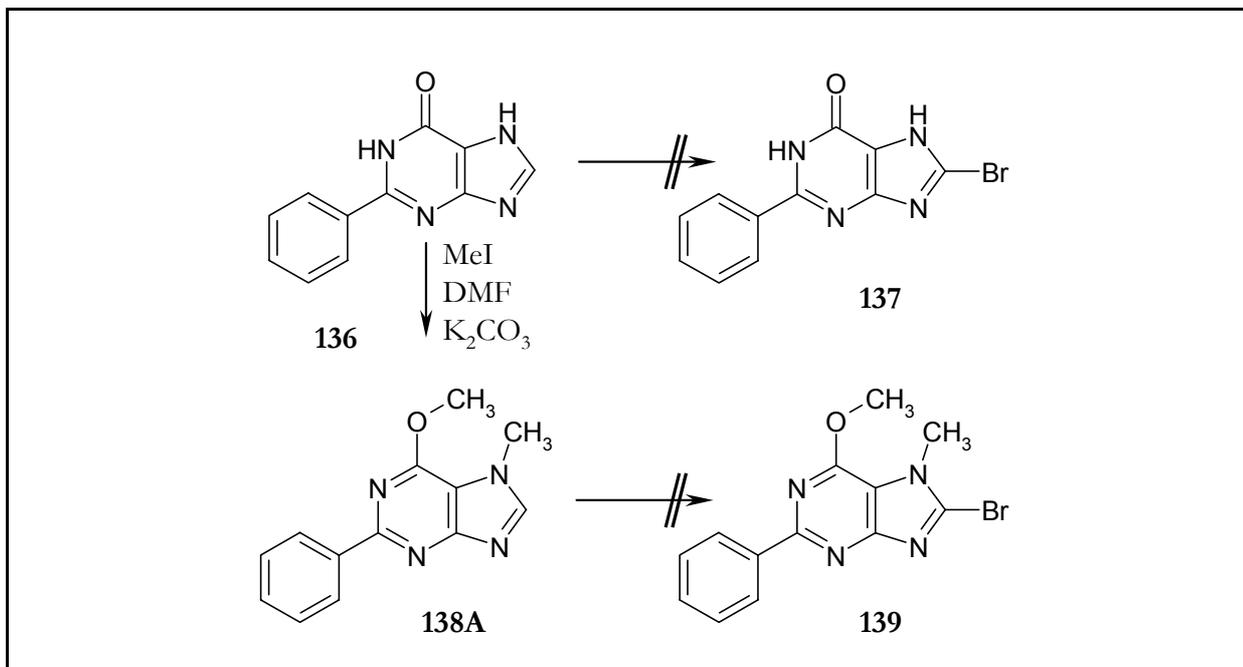


Abb. 60. Versuche zur Bromierung in Position 8 mit Br₂/H₂O¹³⁹, Br₂/AcOH, Br₂¹⁴⁰

Eine kritische Stufe bei der Synthese von Purinen und Purinonen ist das Vorliegen eines ortho-Diaminopyrimidins, das in Lösung instabil ist und zu Selbstkondensation neigt.¹⁴¹ Um diese Stufe zu umgehen wird versucht, 6-Chloro-2-phenylpyrimidinon (**72**) in Position 5 zu **140** zu nitrosieren. Nach sich anschließender Reduktion könnte man das entstandene Amin alkylieren und mit Chlorameisensäureethylester zu **141** acylieren, ohne eine Diamin-Zwischenstufe zu haben. Zum Abschluss könnte eine Aminfunktion eingefügt und der Ring geschlossen werden.

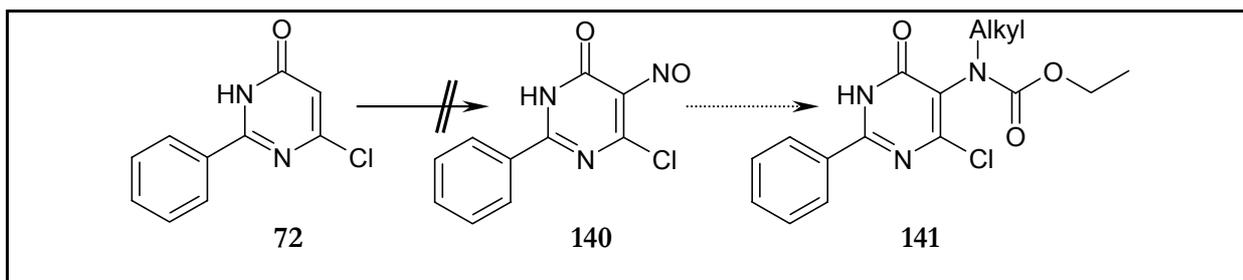


Abb. 61. Versuch zur Nitrosierung von 6-Chloro-2-phenylpyrimidin-4-on

Leider lässt sich bereits der erste Schritt, die Nitrosierung des Chloropyrimidinons, nicht mit Natriumnitrit/Essigsäure bewerkstelligen und der Ansatz wird verworfen (Abb. 61).

Laut Lythgoe et al.¹⁴² sind aktivierende Gruppen in Position 4 und 6 Voraussetzung für eine erfolgreiche Nitrosierung in Position 5, wobei sie allerdings als Ausnahme auch eine Nitrosierung bei 2-Hydroxy-4,6-dimethylpyrimidin registrieren. Es wird daher auch ein Versuch zur Nitrosierung von 6-Amino-2-phenyl-4-propyloxyypyrimidin (**68**) unternommen (siehe auch Abb. 62). Dabei wird allerdings in einer Konkurrenz-Reaktion die 6-Amino-Gruppe angegriffen und Stickstoff eliminiert, wie es ähnlich von Frobenius beobachtet wird.¹⁹⁹

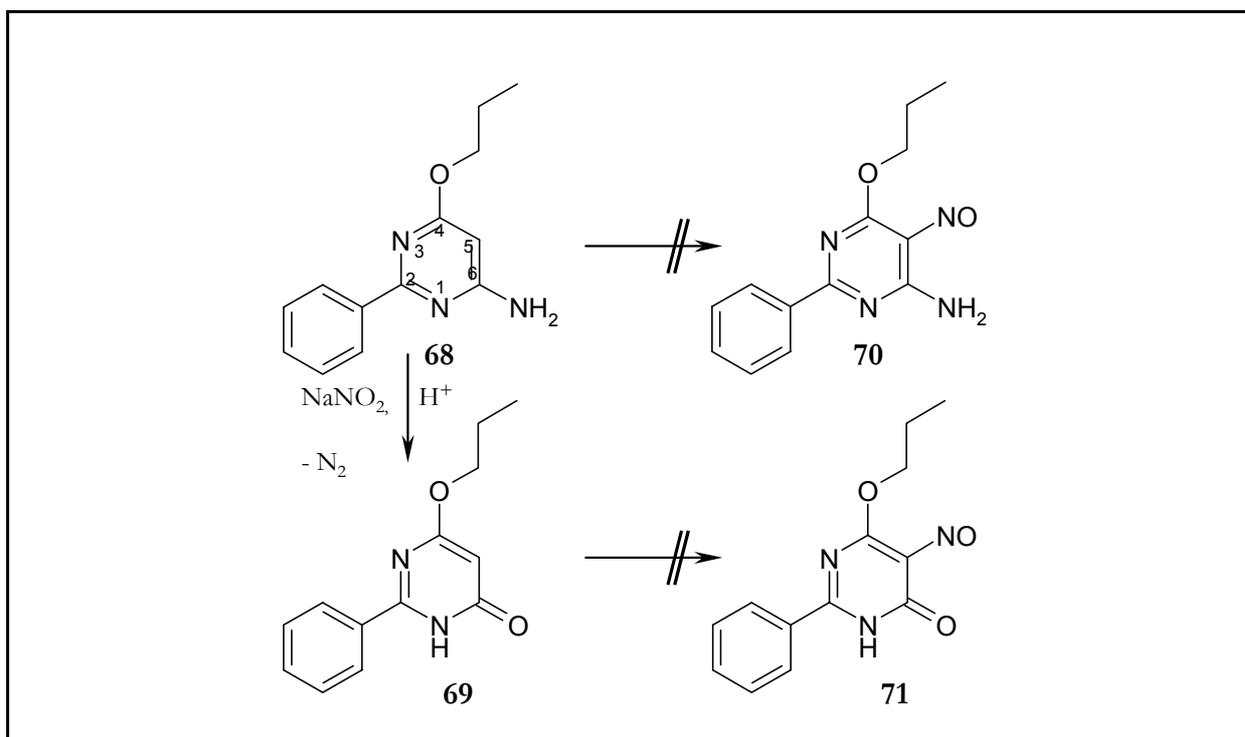


Abb. 62. Ergebnisse der Nitrosierung von 6-Amino-2-phenyl-4-propyloxyypyrimidin (**68**) mit Natriumnitrit/Essigsäure

Offensichtlich läuft diese Reaktion bevorzugt ab, da weder das Edukt (**68**) noch das entstandene 2-Phenyl-6-propyloxyypyrimidin-4-on (**69**) zu einem der 5-Nitroso-Derivat **70** oder **71** führen und auch die für Nitrosoverbindungen typischen Färbungen ausbleiben. Es ist daher anzunehmen, dass der +M-Effekt der Propyloxygruppe schwächer ausgeprägt ist als der einer tautomerisierbaren OH-Gruppe an Position 4, so dass die Elektronendichte an C5 nicht für einen elektrophilen Angriff des Nitrosylkations ausreicht.

3.7 Darstellung von 7,9-Dihydro-2-phenyl-6-propyloxy-7,9-dipropylpurin-8-on (**131A**)

Die Alkylierung von 2-Phenylpurin-6,8-dion (**42**) zum O⁶,N7,N9-Tripropylderivat (**131A**) erfolgt nach Frobenius¹⁹⁹ mit 4.5 Äquivalenten Propylbromid in DMF unter Zusatz von Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur in 24-stündiger Reaktion. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser beendet und das Produkt mit Petrolether (oder Ethylacetat) extrahiert sowie säulenchromatographisch gereinigt. Die Ausbeute beträgt lediglich 34%, obwohl Frobenius keine Nebenreaktionen beobachtet.

Eigene Versuche bestätigen den Versuchsverlauf, wobei allerdings zwei Nebenprodukte durch Säulenchromatographie isoliert und spektroskopisch untersucht werden können.

Bei dem Ersten handelt es sich um das Monopropyl-Derivat **131C**, wobei die Verschiebung von 4.40 ppm im ¹H-NMR-Spektrum bei der α -Methylengruppe auf einen Propylether, vermutlich O⁶-Propyl, hindeutet.

Das zweite Nebenprodukt (**131B**) ist ein dreifach propyliertes Molekül, bei dem sich die beobachteten Verschiebungen nicht mit den erwarteten Werten für O⁶-, N7- oder N9-Alkylreste decken. Im ¹H-NMR-Spektrum sind es vor allem die Verschiebungen der drei an Heteroatome gebundenen Methylengruppen, die jeweils als Tripletts bei 4.06, 4.55 und 4.63 ppm auftreten, die anzeigen, dass die Alkylierung nicht an den Positionen 6, 7 und 9 erfolgt sein kann. Im ¹³C-NMR-Spektrum werden die Verhältnisse noch deutlicher und man ermittelt für die genannten Methylengruppen Verschiebungen von 43.0, 68.1 und 71.8 ppm.

Auf Grund der hohen ppm-Werte für zwei der Signale drängt sich der Schluss auf, dass eine Alkylierung an beiden Sauerstoffen, O⁶ und O⁸, stattgefunden hat sowie an einem der beiden Stickstoffe N7/N9. Eine direkte Alkylierung von O⁸ ist bisher weder von Bergmann noch von Frobenius auch bei blockierter O⁶-Funktion beobachtet worden.

Mit Hilfe eines 2D-HMBC-Experiments lässt sich die vermutete Struktur von **131B** bestätigen. Die Identifizierung der quartären Kohlenstoff-Signale des Purin-Grundgerüsts und die Auswertung der Kreuzsignale der an Heteroatome gebundenen Methylengruppen belegen die postulierte Struktur zweifelsfrei.

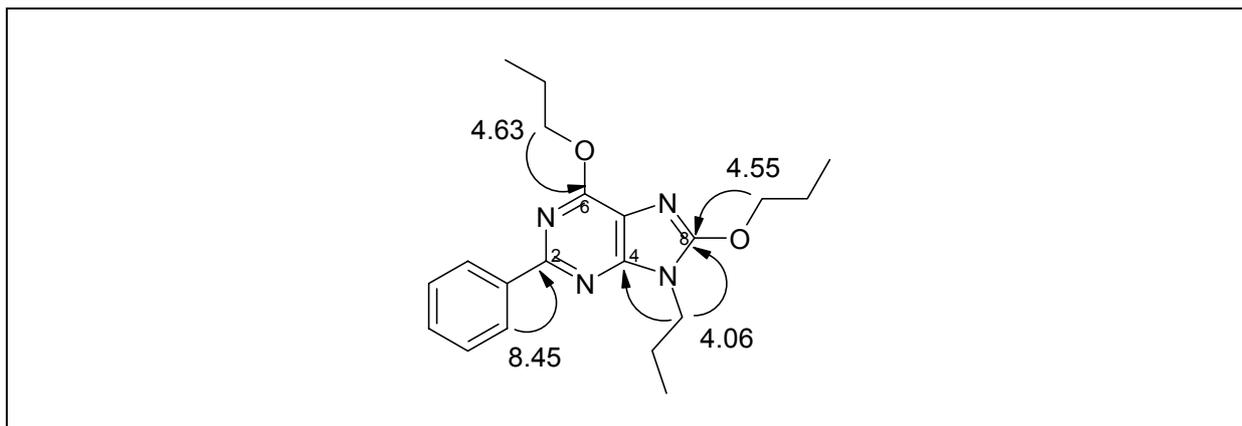


Abb. 64. Erläuterung der Kreuzsignale von **131B** im HMBC-Experiment

Die Isolierung des O⁶-Monopropyl-Derivates (**131C**) lässt darauf schließen, dass O⁶ der erste Angriffsort bei der Alkylierung ist. Die von Rahat und Bergmann¹²⁷ für die Purin-6,8-dione gefundene Alkylierungs-Reihenfolge 9-1-7 dürfte sich im 2-Phenylpurin-6,8-dion zu 6-9-7 geändert haben.

3.8 2,8-Diphenyl-substituierte Purin-6-one

3.8.1 Literatursynthesen für 8-Phenylpurine

Ausgehend von einem 4,5-Diaminopyrimidinderivat bieten sich grundsätzlich zwei Varianten an, zu einem 8-Aryl-substituierten Purin zu gelangen; im folgenden Abschnitt werden sie als Amid-Methode und Aldehyd-Methode bezeichnet.

Die älteste generelle Methode für die Synthese von 8-Arylpurinen nach der Amid-Methode wird von Elion, Burgi und Hitchings¹⁴³ vorgestellt (Abb. 65). Sie gehen dabei von 2,4,5,6-Tetraaminopyrimidinen und 2,4,5-Triaminopyrimidinonen aus, die in Position 5 acyliert werden (**142**, **143**). Der Ringschluss zu **144** bzw. **145** erfolgt durch trockenes Erhitzen im Metallbad (evtl. unter Verwendung des Natriumsalzes oder mit Zugabe des entsprechenden Benzamids) oder durch Refluxieren in Phosphorylchlorid. Ergänzend dazu cyclisieren Chinoporos et al.¹⁴⁴ bei ansonsten ähnlichen Bedingungen mit Polyphosphorsäure (aus Phosphorpentoxid und konz. Phosphorsäure) unter Reflux. Nach einer neueren Methode führt man Acylierung und Ringschluss mit Polyphosphorsäure unter Mikrowellen-Bestrahlung durch.¹⁴⁵

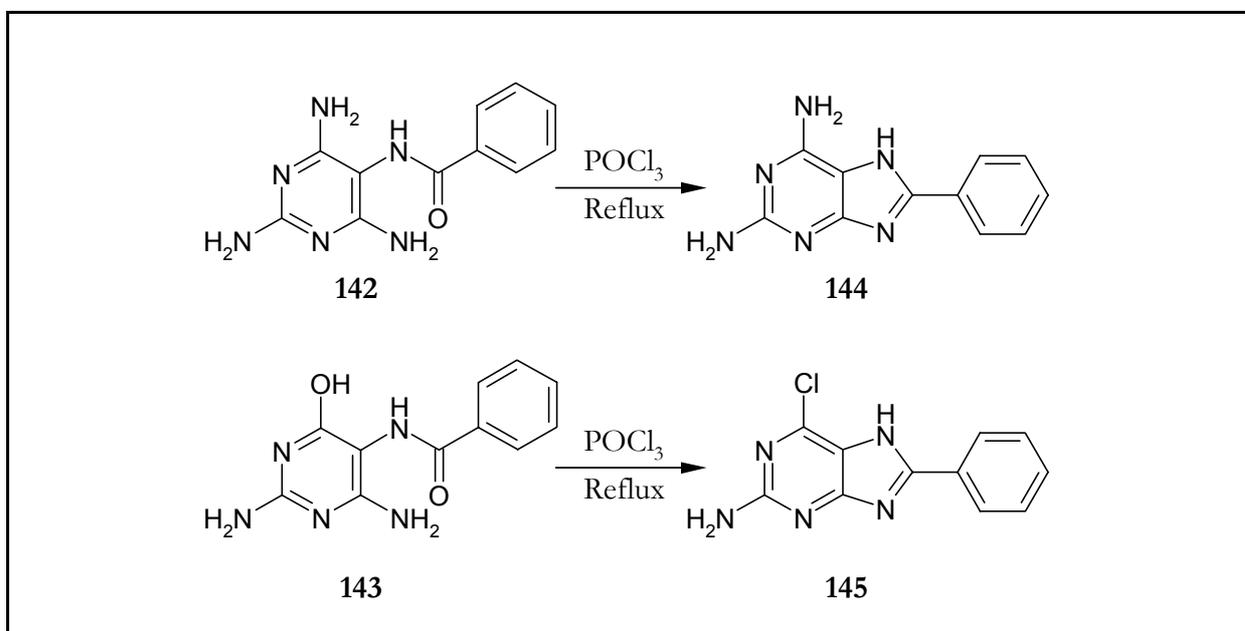


Abb. 65. Beispiele zum Ringschluss nach der Amid-Methode nach Elion, Burgi und Hitchings¹⁴³

Alternativ kann die Cyclisierung unter alkalischen Bedingungen^{146, 147} stattfinden, wobei allerdings eine Hydrolyse der Amidbindung als Konkurrenzreaktion zum Ringschluss auftreten kann.¹⁴⁸ Zwecks Vermeidung dieser Nebenreaktion, deren Auftreten von der Substitution des Edukts

abhängt, kann der Ringschluss unter Bildung von silylierten Zwischenstufen durch Refluxieren in HMDS erfolgen¹⁴⁹ (s. Abb. 70 Weg A).

Eine interessante Variation dieses Syntheseweges stellen Kempter, Rokos und Pfeleiderer¹⁵⁰ vor (Abb. 66). Sie folgern aus den relativ harschen Bedingungen beim Ringschluss zum Purin, dass die geringe Nucleophilie des C6-Aminogruppe und die relativ geringe Elektrophilie des N⁵-Amid-Carbonylkohlenstoffatoms die Cyclisierung unnötig erschweren. Daher acylieren sie 6-Amino-5-nitrosopyrimidin-Derivate wie z.B. **137** in Position 6 und führen nach anschließender Reduktion mit Raney-Nickel oder Palladium/Wasserstoff den Ringschluss zu **140** säurekatalysiert durch. Bei einigen Verbindungen gelingt es sogar, Reduktion und Ringschluss in einer Reaktion zu vereinigen (z.B. Zn/AcOH/EtOH).

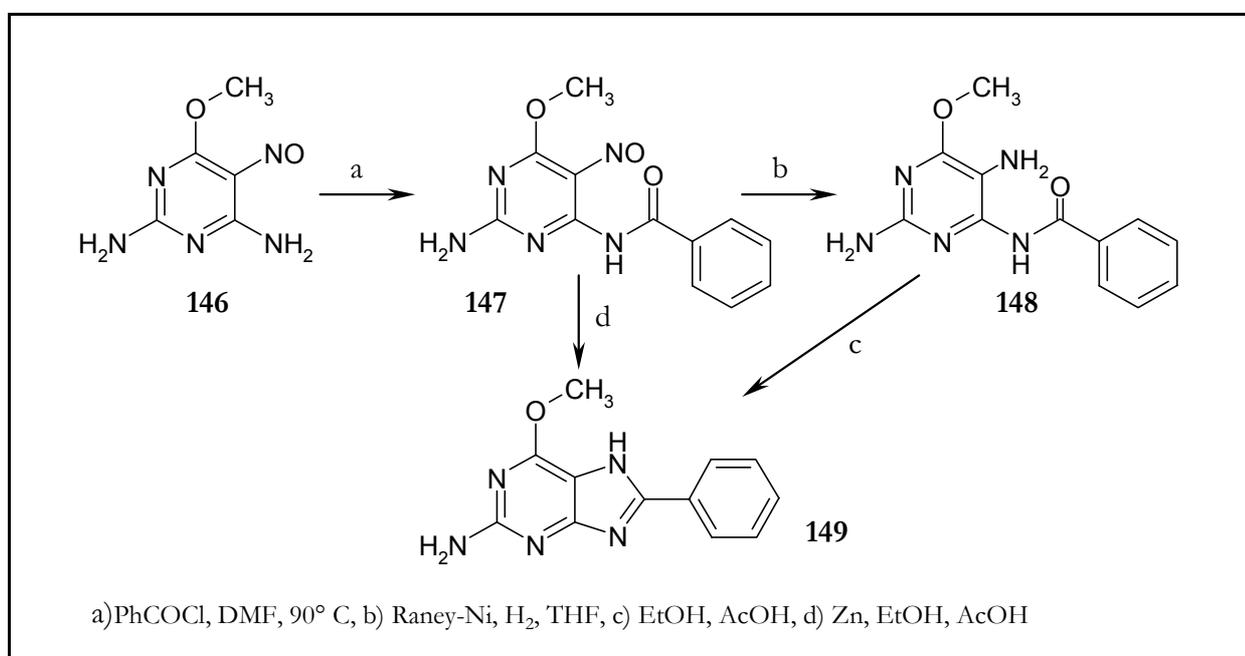


Abb. 66. Beispiel zur Purinsynthese nach Kempter, Rokos und Pfeleiderer¹⁵⁰

Noch einen Schritt weiter führen die Synthesen von Melville et al.¹⁵¹, bei denen die Acylierung, Reduktion und Ringschluss von 6-Amino-5-nitrosouracilen als Eintopf-Synthese mit Zinn(II)acetat durchgeführt wird (Abb. 67). Wie am Beispiel von 6-Amino-1,3-dipropyl-5-nitrosopyrimidin-2,4-dion (**150**) gezeigt ist, wird dabei die 5-Nitrosfunktion als "temporäre Schutzgruppe" angesehen, welche die Acylierung in die gewünschte 6-Position dirigiert (**151**). Die Deprotonierung von N⁶ erfolgt dabei mit starken Basen wie Natriumhydrid oder Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid (LHMDS), während der Ringschluss zu **152** ohne stark saure oder alkalische Bedingungen auskommt. Die Einführung säure- oder base-labiler Substituenten in Position 8 des Xanthins wird dadurch ermöglicht.

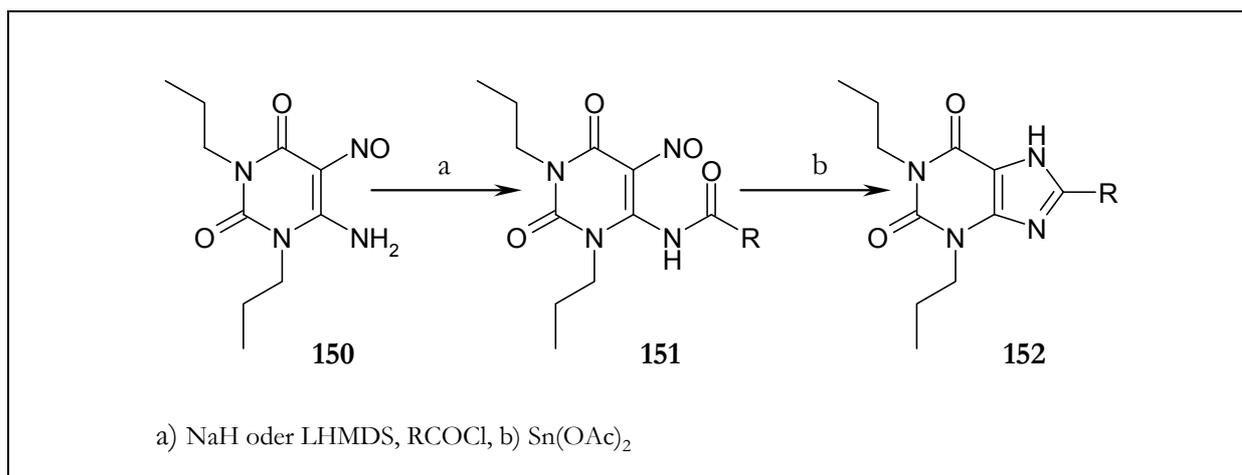


Abb. 67. Eintopfsynthese von Xanthenen nach Melville et al.¹⁵¹

Der Ringschluss nach der Aldehyd-Methode erfolgt durch Kondensation des Diamins mit einem Aldehyd über das Zwischenstadium einer Schiff'schen Base, die ohne weitere Aufreinigung unter oxidativen Bedingungen zum Produkt weiterverarbeitet wird. Eine Vielzahl möglicher Oxidationsmittel für den Ringschluss zum Purin ausgehend vom Imin ist für Uracilderivate beschrieben, darunter elementares Iod in DME bei 50° C¹⁵², DEAD in DMF bei 100° C¹⁵³ oder in Glyme unter Reflux¹⁵⁴, Thionylchlorid unter Reflux¹⁵⁵, HgCl₂/DMSO/rt¹⁵⁶, Eisen(III)chlorid in Ethanol unter Reflux¹⁵⁷ oder in Essigsäure¹⁵⁸, NBS/Chloroform unter Reflux¹⁵⁹, mCPBA in Acetonitril¹⁶⁰, Blei(IV)acetat in Benzol oder Essigsäure für Benzimidazole¹⁶¹ etc. (s. Abb. 70 Weg **B**).

In weiteren Ansätzen wird das Diamin mit der Aldehyd-Komponente im Sinne einer Eintopfreaktion umgesetzt z.B. unter Zusatz von Eisen(III)chlorid auf Kieselgel in Dioxan bei 101° C,¹⁶² wobei die entsprechenden Schiff'schen Basen in situ gebildet werden dürften.

Traube selbst kondensiert ein Diaminouracil wie z.B. 5,6-Diamino-1,3-dimethyluracil (**153**) mit Benzaldehyd zur Benzylidenverbindung (**154**) und setzt als Ringschluss entweder mit Eisen(III)chlorid zum 1,3-Dimethyl-8-phenylxanthin (**155**) oder mit einem zweiten Äquivalent Benzaldehyd zu einem 7-Benzyl-8-phenylxanthin um, in diesem Falle 7-Benzyl-1,3-dimethyl-8-phenylxanthin (**156**) (Abb. 68).

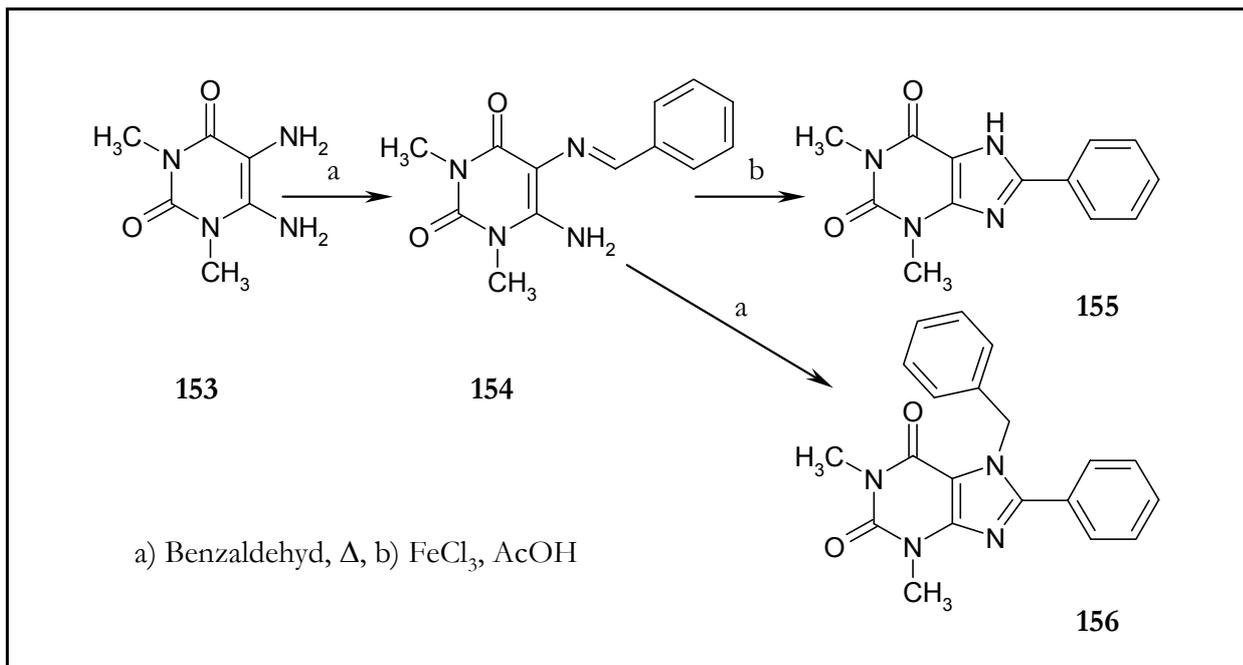


Abb. 68. Ringschluss nach der Aldehyd-Methode nach Traube¹⁵⁸

Erwähnt sei die Reaktion nach Pfeleiderer und Blank, die nach der Kondensation mit parasubstituierten Benzaldehyden ohne zusätzliche Oxidationsmittel in refluxierendem Nitrobenzol cyclisieren. Dabei wird neben dem erwarteten 8-Arylpurin (**159**) vor allem das 8-substituierte 7-Benzylpurin (**158**) als Hauptprodukt isoliert¹⁶³ (Abb. 69).

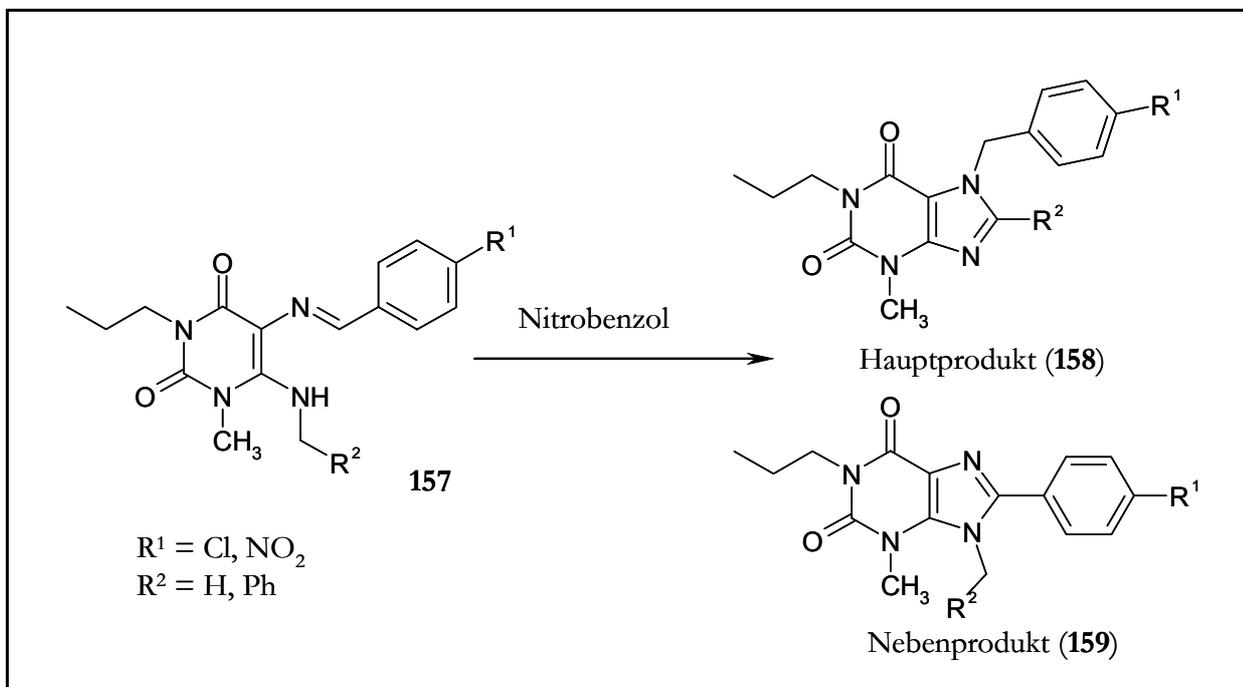


Abb. 69. Ringschluss nach Pfeleiderer und Blank¹⁶³

In einigen Methoden wird auf die Reduktion der Nitrosfunktion verzichtet.

Taylor und Garcia¹⁶⁴ kondensieren ein 6-Amino-5-nitrosouracil mit einer quaternisierten Mannich-Base (Benzyltrimethylammoniumiodid) zum Imin und führen den Ringschluss in DMF unter Reflux durch (analog Abb. 70 Weg **B**).

Goldner, Dietz und Carstens cyclisieren ein 6-Benzylamino-5-nitrosouracil in refluxierendem Xylol unter Dehydratisierung zum Purin¹⁶⁵ (s. Abb. 70 Weg **C**).

Eine interessante Variante der Eintopf-Synthese von Benzimidazolen im Hinblick auf "green chemistry" geht von o-Nitroanilin und den entsprechenden Aldehyden aus und die Umsetzung erfolgt mit 2-Brom-2-nitropropan und gepulvertem Indium in Methanol/Wasser-Gemischen bei Raumtemperatur.¹⁶⁶

Es wird auch von einer Synthese berichtet, die von 6-Alkylaminouracil ausgehend in einer Schmelze¹⁶⁷ mit DEAD stattfindet, wobei das DEAD auch als Stickstoffquelle dient. Ein Überblick über verschiedene Methoden zur Darstellung von 8-Arylpurinen wird in Abb. 70 gegeben.

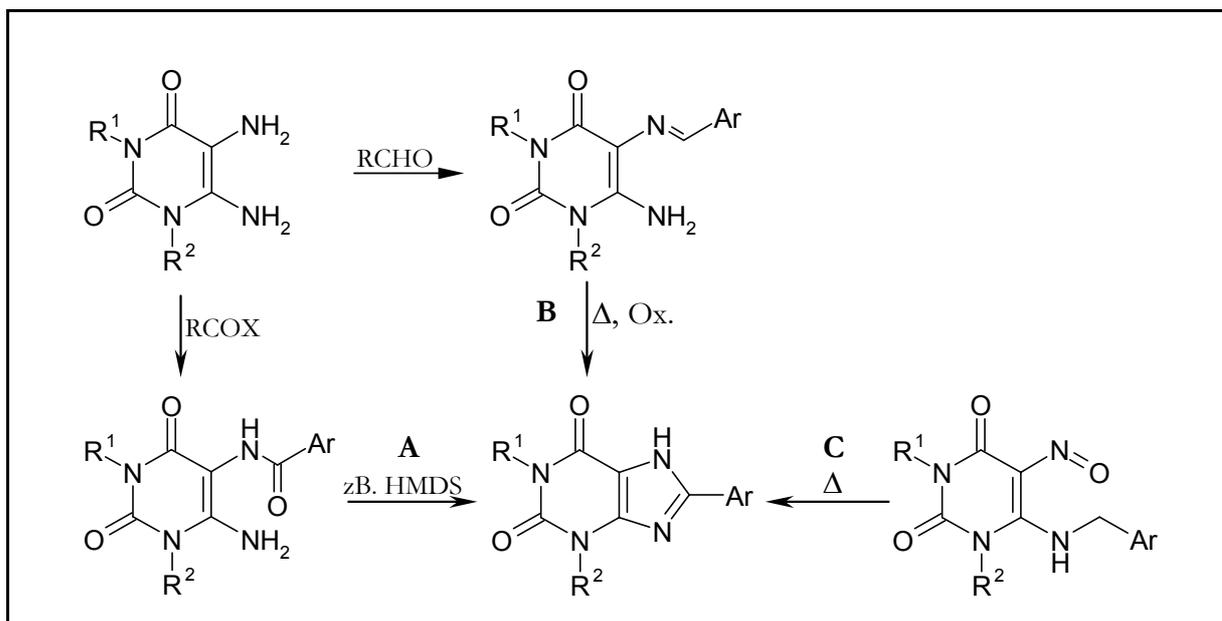


Abb. 70. Übersicht über die Darstellung von 8-Arylpurinen (Auswahl)

3.8.2 Eigene Synthesen

Edukt für die Synthese von 8-Phenyl/Aryl-substituierten Purinonen ist das 6-Amino-2-phenylpyrimidinon (**64**), das nach der Traube-Route direkt aus Cyanessigsäureethylester und Benzamidin zugänglich ist (Abb. 23. Variationen von Traubes Pyrimidinsynthese, Variante **C**). Die Kondensation wird von Frobenius¹⁹⁹ nach Traube und Herrmann¹²² in Natriumethanolat in

Anlehnung an Bergmann²⁰¹ mit dem Hydrochlorid unter Reflux durchgeführt. Dies beeinflusst die Handhabbarkeit des Benzamidins und die Reaktionsdauer, verglichen mit der Original-Vorschrift, positiv. Auch die Verwendung von Natriummethanolat hat, wie eigene Versuche zeigen, keinen nachteiligen Effekt und die Ausbeuten können auf über 80% gesteigert werden. Nach Beendigung der Reaktion wird der überschüssige Alkohol durch Destillation entfernt, der zähe Rückstand in Wasser aufgenommen, wobei durch die Acidität des N3 das Produkt als Anion vorliegt und mit Essigsäure ausgefällt werden kann. Das Produkt fällt sehr sauber an, so dass eine weitere Aufreinigung entfällt.

Die Nitrosierung an C5 wird nach den bereits angesprochenen Verfahren durchgeführt (siehe Kapitel 3.4.1). Die Methoden nach Low²⁰² und Wooldridge¹¹¹ werden zu Gunsten der kostengünstigeren Verfahren mit Natriumnitrit hintangestellt. Auf die spektroskopischen Daten der Nitrosoverbindungen sowie der isomeren Oximverbindungen wurde bereits eingegangen (siehe Kapitel 3.4.1).

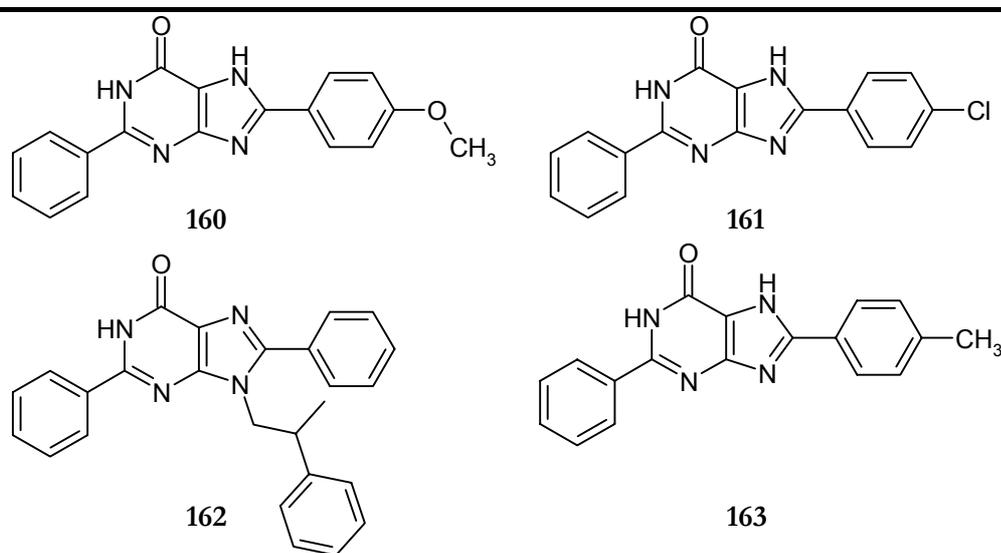
Die Reduktion erfolgt nach Frobenius¹⁹⁹ in einem Aceton-Wasser Gemisch mit Natriumdithionit bei 70° C. Dabei liegt das Nitrosopyrimidinon zunächst teils gelöst teils als feine Suspension vor und verfärbt sich rasch im Zuge der Natriumdithionit-Zugabe dunkelgrün bis schwarz. Der Dithionit-Zusatz wird fortgesetzt bis sich eine kräftig gelbgefärbte Lösung herausbildet. Durch Abdampfen des Acetons fällt das gebildete Diamin im Wässrigen aus und kann nach einigen Stunden Kühlung abfiltriert und mit etwas Wasser gewaschen werden. Jede weitere Aufreinigung scheitert an der Instabilität des ortho-Diamins in Lösung, während hingegen die getrocknete Substanz über mehrere Wochen verwahrt werden kann.^{141,199}

Die Schiff'sche Base wird aus dem Diamin und dem entsprechenden Aldehyd in Ethanol unter Reflux dargestellt, wobei der Zusatz von etwas Eisessig der Reaktion förderlich ist.¹⁶⁸ Gewöhnlich wird das Diamin in heißem Ethanol gelöst und das Imin beginnt direkt nach Zugabe des Aldehyds auszufallen (in einigen Fällen lässt sich das Reaktionsgemisch nicht einmal mehr rühren), die Reaktion wird aber dennoch zur Vervollständigung für 2 bis 5 h in der Siedehitze fortgesetzt. Das ausgefallene Produkt ist schwerlöslich in Ethanol oder Methanol und lässt sich durch gründliches Waschen von Nebenprodukten aus den Vorstufen befreien. Der Übergang vom Diamin zum Imin lässt sich im ¹H-NMR-Spektrum durch das Auftreten neuer Aromatensignale (zwei Dubletts mit J = 8.7 Hz für den para-disubstituierten Aromaten) und des scharfen Singulets der Intensität 1H bei 9.86 ppm für das Imin-CH verfolgen.

Der Ringschluss erfolgt in den meisten Fällen nach Senga¹⁵⁵ durch Zutropfen von Thionylchlorid unter Eiskühlung und anschließendem Refluxieren für ein bis zwei Stunden sowie weiterem Rühren des Ansatzes über Nacht bei Raumtemperatur. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids kann der Rückstand in Eiswasser aufgenommen und aus viel Methanol oder Dioxan umkristallisiert werden.

Die Löslichkeit der Purin-6-one limitiert die spektroskopische Untersuchung durch NMR-Experimente, da vor allem bei ¹³C-NMR-Spektren die quartären Kohlenstoffatome des Purin-Grundgerüsts häufig unvollständig sind. Unter Ausnutzung der Acidität des Purinons kann durch Verwendung von DMSO-d₆ mit Zusatz von NaOD die Löslichkeit enorm verbessert werden, wobei allerdings die Vergleichbarkeit mit in DMSO-d₆ gemessenen Spektren naturgemäß nicht mehr gegeben ist. Durch den Vergleich mit dem auf einem anderen Syntheseweg (siehe Kapitel 3.9.2) dargestellten 2,8-Diphenyl-9-(2-phenylpropyl)-1,9-dihydropurin-6-on (**162**), dessen Struktur durch ein HMBC-Experiment geklärt ist (Abb. 71), können zumindest C5, C4 und C6 der 2,8-Diphenylpurin-6-one sicher zugeordnet werden (Tab. 7).

Tab. 7. Verschiebung einiger quartärer ¹³C-NMR-Signale von 2,8-Diphenylpurin-6-onen



Verbindung	C5	C4	C2	C8	C6
160	119.6	150.6	153.7	154.5	156.5
161	120.0	148.4	153.8	153.3	156.0
162	122.2	150.4	152.7	149.8	157.4
163*	127.0	162.4	142.3	157.2	168.5

*Aufnahme in DMSO-D₆/D₂O/NaOD

Informationen zu C2 und C8 lassen sich durch diesen Vergleich nicht gewinnen, da das abgebildete Purinon (**162**) einen Substituenten an Position 9 trägt, die anderen diskutierten Verbindungen **160** und **161** jedoch als *7H*-Tautomere vorliegen, wodurch sich der Einfluss auf den Pyrimidinring ändert. Betrachtet man allerdings die Unterschiede in der Substitution, so wird die Auswirkung der 8-Phenylsubstituenten auf C8 zwangsläufig größer sein als auf Position C2. Man kann daher mit einiger Gewissheit davon ausgehen, dass C2 bei 153.7 (**160**) bzw. 153.8 ppm (**161**) anzusiedeln ist.

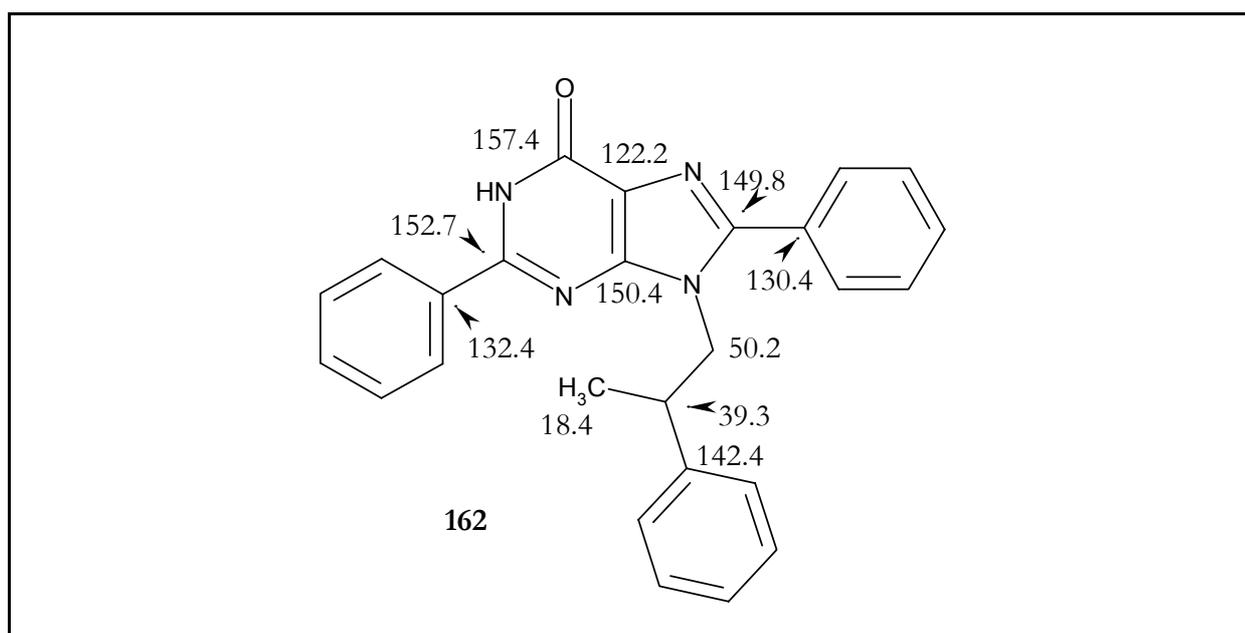


Abb. 71. Zuordnung der quartären ^{13}C -NMR-Signale von 2,8-Diphenyl-9-(2-phenylpropyl)-1,9-dihydropurin-6-on (**162**) durch ein HMBC-Experiment

Das ^{13}C -NMR-Spektrum des ebenfalls dargestellten 8-(4-Methylphenyl)-2-phenylpurin-6-ons (**163**) kann nur durch Zugabe von NaOD/D₂O zum Lösungsmittel DMSO erhalten werden. Das Molekül liegt dadurch als Anion vor und die beobachteten Verschiebungen weichen z.T. erheblich von denen der diskutierten analogen Verbindungen **160** und **161** ab. Es können daher keine sicheren Schlüsse hinsichtlich der Zuordnung der quartären C-Signale von **163** gezogen werden, so dass die Aufklärung ebenfalls mit Hilfe eines HMBC-Experiments erfolgt.

Die Zuordnung der quartären C2 (157.2 ppm) und C8 (156.1 ppm) ergibt sich durch Kreuzsignale zu den jeweiligen ortho-Protonen der benachbarten Phenylreste. Die Differenzierung von C4 und C6 lässt sich aus dem HMBC-Spektrum nicht entnehmen; man kann jedoch davon ausgehen, dass von den beiden in Frage kommenden Verschiebungen (162.6 und 168.5 ppm) die höhere C6 zugeordnet werden kann. Es lässt sich eine mesomere Grenzstruktur formulieren, die die Ladung an O⁶ lokalisiert, wodurch ein starker Tieffeldshift von C6 verursacht

wird. Demzufolge wird C4 bei 162.4 ppm und C6 bei 168.5 ppm zugeordnet. Die vollständige Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale von **163** ist in Abb. 72 wiedergegeben.

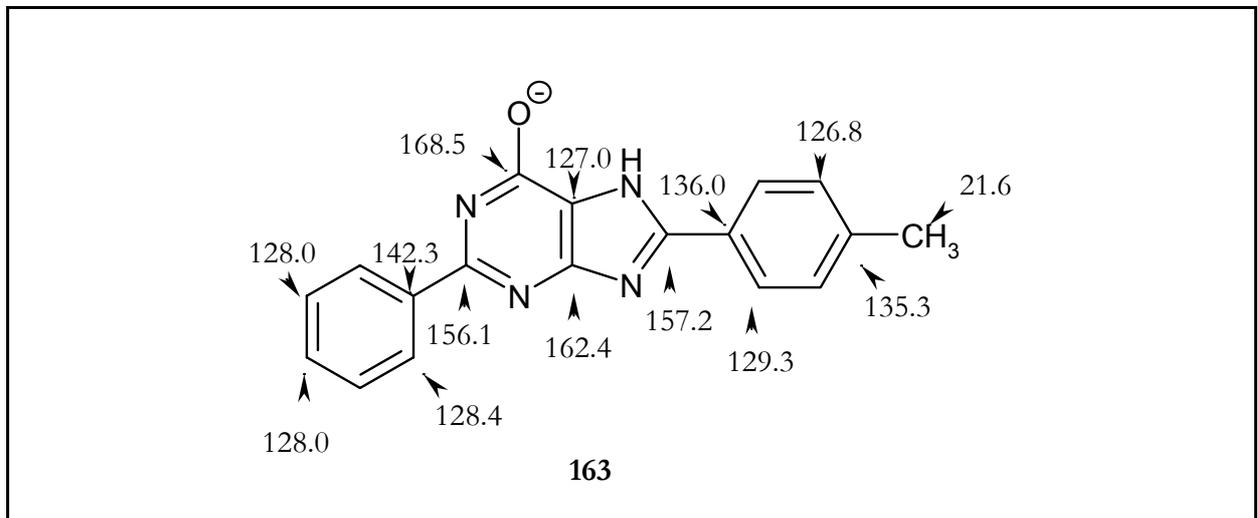


Abb. 72. Vollständige Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale von 8-(4-Methylphenyl)-2-phenylpurin-6-on (**163**) als Anion in $\text{DMSO-d}_6 + \text{NaOD/D}_2\text{O}$

3.9 Oxazolopyrimidine

3.9.1 Literatursynthesen

Bei einigen der in Kapitel 3.8.1 vorgestellten Reaktionen für die Synthese 8-substituierter Purin-Derivate können Oxazolo[5,4-*d*]pyrimidine als Nebenprodukte entstehen.

So beobachtet Senga¹⁵⁵ das Entstehen eines Oxazolopyrimidins als Nebenprodukt einer Cyclisierung nach der Aldehyd-Methode in Thionylchlorid bei 0°C.

Auch Falco, Elion, Burgi und Hitchings¹⁶⁹ berichten von einem Oxazolopyrimidin als Nebenprodukt beim Ringschluss von 5-Acylamino-4-aminopyrimidinen mit Phosphorylchlorid unter Reflux. Durch Zugabe von 0.5 Mol Wasser je Mol Phosphorylchlorid können sie den Anteil des Oxazolopyrimidins an der Gesamtausbeute deutlich steigern. Das gleichzeitig in jeder Reaktion entstehende Purin stellt allerdings immer noch den Hauptteil des Produkts. Bei wasserfreien Bedingungen kann kein Oxazolopyrimidin isoliert werden und es entsteht fast ausschließlich das Purin. Die Reaktion ist somit durch die im Reaktionsgemisch vorhandene Wassermenge bis zu einem gewissen Grad steuerbar.

Douchis¹⁷⁰ erhält bei der Untersuchung der Trimerisierungsreaktion von Benzoylbromid mit Silbercyanid ein Oxazolopyrimidin (**165**) (Abb. 73).

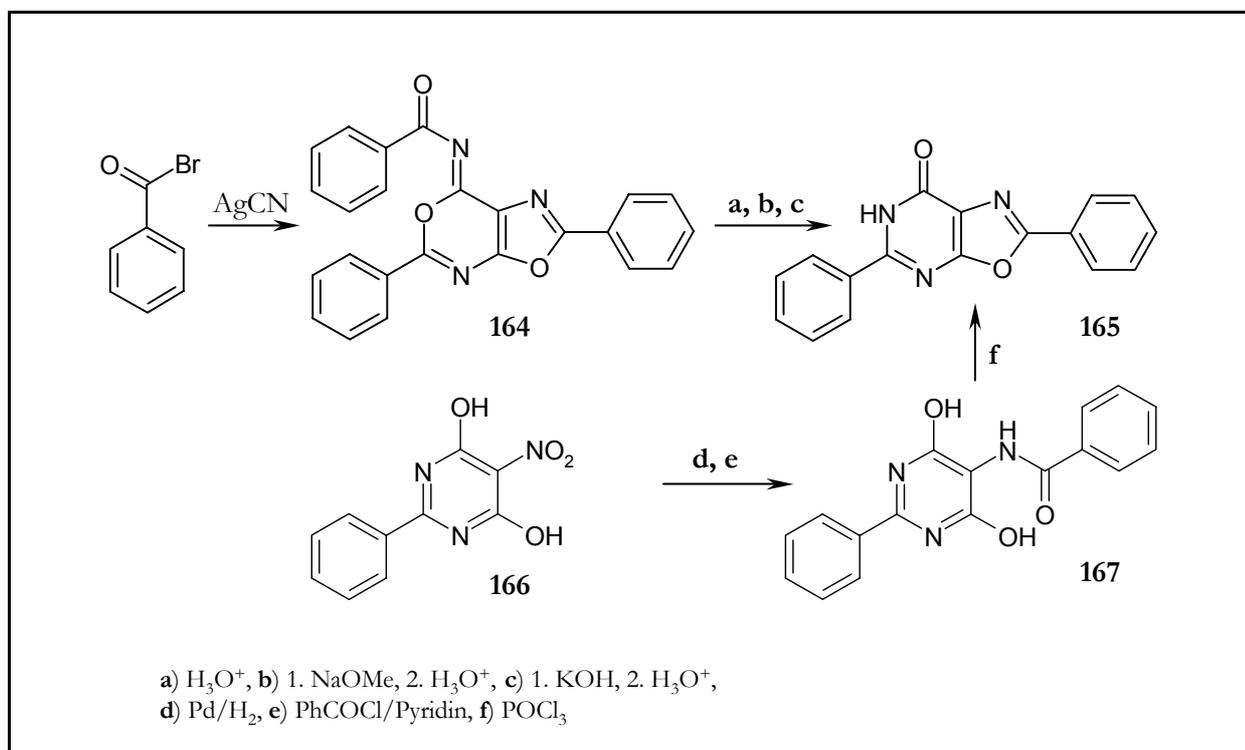


Abb. 73. Trimerisierung von Benzoylbromid mit Silbercyanid und Folgereaktionen

Durch Folgereaktionen überführt er das entstandene 7-Benzoylimino-2,5-diphenyloxazolo[5,4-*d*][1,3]oxazin (**164**) in ein Oxazolopyrimidin (**165**). Zum Vergleich stellt er das Oxazolopyrimidin auf einer anderen Route aus 4,6-Dihydroxy-5-nitro-2-phenylpyrimidin (**166**) über das Benzamid **167** als Zwischenstufe dar.

Patil und Townsend¹⁷¹ gehen von 5-Amino-4,6-dihydroxypyrimidin-Hydrochlorid (**168**) aus und cyclisieren mit Anhydriden der Propionsäure und der Benzoesäure zum 2-Ethyl- bzw. 2-Benzyl-oxazolopyrimidin-7-on (**169** und **170**) (Abb. 74).

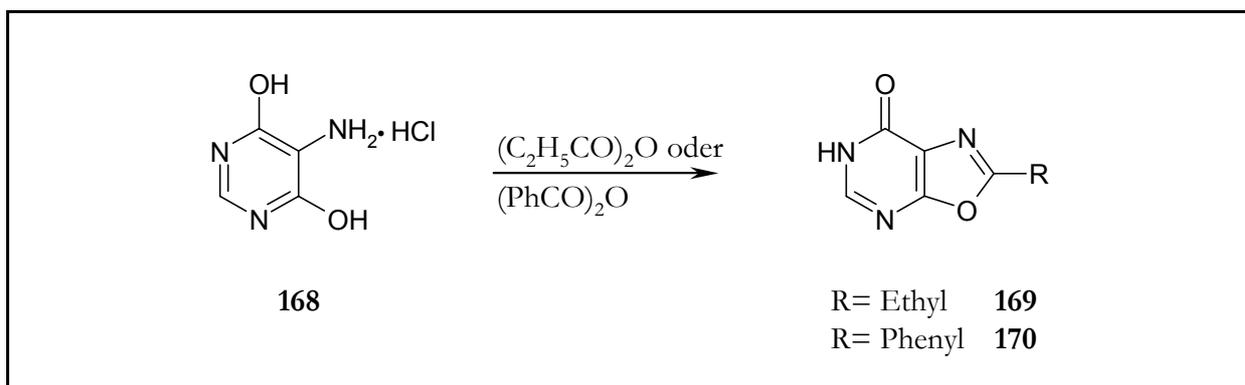


Abb. 74. Oxazolopyrimidin-Synthese nach Patil und Townsend¹⁷¹

Sekiya und Suzuki¹⁷² gehen von einem substituierten Oxazol (**171**) aus und cyclisieren anschließend den annelierten Pyrimidinring mit refluxierendem Triethylorthoformiat zum Oxazolopyrimidin **172** (Abb. 75).

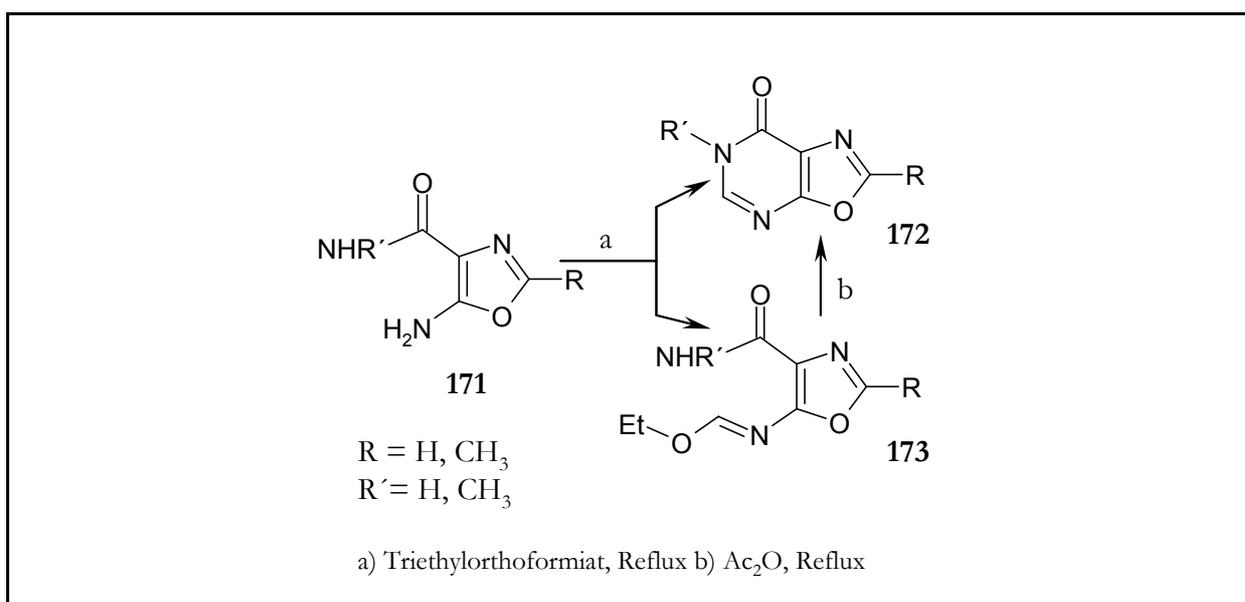


Abb. 75. Oxazolopyrimidin-Synthese nach Sekiya und Suzuki¹⁷²

Chern, Wise und Townsend¹⁷³ setzen 2,4,5-Triaminopyrimidin-6-on (**174**) in Acetonitril mit Methoxycarbonylisothiocyanat um und erhalten ein Methoxycarbonylthioharnstoff-Derivat (**175**). Dieses wird mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in DMF zum Oxazolopyrimidin (**176**) ringgeschlossen, wobei in Position 2 ein Methylcarbamat erhalten bleibt (Abb. 76).

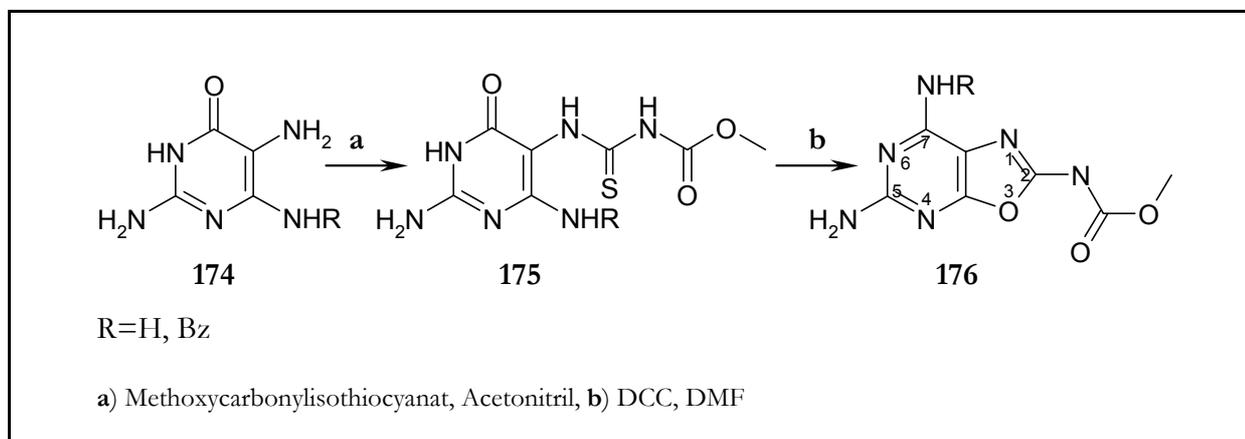


Abb. 76. Oxazolopyrimidin-Synthese nach Chern, Wise und Townsend¹⁷³

Varma und Kumar¹⁷⁴ stellen Benzoxazole (**178**) durch Umsetzung von Schiff'schen Basen (**177**) mit ortho-Hydroxysubstituenten unter Verwendung von Mangan-(III)-acetat als Oxidationsmittel dar, wobei unter relativ milden Bedingungen (in refluxierendem Toluol) gearbeitet werden kann (Abb. 77).

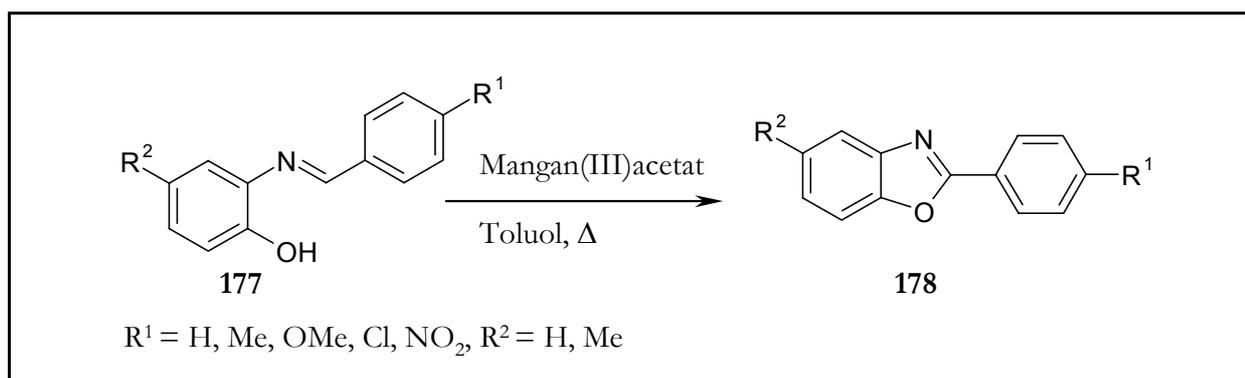


Abb. 77. Synthese von Benzoxazolen mit Mangan(III)acetat durch Varma und Kumar¹⁷⁴

3.9.2 Eigene Synthesen

Es sei auf die unterschiedliche Zählweise bei Purinen und Oxazolopyrimidinen hingewiesen, die bei den Purinen historisch bedingt ist, während die Oxazolopyrimidine systematisch durchnummeriert werden (Abb. 78).

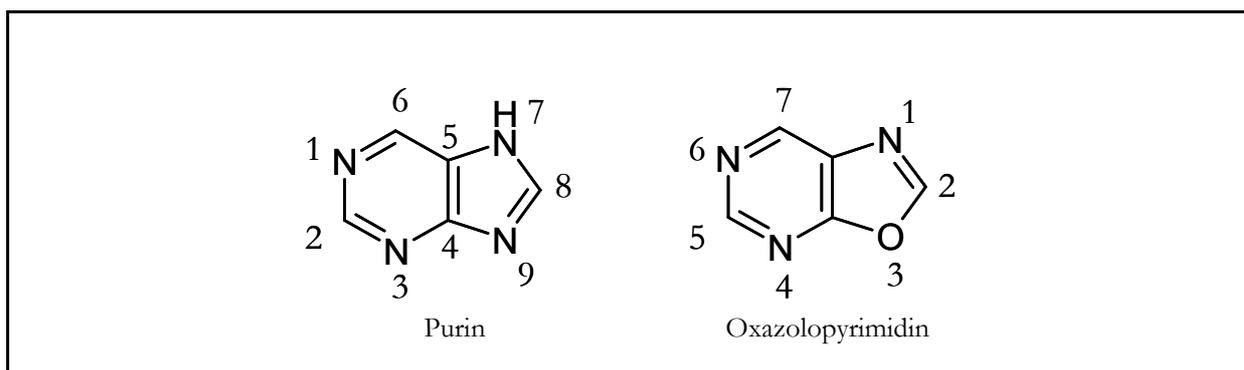


Abb. 78. Unterschiedliche Nummerierung von Purin und Oxazolo[5,4-d]pyrimidin

Die Synthesen von Oxazolopyrimidinen und Imidazolopyrimidinen (Purinen) zeigen eine große Ähnlichkeit, was durch das Auftreten von Oxazolopyrimidinen als Nebenprodukte bei der Darstellung von Purinen bestätigt wird.

Die Verwendung von Thionylchlorid als Oxidationsmittel und gleichzeitig als Solvens bei der Synthese der in Kapitel 3.8.2 diskutierten 2,8-Diphenylpurinone hat den Nachteil, dass durch die Aufarbeitung entstandene Hydrolyseprodukte die Reinigung der 2,8-Diphenylpurin-6-one erschweren. Auch der Einsatz von Eisen(III)chlorid ist auf Grund zahlreicher Nebenprodukte und der Schwierigkeit, die Eisensalze von den organischen Reaktionsprodukten zu trennen, problematisch. Es wird daher ein Cyclisierungsmittel gesucht, das die Anzahl der Nebenprodukte reduziert und die Aufarbeitung vereinfacht. Neben Versuchen, mit Blei(IV)acetat und Iod in Dimethoxyethan (s. Kapitel 3.8.1) zu der gewünschten Vereinfachung der Synthese zu gelangen, erscheint vor allem die Cyclisierung einer Schiff'schen Base zum Benzoxazol (Abb. 77) mit Mangan(III)acetat nach Varma und Kumar¹⁷⁴ vielversprechend.

Einige Gründe sprechen dafür, dass Mangan(III)acetat auch für die Darstellung von Purinen geeignet sein müsste, obwohl die erwähnte Reaktion nach Varma und Kumar die Synthese von Benzoxazolen behandelt.

Bei den von Hitchings et al.¹⁶⁹ und Senga¹⁵⁵ durchgeführten Reaktionen, lassen die Cyclisierungsmittel einen Ringschluss zum Oxazolopyrimidin und zum Purin zu, jedoch entsteht das Oxazolopyrimidin immer als Nebenprodukt. Bei den eigenen Synthesen von 2,8-Diphenylpurinen (s. Kapitel 3.8) ist in mehreren Versuchen mit Thionylchlorid und Eisen(III)chlorid als Cyclisierungsmittel kein Oxazol-Derivat als Nebenprodukt beobachtet worden. Man kann daher schlussfolgern, dass unter den genannten Bedingungen der Ringschluss durch die Aminogruppe vor einer Sauerstofffunktion den Vorzug erhält, wenn beide gleichzeitig vorliegen.

Die von Varma und Kumar eingesetzten Edukte lassen keinen anderen Ringschluss als den zum Benzoxazol zu (s. Abb. 77), d.h. die Spezifität der Reaktion ist noch nicht genauer untersucht.

Es ist also insgesamt betrachtet wahrscheinlich, dass sowohl das Purin als auch das Oxazolopyrimidin als Reaktionsprodukte entstehen können, wie in Abb. 79 dargestellt ist.

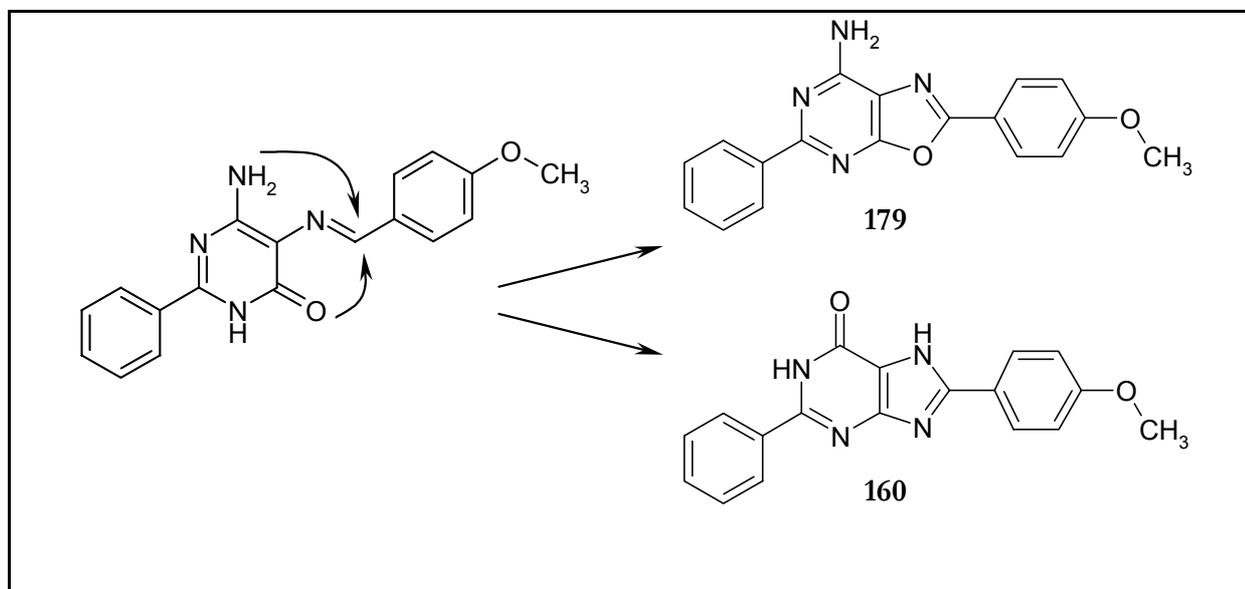


Abb. 79. Möglicher Ringschluss zu Oxazolopyrimidin- und Purin-Reaktionsprodukten

In einem ersten Ansatz wird 5,6-Diamino-2-phenyl-3H-pyrimidin-4-on (**88**) mit 4-Methoxybenzaldehyd in Ethanol unter Essigsäurezusatz in der Siedehitze zur korrespondierenden Schiff'schen Base umgesetzt und das entstandene intensiv gelbgefärbte Produkt gewaschen und getrocknet. Anschließend wird das Benzyliden-Derivat in Toluol in der Hitze suspendiert und mit 4 Äquivalenten Mangan(III)acetat unter Reflux erhitzt, wobei sich das Reaktionsgemisch schnell braun-schwarz verfärbt. Durch DC-Kontrolle lässt sich rasch ein intensiv blau (365 nm) fluoreszierendes Produkt ausmachen, das im Standard-Laufmittel Dichlormethan/Methanol 9:1 einen höheren R_f -Wert aufweist, als die erwarteten Purine.

Die Isolierung gelingt durch Säulenchromatographie über Kieselgel und Dichlormethan als Eluens, allerdings können mit basischem Aluminiumoxid als Träger noch bessere Erfolge erzielt werden. So lässt sich ein erster Reinigungsschritt bereits in einer kleinen, mit basischem Aluminiumoxid gefüllten, Glasfritte durchführen, wobei die schwarz-braune Verunreinigung fast nicht eluiert wird. Diese Verunreinigung ist wahrscheinlich auf Manganverbindungen unterschiedlicher Oxidationsstufen zurückzuführen, da Mangan zu der Bildung von Mischoxiden neigt und auch Disproportionierungs-Reaktionen von Mangan(III)-Verbindungen zu Mangan(II)- und Mangan(IV)-Salzen bekannt sind.¹⁷⁵

Interessanterweise liegt Mangan(III)acetat nicht, wie früher angenommen, als $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ vor sondern als komplexes $[\text{Mn}_3\text{O}(\text{OAc})_6]^+\text{OAc}^-$.¹⁷⁵ Durch Umkristallisieren in Ethylacetat/Petrol-ether-Gemischen lassen sich teilweise sehr schöne Kristalle erhalten, die sich wie z.B. im Fall des 2,5-Diphenyloxazolopyrimidins (**179**) zur Röntgenstrukturanalyse eignen.

Im NMR-Spektrum fallen eine Reihe von Unterschieden zwischen dem Purin **160** und dem Oxazolopyrimidin **179** auf. Bei der Oxazolverbindung tritt im ^1H -NMR-Spektrum ein breiteres Singulett bei 7.69 ppm (C7-NH_2) auf, das im Purinspektrum nicht zu finden ist. Im Purinspektrum hingegen finden sich bei 12.41 und 13.57 ppm zwei Signale, die dem N7-H und dem N1-H zuzuordnen sind und im Spektrum des Oxazol-Derivates fehlen.

Die Lage der aromatischen Protonen am para-Methoxyphenylrest ist in beiden Verbindungen nahezu gleich und auch die Kopplungskonstanten des AA'BB'-Systems sind mit 8.8 Hz identisch. Die ortho-Protonen des 2-Phenylrestes sind im Purin um ca. 0.2 ppm gegenüber dem Oxazol hochfeldverschoben, was auf die Interaktion zwischen N1-H und den ortho-Protonen im Purin zurückzuführen ist. Diese Wechselwirkung bewirkt eine Drehung des 2-Phenylrestes aus der Coplanarität mit dem heterocyclischen System und ist äquivalent im Übergang von 9-Benzyl-7,9-dihydro-6-ethoxy-7-ethyl-2-phenyl-8H-purin-8-on (**116**) zu 9-Benzyl-7,9-dihydro-7-ethyl-2-phenyl-1H-purin-6,8-dion (**120**) zu beobachten.

Hier bewirkt der Übergang von der Lactim- zur Lactamform (und in der letzteren das Vorliegen eines N1-H) eine Hochfeldverschiebung der ortho-Phenylprotonen um 0.2 ppm.

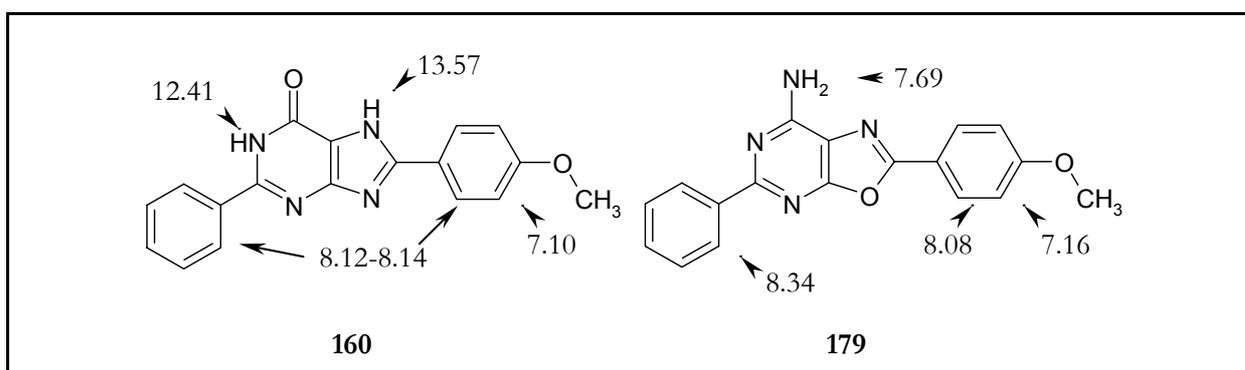


Abb. 80. Vergleich der ^1H -NMR-Verschiebungen verwandter Purinone und Oxazolopyrimidine

Durch kristallographische Untersuchungen an der Lactimform (**116**) lässt sich der fehlende Einfluss des N1-H belegen, da der Winkel zwischen Puringrundkörper und Phenyl-Rest im Kristall lediglich 2.7° ¹⁷⁶ beträgt. Die immer noch vorhandene Abweichung von der Coplanarität ist auf schwache elektrostatische Wechselwirkungen zwischen N1 und den ortho-Arylprotonen zurückzuführen.

Im ¹³C-NMR-Spektrum deckt sich die Verschiebung von C2 des Oxazolopyrimidins (165.3 ppm) mit dem entsprechenden C2 im von Varma und Kumar dargestellten Benzoxazol (163.4 ppm¹⁷⁴), während alle übrigen Kohlenstoff-Signale bei Verschiebungen unterhalb von 160 ppm liegen. Ausgenommen davon ist das Signal des dem Methoxyrest benachbarten C4' des Aromaten, das im Purin bei 161.9 ppm und im Oxazolopyrimidin bei 162.2 ppm zu finden ist.

Als weitere Belege für die Oxazolopyrimidin-Struktur wurde das EI-Massenspektrum mit dem des Purins verglichen. In beiden Massenspektren ist der Molpeak bei $m/z = 318$ auch der Basispeak, was für eine hohe Stabilität der untersuchten Moleküle spricht. Im Spektrum des Purins findet sich ein Peak bei $m/z = 134$, der dem Fragment (4-MeOPh)-CNH⁺ zugeordnet werden kann. Dieser Peak tritt auch im Spektrum des Oxazols auf, wird aber von einem Peak bei $m/z = 135$ begleitet, der für das Fragment (4-MeOPh)-CO⁺ spricht (Abb. 81).

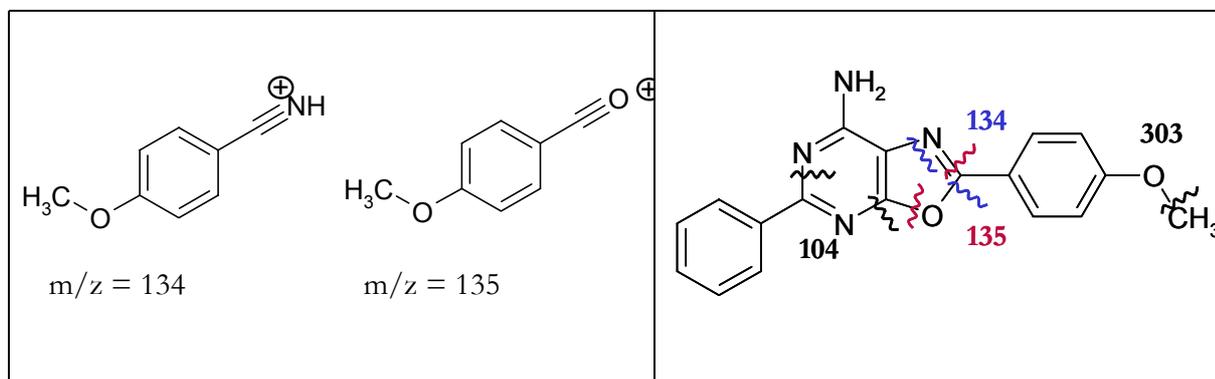
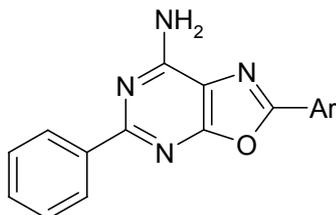


Abb. 81. Hauptfragmente des 8-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-6-ylamins (**179**)

Bemerkenswerterweise ist die α -Spaltung am Methoxyrest beim Purin deutlich stärker ausgeprägt, was zu einem CO-Verlust als Folgefragmentierung führt: M^+ ($m/z = 318$) - CH_3^+ ($m/z = 303$) - CO ($m/z = 275$). Beim Oxazolopyrimidin tritt diese Folgefragmentierung nicht auf.

Auf die beschriebene Weise wird 5,6-Diamino-2-phenylpyrimidin-4-on (**88**) mit den entsprechenden Aldehyden zu den Oxazolopyrimidinen **179**, **181**, **214** und **216** umgesetzt (Tab. 8).

Tab. 8. Übersicht über die dargestellten N⁷-unsubstituierte Oxazolo[5,4-*d*]pyrimidine

Verbindung	Ar =
179	
181	
214	
216	

Zur Darstellung N⁷-substituierter Oxazolopyrimidine werden zunächst N⁶-(Aryl)alkylaminopyrimidinone synthetisiert (s. Kapitel 3.3.2), die nach der beschriebenen Methode in Position 5 nitrosiert und reduziert werden (s. Kapitel 3.4). Die Kopplung mit Benzaldehyd zum N⁵-Benzyliden-Derivat und der Ringschluss zum Oxazolopyrimidin erfolgen analog zu der bereits vorgestellten Methode in refluxierendem Toluol mit vier Äquivalenten Mangan(III)acetat.

Erstmals kann in einigen Reaktionen der Ringschluss zum Purin (z.B. 2,8-Diphenyl-9-(2-phenylpropyl)-1,9-dihydropurin-6-on (**162**) und 9-Benzyl-2,8-diphenyl-1,9-dihydropurin-6-on (**180**)) mit Mangan(III)acetat in isolierbarer Menge beobachtet werden (s. auch Abb. 71). Durch die beschriebene chromatographische Methode mit basischem Aluminiumoxid als Träger lassen sich bequem Haupt- und Nebenprodukt voneinander trennen.

Die direkte Acylierung der 7-Aminofunktion wird exemplarisch mit Acetanhydrid sowie Benzoesäureanhydrid an 2,5-Diphenyloxazolopyrimidinyl-7-amin (**181**) in Toluol unter Reflux

durchgeführt und das Acetyl- (**182**) bzw. Benzoyl-Produkt (**183**) werden in 94%iger bzw 40%iger Ausbeute erhalten.

Analog zu der von Leistner, Gütschow und Stach¹⁷⁷ beschriebenen Umsetzung von 2-Aminobenzonitril und Benzoylisothiocyanat zum Thioharnstoff werden ausgehend von 2,5-Diphenyloxazolopyrimidinyl-7-amin (**181**) mit Ethylisocyanat und Phenylisocyanat in refluxierendem Toluol in 95%iger bzw. 55%iger Ausbeute die korrespondierenden Ethyl- (**184**) und Phenylharnstoff-Derivate (**185**) dargestellt. Die sonst gute Löslichkeit der Oxazolopyrimidine in organischen Lösungsmitteln ist bei diesen Verbindungen nicht mehr gegeben. Bei dem N⁷-Benzamid (**183**) ist es nicht einmal mehr möglich, eine für eine ¹³C-NMR-Messung ausreichende Menge in DMSO zu lösen, so dass auf DMF-d₇ als Solvens zurückgegriffen werden muss.

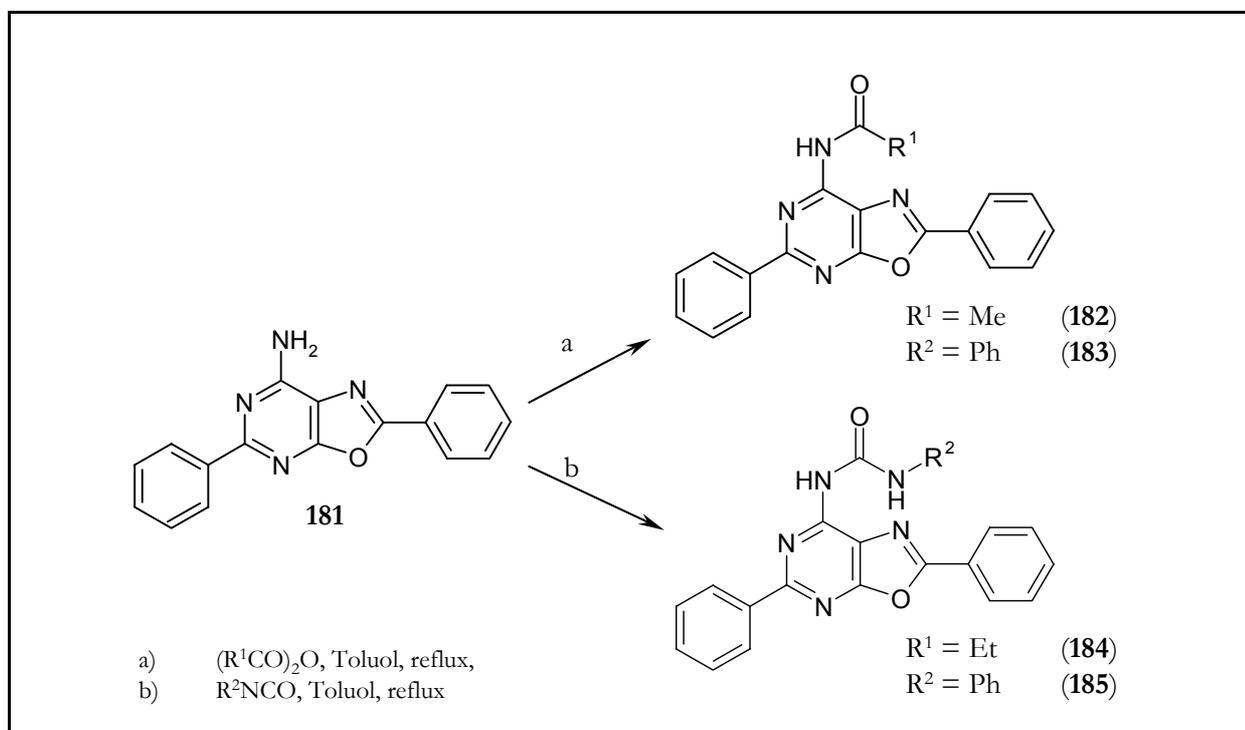


Abb. 82. Direkte Umsetzung der N⁷-Aminogruppe von **181** zu Carbamiden bzw. Harnstoff-Derivaten

Im nächsten Schritt soll untersucht werden, ob die für 2-Phenyl-5,6-diaminopyrimidinone gefundene Oxazol-Ringschluss-Reaktion auch auf analoge Uracilderivate zu übertragbar ist.

Um den Ringschluss zum Oxazolopyrimidin genauer zu untersuchen, wird daher ein N1-Propylsubstituiertes Diaminouracil-Derivat dargestellt, mit Benzaldehyd zu **186** kondensiert und unter den beschriebenen Bedingungen mit Mangan(III)acetat zur Reaktion gebracht. Dabei kann leider kein Produkt isoliert werden.

In analoger Weise wird 6-Amino-5-(4-brombenzylidenamino)-3-propyluracil (**188**) mit Mangan(III)acetat umgesetzt und man erhält zwei fluoreszierende Produkte, die sich säulenchromatographisch aber nicht isolieren lassen. Es ist daher ungewiss, ob das gewünschte Oxazol-Derivat entstanden ist. Als dritter Ansatz wird 1,3-Dimethylbarbitursäure (**190**) in Position 5 nitrosiert, anschließend reduziert und zum Benzyliden-Derivat umgesetzt. Auch in diesem Fall ist der Ringschluss zum Oxazolopyrimidin nicht erfolgreich (Abb. 83).

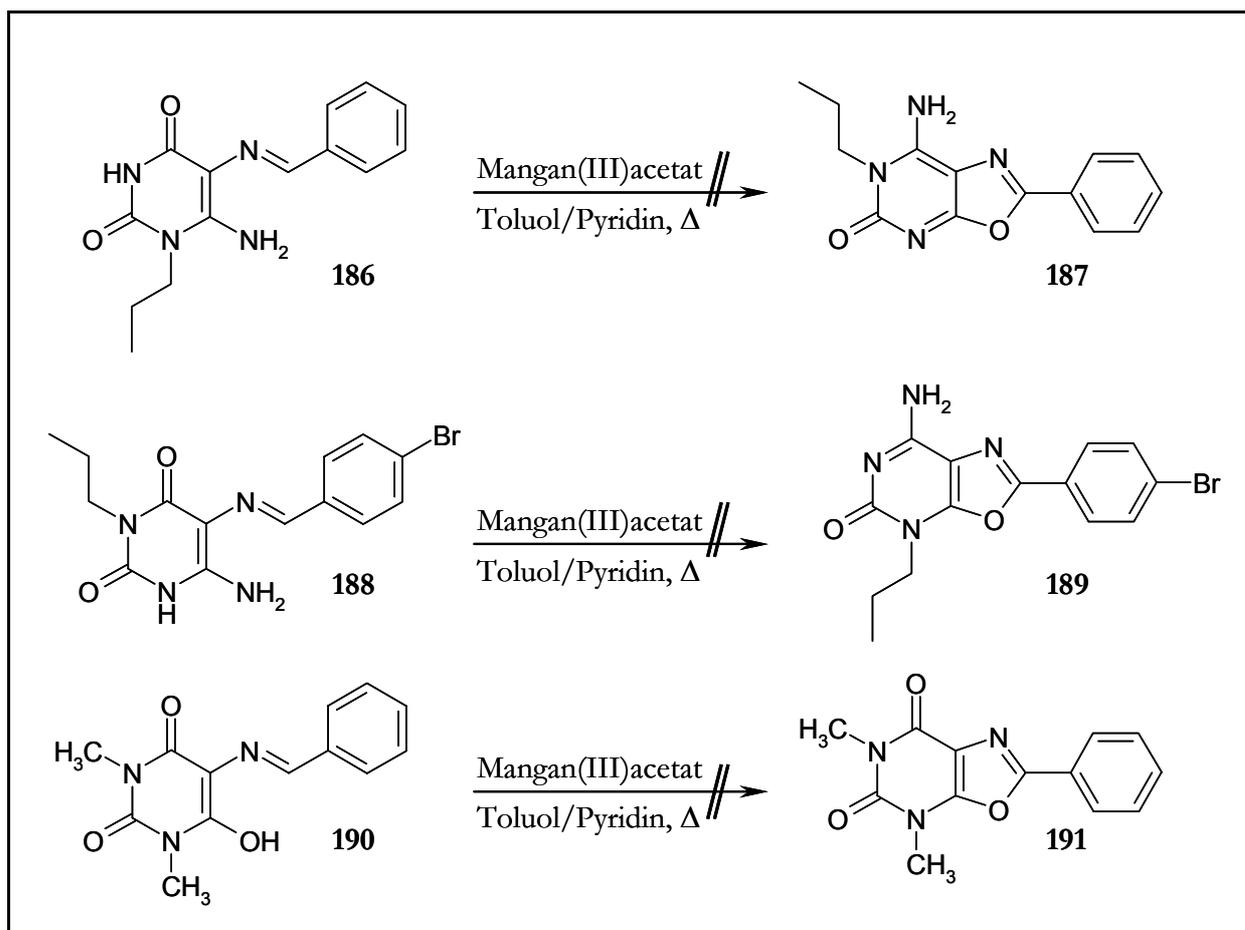


Abb. 83. Versuche zur Umsetzung von Benzylidenuracil-Derivaten mit Mangan(III)acetat

Zur Erklärung dieser Ergebnisse ist es hilfreich, den Reaktionsmechanismus der von Varma und Kumar¹⁷⁴ durchgeführten Reaktion genauer zu betrachten (Abb. 84).

Wie in Abb. 84 dargestellt ist, verläuft die Cyclisierung zum Benzoxazol nach einem radikalischen Mechanismus. Im Falle der Benzoxazole ist das Radikal durch Delokalisation durch den Aromaten stabilisiert. Die Möglichkeit zur Delokalisation und daher zur Stabilisierung ist ebenfalls bei der Cyclisierung mit 6-Aminopyrimidin-4-onen gegeben, da nach Tautomerisierung in die Lactimform der Pyrimidinring aromatisch vorliegt.

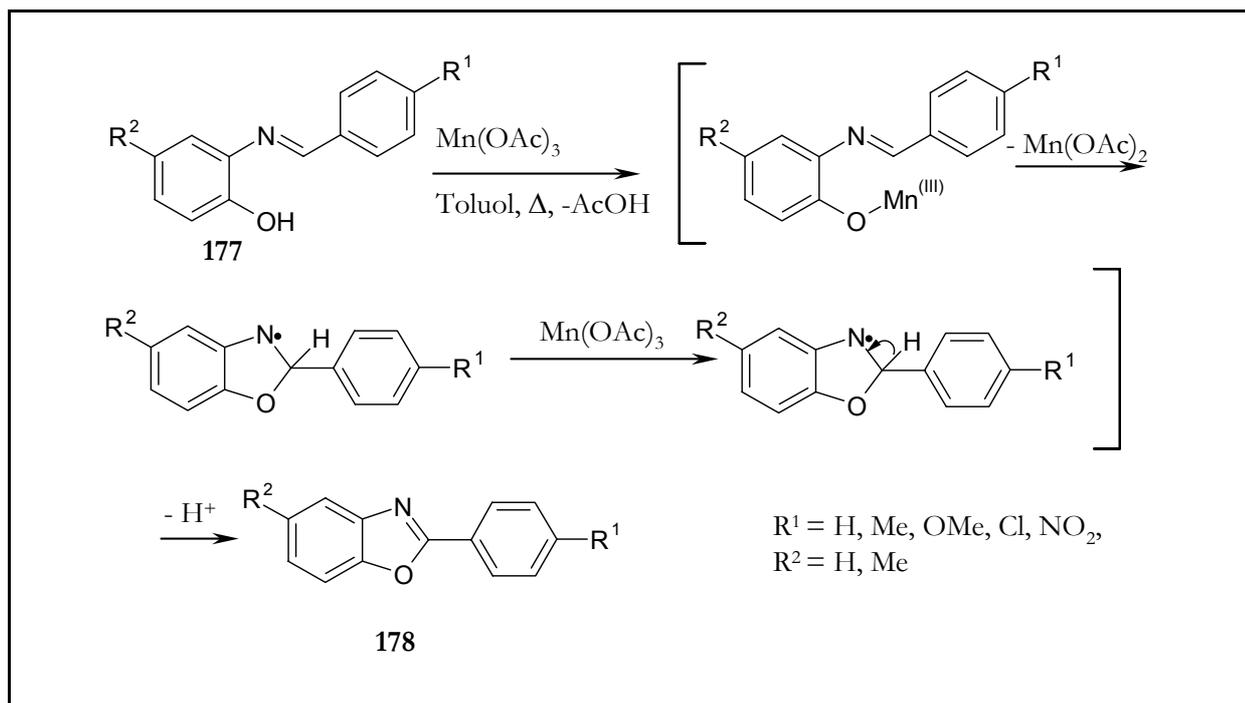


Abb. 84. Reaktionsmechanismus der Benzoxazolsynthese nach Varma und Kumar¹⁷⁴

Bei den N1/N3-substituierten Uracilderivaten ist in keinem Fall die Stabilisierung der radikalischen Zwischenstufe über den Pyrimidinring möglich, da dieser nicht als Aromat vorliegt; die Möglichkeit zur Delokalisation ist auf das Oxazol beschränkt und die Reaktion gelingt auf Grund der verringerten Stabilität der Zwischenstufe nicht (Abb. 85).

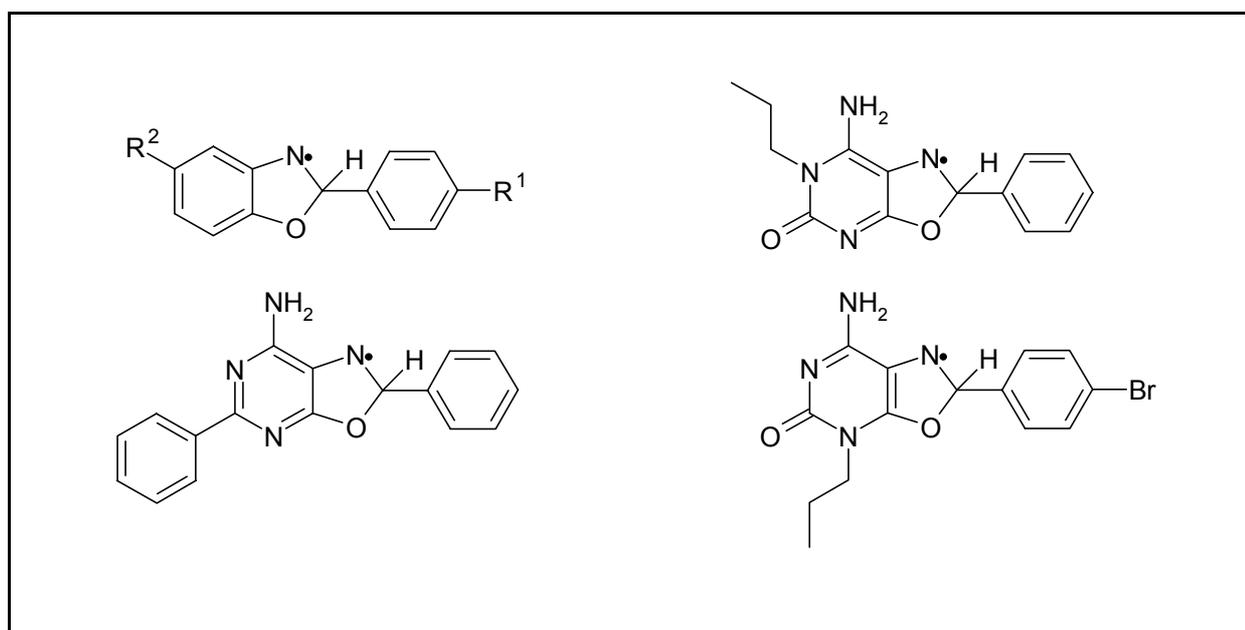


Abb. 85. Vergleich der radikalischen Zwischenstufen von Benzoxazol- und Oxazolopyrimidin-Synthese (links) mit hypothetischen Zwischenstufen der vergleichbaren Uracil-Derivate (rechts)

Eine interessante Eigenschaft der 2-Aryl-oxazolopyrimidine ist die Umkehrbarkeit des Ringchlusses, d.h. die Hydrolyse durch einen nucleophilen Angriff an C2. Dies nutzen Senga et al.¹⁷⁸ zur Einführung von substituierten Aminen (**192**) und anschließenden Recyclisierung zu einem N9-substituierten Purin (**193**) (Abb. 86, obere Zeile).

Analog dazu wird versucht, 2,5-Diphenyl-oxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7-ylamin (**181**) mit Methylamin bzw. Propylamin durch Ringöffnung und anschließender Recyclisierung in ein Purin zu überführen (Abb. 86, untere Zeile).

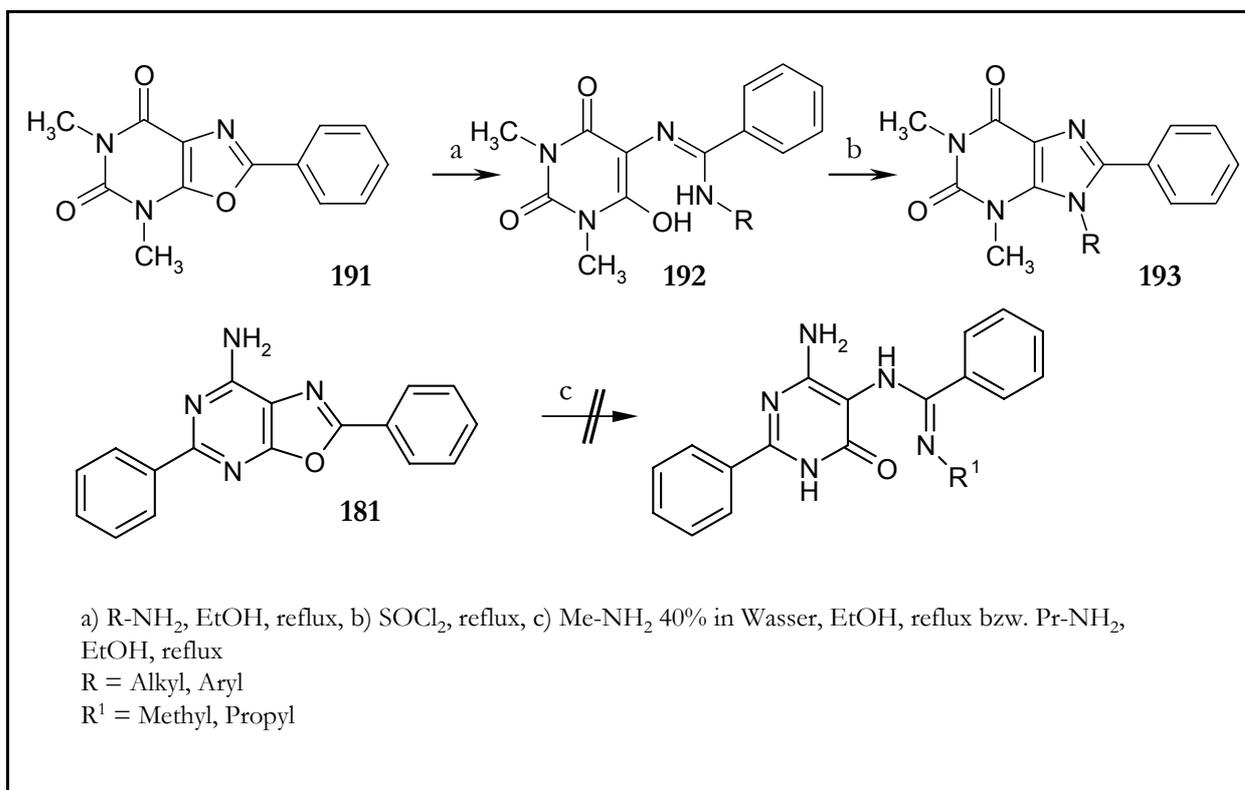


Abb. 86. Ringöffnung und Ringschluss nach Senga et al.¹⁷⁸ (obere Zeile) und Übertragung auf das eigene 2,5-Diphenyloxazolopyrimidin (**181**) (untere Zeile)

Mit Methylamin (40% in Wasser) gelingt die Hydrolyse des Oxazolopyrimidins zum korrespondierenden Benzamid-Derivat (Abb. 87), die Substitution durch das Methylamin bleibt aber aus. Mit Propylamin ist keine Reaktion zu beobachten und der Versuch wird nach drei Tagen ohne Umsetzung abgebrochen.

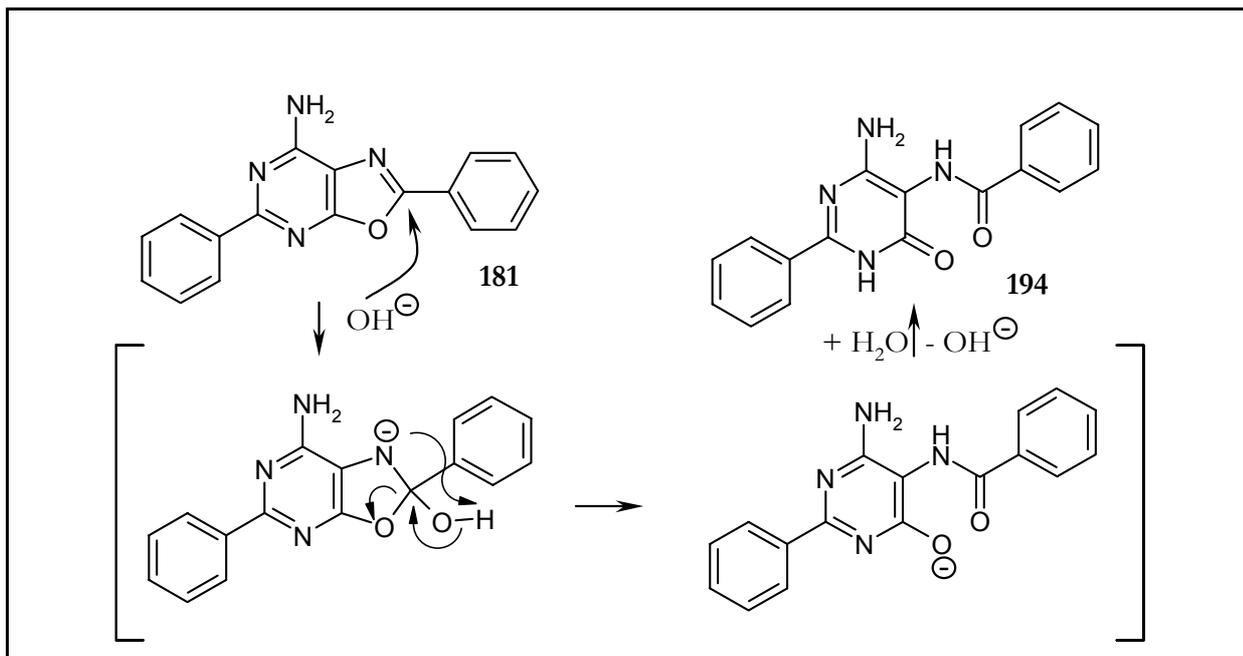


Abb. 87. Mechanismus der Ringöffnung bei Oxazopyrimidinen durch basische Bedingungen

Die Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten von Xanthin-analogen Oxazopyrimidinen, wie sie Senga verwendet hat, und den eigenen Oxazopyrimidinen wie z.B. Verbindung **181** ist im Aufbau des Pyrimidinrings zu finden.

Im Xanthin-Analogon **191** ist der Oxazol-Sauerstoff in eine vinyloge Carbonsäure-Struktur eingebunden. Der starke Elektronenzug, der auf den Oxazol-Sauerstoff ausgeübt wird, erleichtert somit die Ringöffnung, bei der das bindende Elektronenpaar zwischen O3 und C2 zum Sauerstoff gezogen wird (Abb. 88, obere Zeile), so dass auch schwächere Nucleophile wie Benzylamin und substituierte Aniline die Reaktion eingehen können.¹⁷⁸

Im Gegensatz dazu liegt bei **181** keine vinyloge Carbonsäure vor. Zusätzlich wird durch den aromatischen Charakter des Heterocyclus jeder eventuelle Elektronenzug durch die Ringstickstoffe N4 und N6 durch Delokalisation der entstehenden Partialladung kompensiert (Abb. 88, untere Zeile). Der +M-Effekt der C7-Aminogruppe erhöht weiterhin die Elektronendichte im Pyrimidinring. Insgesamt betrachtet ist also die Ringöffnung, verglichen mit den Xanthin-analogen Verbindungen, erschwert. Daher kann nur das stärkste im Reaktionsgemisch vorhandene Nucleophil zu einer Ringöffnung führen, was im Fall der Reaktion mit Methylamin in Wasser das Hydroxidion ist (Abb. 87).

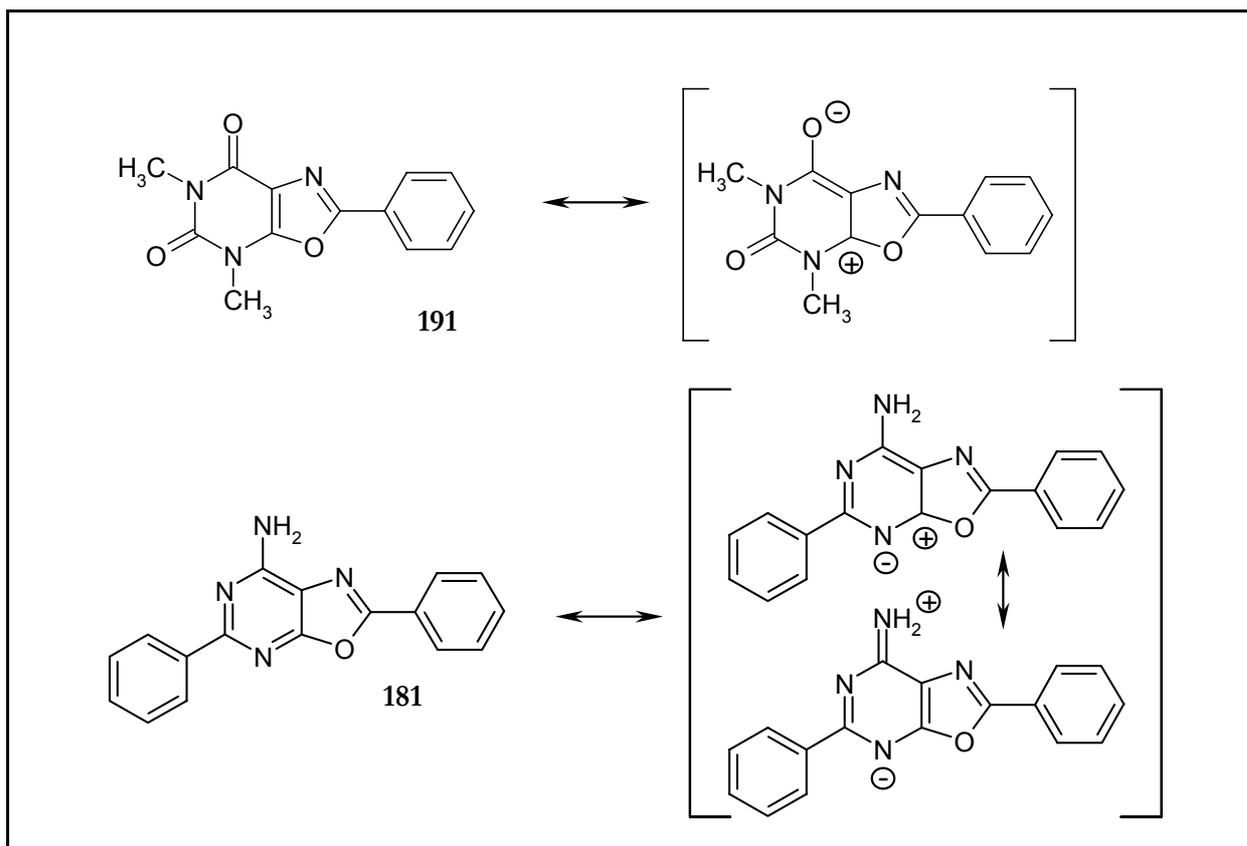


Abb. 88. Mesomere Grenzstrukturen von 191 und 181

3.10 Triazolopyrimidine

Im Zuge der Untersuchung N7-monosubstituierter 2-Phenylpurin-6,8-dione und verwandter Strukturen soll die Darstellung von 8-Azapurinen oder 1,2,3-Triazolo[4,5-*d*]pyrimidinen in Angriff genommen werden.

3.10.1 Literatursynthesen

Die Synthese N7-monosubstituierter 8-Azapurine (entspricht N1 bei systematischer Zählweise als Triazolopyrimidin) ist wie bei allen ähnlich substituierten Verbindungen mit der besonderen Schwierigkeit verbunden, dass die benötigten Vorstufen nicht nach der Traube-Route zugänglich sind (siehe auch Kapitel 3.2).

Das Grundgerüst ist z.B. nach Wooldridge et al.¹¹¹ durch Eintragen von 5,6-Diaminopyrimidinen in eine Lösung von Natriumnitrit in halbkonzentrierter Salzsäure bei 0° C zugänglich. Eine direkte Alkylierung ist möglich und wird z.B. von Seela und Mersmann¹⁷⁹ durchgeführt, um 2',3'-Didesoxyribosyl-Derivate von 8-Azaguanin darzustellen. Sie bestimmen bei der Alkylierung von 5-Amino-7-methoxy-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin mit einem käuflichen Didesoxyhalogenose-Gemisch ein Regioisomeren-Verhältnis von N9/N8/N7 = 2:2:1.

Einen interessanten Beitrag bei der regioselektiven Synthese von 1,2,3-Triazolopyrimidinen liefern Matsumoto und Takahashi¹⁸⁰, indem sie 6-Amino-1,3-dimethyluracil in ein stabiles Schwefelylid überführen und anschließend mit diazotierten Arylkomponenten zu 5-Diazoverbindungen umsetzen. Diese werden in refluxierendem Toluol zum 2-Aryltriazol cyclisiert, wobei der Einfluß elektronenreicher oder elektronenarmer Substituenten am Arylrest kaum Auswirkung auf das Reaktionsgeschehen hat.

Kokel und Boussouira¹⁸¹ stellen mit N,N-Dimethylazidochlormethyleniminiumchlorid (**197**) ein Reagenz vor, das es ermöglicht, Diazo-Gruppen zu übertragen, und zeigen dies an Hand der Überführung von 4-Amino-1,3-dimethyluracil (**196**) in das entsprechende 8-Aza-1,3-dimethylxanthin (**198**). Sie stellen das Reagenz aus Azidotrimethylsilan und N,N-Dimethyldichlormethyleniminiumchlorid (**195**) her (Abb. 89).

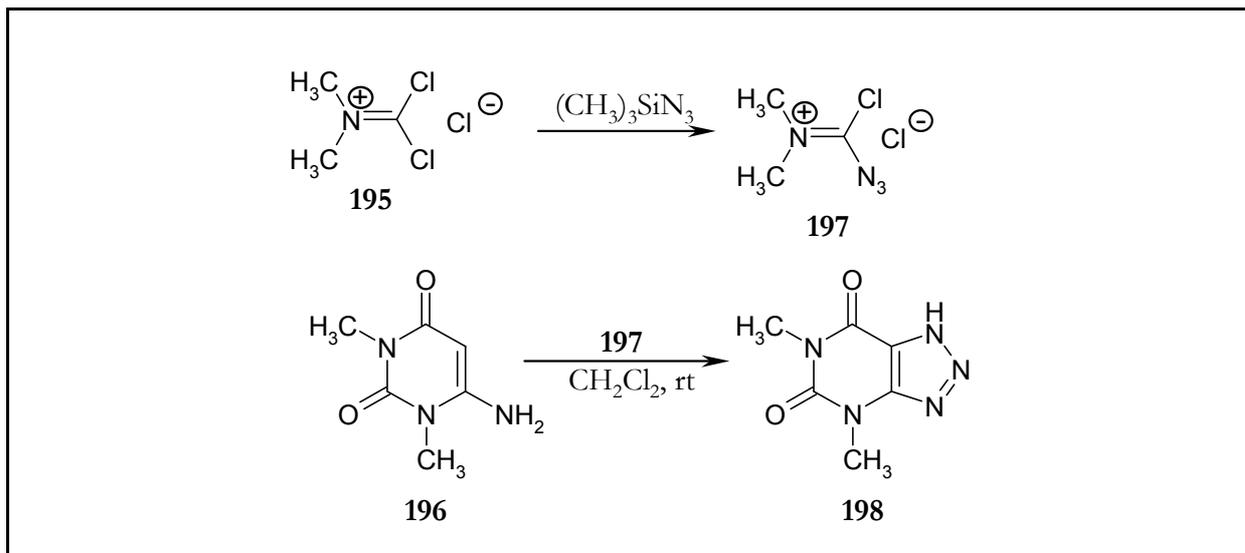


Abb. 89. Darstellung von 8-Azapurinen nach Kokel und Boussouira¹⁸¹

Kaiya et al.¹⁸² berichten von einer Umlagerungsreaktion von 7-Amino-9-ethylguaniniumchlorid (**199**) unter dem Einfluss von Blei(IV)acetat in Methanol, geben allerdings keinen Mechanismus an und beschränken sich auf das gezeigte Guanin (**199**) als einziges Purin-Derivat (Abb. 90).

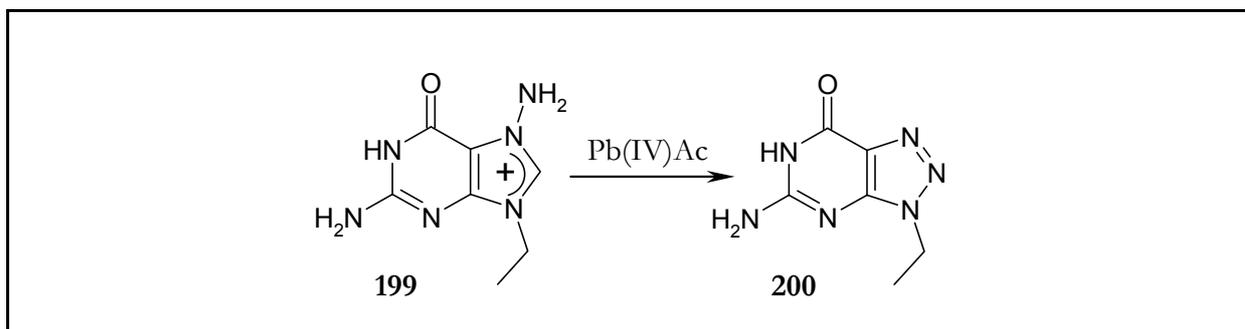


Abb. 90. Umlagerung nach Kayia et al.¹⁸²

Eine generelle Methode zur Synthese von N1- bzw. N2-substituierten Triazolopyrimidinen beschreiben Albert et al.¹⁸³, wobei sie von entsprechend substituierten 4-Aminotriazol-5-carboxamiden (**201**) ausgehen, also den Aufbau des Heterocyclus von der Triazolseite aus angehen. Sie stellen allerdings fest, dass ein Ringschluss mit Guanidin oder Guanidincarbonat nicht möglich ist und fügen als späteren C5-Baustein Thioharnstoff durch Zusammenschmelzen ein. Sie gelangen so zu einem 8-Aza-7-methyl-2-thioxanthin (**202**), das in Folgereaktionen zu einem Xanthin- (**204**) oder Guanin-Derivat (**205**) umgesetzt wird (Abb. 91).

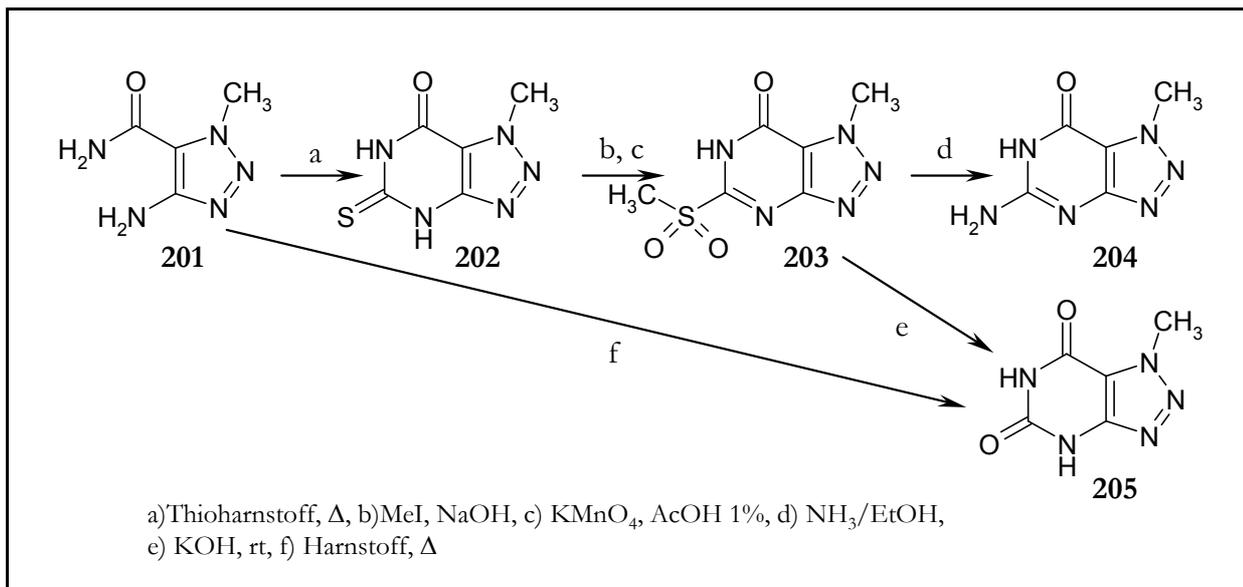


Abb. 91. Beispiele aus der Synthese von Triazolopyrimidinen nach Albert et al.¹⁸³

Dieser Ansatz wird von Livi et al.¹⁸⁴ aufgegriffen, die durch Umsetzung von Cyanoacetamid mit einem entsprechenden Azid-Derivat substituierte 3-Benzyltriazol-Derivate darstellen und diese mit Formamid zu 3-substituierten 1,2,3-Triazolo[4,5-*d*]pyrimidinen umsetzen.

Ein vielversprechender Ansatz von Giori et al.¹⁸⁵ führt über eine ortho-Harnstoff-Diazonium-Zwischenstufe (**207**) zu der verwandten Substanzfamilie der Pyrazolo[3,4-*d*]triazole (**208**) (Abb. 92).

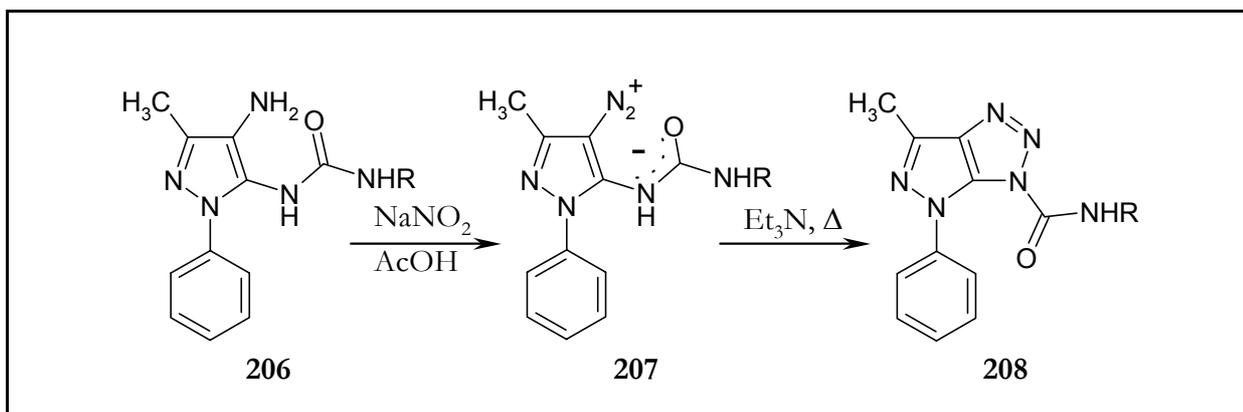


Abb. 92. Triazol-Synthese nach Giori et al.¹⁸⁵

3.10.2 Eigene Synthesen

Als Zielverbindung wird 5-Phenyl-1-propyl-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-on ausgewählt und zunächst die direkte Alkylierung versucht.

Das Triazolopyrimidinon (**210**) wird nach Wooldridge¹¹¹ durch Vorlegen von Natriumnitrit in halbkonzentrierter Salzsäure bei 0° C und portionsweise Zugabe von 5,6-Diamino-2-phenylpyrimidin-4-on (**88**) dargestellt.

Im ¹H-NMR-Spektrum von **210** fällt vor allem auf, dass das N1-H extrem weit tieffeldverschoben ist (bei 16.5 ppm !). Das ¹³C-NMR-Spektrum zeigt, wie häufiger bei den Purinen und verwandten Substanzklassen anzutreffen, nahezu keine quartären Signale. Lediglich der Aromat ist sicher zu identifizieren sowie zwei Signale bei 156.2 und 156.5 ppm, die C5 und C7 zugeordnet werden dürften.

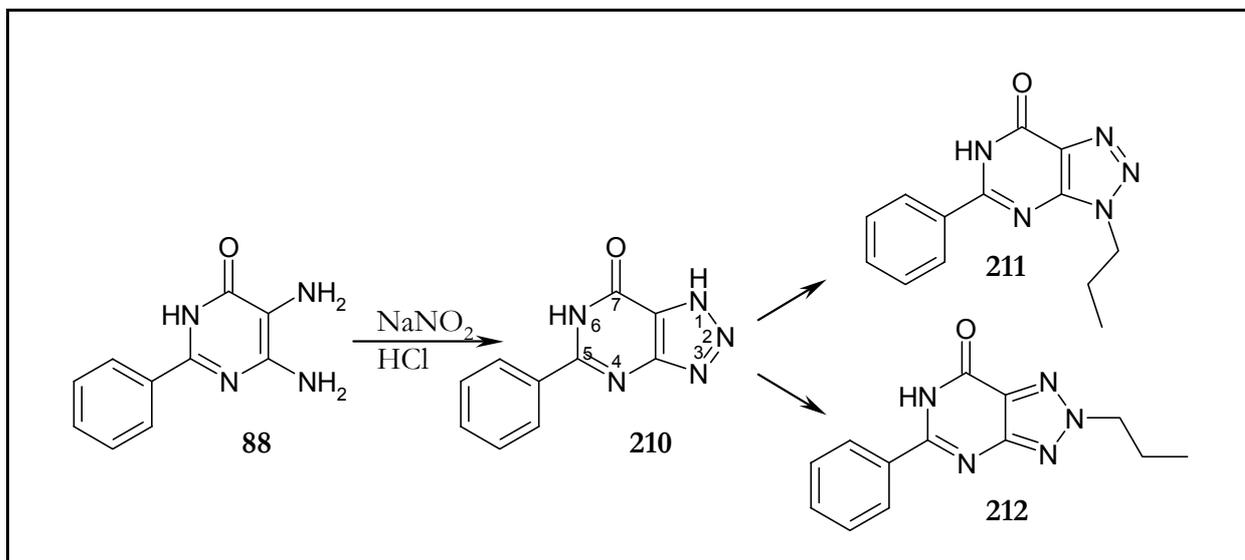


Abb. 93. Ergebnisse der Alkylierung von Triazolopyrimidin (**210**)

Die direkte Alkylierung von **210** unter Standardbedingungen mit zwei Äquivalenten Propyliodid in DMF unter Zugabe von Kaliumcarbonat führt erwartungsgemäß zu einem Gemisch, wobei allerdings nur zwei monoalkylierte Produkte in isolierbaren Mengen entstanden.

Durch ein HMBC-Experiment kann eines der beiden Produkte (**211**) durch ein Kreuzsignal zwischen der α -ständigen Methylengruppe des Propyl-Restes und einem der quartären Kohlenstoffe des Grundgerüsts bei 149.8 ppm identifiziert werden, wobei die ¹³C-Verschiebung von 48.7 ppm der Methylengruppe für eine N-Alkylierung spricht (s. auch Abb. 63). Davon abgesehen ist das N6-H bei 11.93 ppm im ¹H-NMR deutlich zu erkennen, so dass von einer Lactamform ausgegangen werden muss. C5 lässt sich sicher durch ein Kreuzsignal mit den ortho-Protonen

des Phenylrestes identifizieren und bei 156.4 ppm festlegen. C7a ist verglichen mit ähnlichen Purinderivaten bis in den Aromatenbereich stark tieffeldverschoben (128.2) allerdings immer noch deutlich von den übrigen quartären Kohlenstoff-Signalen entfernt. Da die Sauerstofffunktion als Alkylierungsort ausscheidet und kein Kreuzsignal mit C7a zu sehen ist, handelt es sich bei dem Kreuzsignal um C3a und somit um eine Alkylierung an N3. Das letzte, nicht zugeordnete Signal bei 157.6 ppm ist demzufolge C7 zuzuordnen (Abb. 94, links).

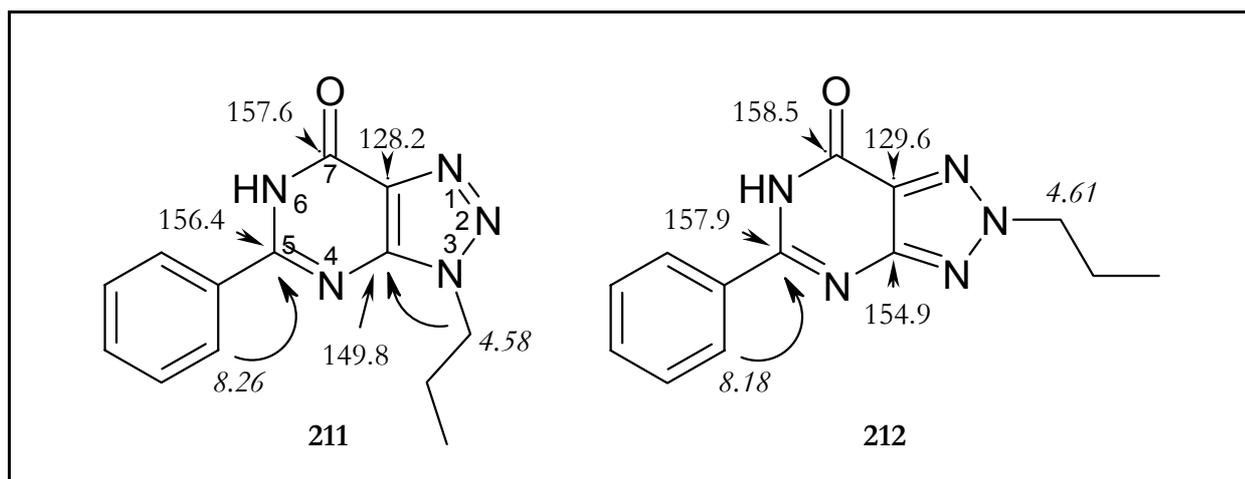


Abb. 94. Zuordnung der ¹³C-NMR-Signale im propylierten 5-Phenyltriazolopyrimidin-7-on **211** und **212** sowie Erläuterung der Kreuzsignale aus dem HMBC-Experiment (¹H-NMR-Verschiebungen sind kursiv dargestellt)

Auch bei dem zweiten Produkt (**212**) wird ein HMBC-Experiment durchgeführt, jedoch sind außer der Kopplung zwischen den ortho-Protonen des Aromaten mit C5 bei 157.9 ppm keine weiteren Kreuzsignale mit den Kohlenstoffen des Grundgerüsts zu erkennen. Eine O-Alkylierung kann nicht stattgefunden haben, da wiederum N6-H bei 11.03 ppm im ¹H-NMR-Spektrum zu finden ist, auch wenn die Verschiebung der α-Methylengruppe im ¹³C-NMR-Spektrum mit 58.7 ppm sehr hoch für eine N-Alkylierung ist.

Ähnliches wurde aber von Seela und Mersmann¹⁷⁹ bei der spektroskopischen Untersuchung der von ihnen dargestellten Didesoxyribosetriazolopyrimidine beobachtet¹⁷⁹. Hier weist z.B. das C1' des Zuckerrestes gebunden an N3 eine Verschiebung von 84.6 ppm auf, während der gleiche Rest am N2 eine Verschiebung von 93.3 ppm zeigt, also eine Tieffeldverschiebung um nahezu 8 ppm. Ist der Zucker in Position N1 gebunden, so beträgt die Verschiebung von C1' 88.2 ppm¹⁷⁹.

Zwischen N1 und N2 als verbleibende potentielle Alkylierungsorte lässt sich durch den Effekt des Substituenten auf die Verschiebung von C7a unterscheiden, das bei Alkylresten in Position

N1 eine deutliche Hochfeldverschiebung erfährt. So ist bei den N2- und N3-Didesoxyribosyl-Derivaten C7a bei 126.7 ppm bzw. 124.2 ppm zu finden, während bei N1-Substitution C7a auf 113.1 ppm¹⁷⁹ hochfeldverschoben ist. Da sich in den vorliegenden Produkten C7a bei 129.6 ppm bzw. 128.2 ppm befindet, also bei sehr ähnlichen ppm-Werten, wird eine N1-Alkylierung ausgeschlossen und es handelt sich mit größter Wahrscheinlichkeit um das N2-Propylsubstituierte Triazolopyrimidin. Die Zuordnung der übrigen quartären Kohlenstoffe erfolgt durch Vergleich mit dem identifizierten N3-Propylderivat sowie Einbeziehung der von Seela und Mersmann¹⁷⁹ beschriebenen Tendenzen.

Tab. 9. Vollständige Zuordnung der ¹³C-Signale in Propyl-Derivaten des 5-Phenyl-triazolopyrimidin-7-ons

Kohlenstoffatom	212 (N2-Propyl-Derivat)	211 (N3-Propyl-Derivat)
C7	158.5	157.6
C5	154.9	156.4
C3a	157.9	149.8
C7a	129.6	128.2
C4'	132.1	132.7
C1'	131.9	131.3
C2'/C6'	129.2	129.3
C3'/C5'	127.5	127.9
NCH ₂	58.7	48.7
CH ₂	23.1	23.1
CH ₃	11.0	11.2

Da sich in 5,6-Diaminopyrimidin-4-onen die Position 5 selektiv acylieren lässt (siehe Kapitel 3.5.2), könnte man durch einen Ringschluss zu einem 1-Acyl-triazolopyrimidin (**209**) kommen, das sich zum Alkylderivat reduzieren ließe. Es wird daher durch Umsetzung von 5,6-Diamino-2-phenylpyrimidin-4-on (**88**) mit Propionylchlorid analog zur Acylierung mit Chlorameisensäureethylester in Aceton unter Zusatz von Natronlauge zum Neutralisieren das 5-Propionylamid-derivat (**103**) dargestellt. Der Ringschluss zum Triazolopyrimidin unter den genannten Bedingungen nach Wooldridge et al.¹¹¹ lässt sich nicht bewerkstelligen, da offenbar die freie 6-Aminogruppe nicht elektronenreich genug ist, um nitrosiert zu werden (Abb.95).

Es lässt sich daher schlussfolgern, dass die Cyclisierung zum Triazolopyrimidin durch eine Nitrosierung der C5-Aminogruppe eingeleitet wird und anschließend ein Angriff der C6-Aminogruppe auf die entstandene Nitrosamin-Struktur erfolgt. Im Fall der acylierten Verbindung **103** ist eine Nitrosierung dieser Position nicht mehr möglich, da die Nucleophilie des Stickstoffs stark reduziert ist.

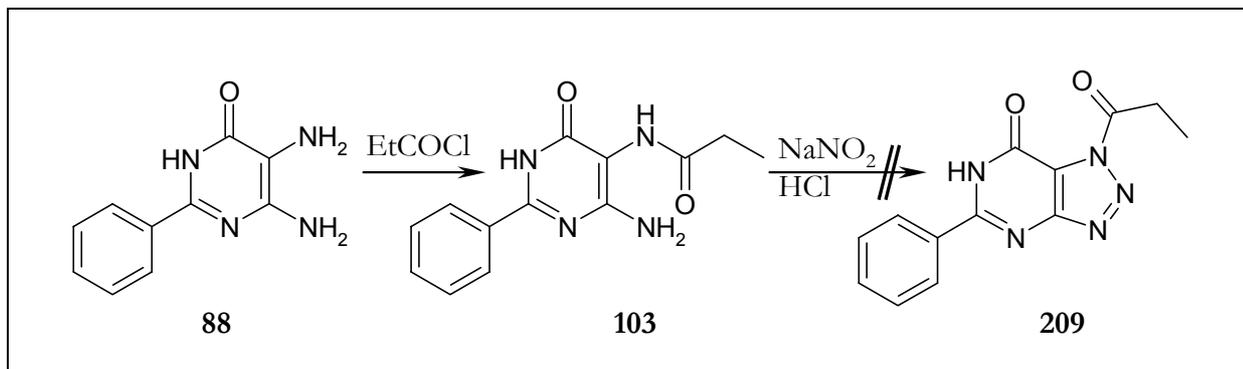


Abb.95. Acylierung und versuchter Ringschluss zum Triazolopyrimidin

3.11 Ausblick

Die Synthese von 7-Alkyl-2-phenylpurin-6,8-dionen ist, wie in Tab. 6 gezeigt ist, mit 11 Syntheseschritten lang und die Gesamtausbeute nur gering. Durch die Überführung in ein Purin mit anschließender Alkylierung, wie in Kapitel 3.6.4 diskutiert wird, ließe sich die Syntheseroute deutlich verkürzen und Schwierigkeiten auf Grund von Löslichkeitsproblemen umgehen. Eine Möglichkeit, das Purindion in ein Purin zu überführen, wäre eine Chlorierung in Position 6 und 8, wie in Abb. 96 dargestellt ist.

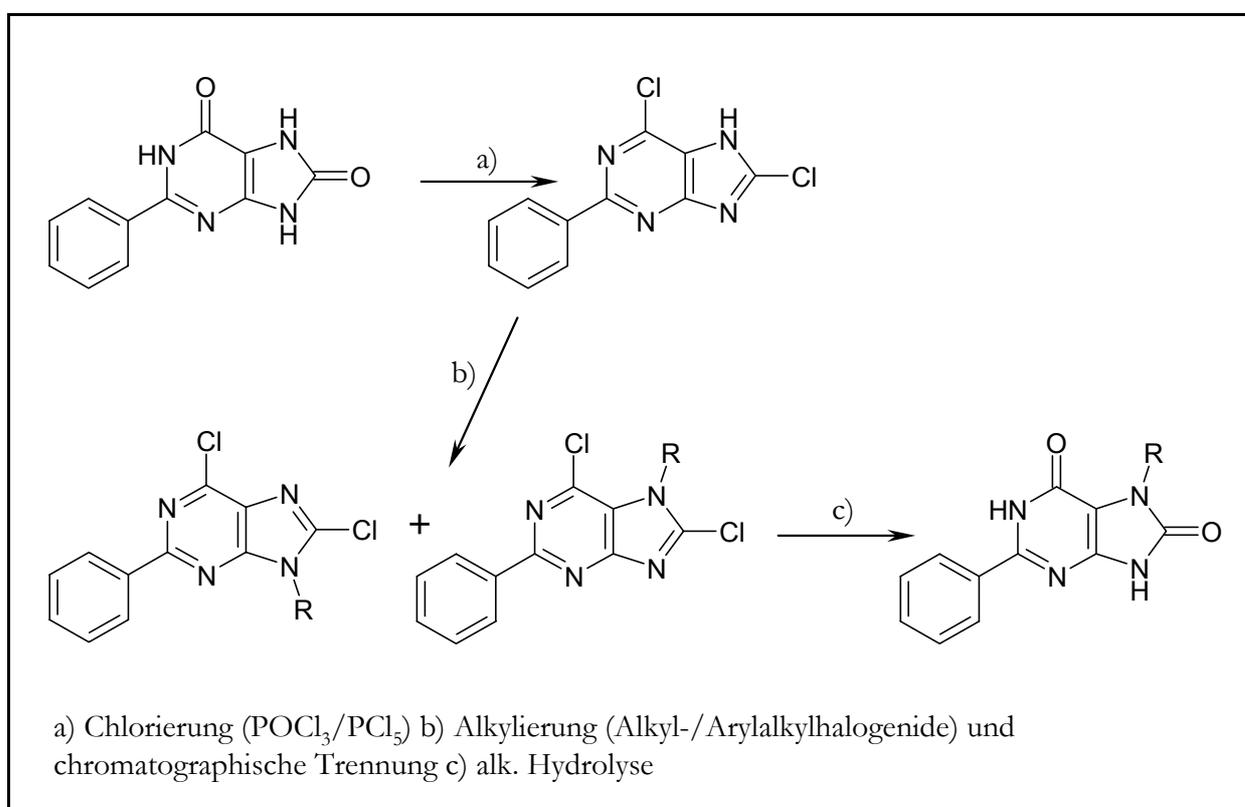


Abb. 96. Vereinfachtes Syntheschema für N7-monosubstituierte 2-Phenylpurin-6,8-dione

Das die vollständige Chlorierung prinzipiell möglich ist zeigt Emil Fischer¹⁸⁶ durch die Überführung von Harnsäure in 2,6,8-Trichlorpurin mit $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$. Inwieweit sich diese Reaktion auf Grund der unterschiedlichen Reaktivitäten von Xanthin-Derivaten wie der Harnsäure und dem 2-Phenylpurindion auf dieses übertragen lässt, bleibt zu untersuchen. Fischer¹⁸⁶ führt ebenfalls eine Methylierung des 2,6,8-Trichlorpurins mit Methyljodid in 1 M Kalilauge durch und gewinnt ein Isomerengemisch aus 7- und 9-Methyltrichlorpurin. Auch dabei gelten die gleichen Vorbehalte hinsichtlich der Reaktivität des 2-Phenylpurin-Derivats.

Das vorgestellte Syntheschema verspricht eine Reihe von Vorteilen. Die Synthese ist mit sieben Stufen gegenüber den elf Stufen der Synthese mit Schutzgruppenstrategie deutlich verkürzt. Das

Einführen von Schutzgruppen sowie das Entfernen derselben entfällt, da die Chlorierung von C6 und C8 nur zwei Alkylierungs-Produkte zulässt. Die chlorierten Zwischenstufen haben eine hohe Lipophilie, dies ermöglicht eine gute säulenchromatographische Reinigung. Auch eine schnelle Reaktionskontrolle mittels GC/MS wäre möglich. Durch wahlweise Hydrolyse im sauren oder im alkalischen Milieu wird die Palette der einföhrbaren Reste deutlich erweitert.

Durch direkte Alkylierung von 8-Aza-2-phenylpurin-6-on können offenbar lediglich das N8- und das N9-Isomer in isolierbarer Menge gewonnen werden. Sicherlich könnte man den Reaktionsansatz vergrößern, um so zu dem gewünschten N7-Alkyl-Produkt zu gelangen, das nach Seela und Mersmann,¹⁷⁹ wenn auch zu einem geringen Prozentsatz, entsteht.

Alternativ ist allerdings der Aufbau des Triazolopyrimidins von der Triazolseite, wie z.B nach Albert et al. ,¹⁸³ zu erwägen (s. auch Abb. 91).

4 Röntgenkristallstrukturen

Die Kristalle für die röntgenkristallographischen Untersuchungen werden wie folgt erhalten.

116 wird in DMF/Wasser (1:1 v/v) gelöst und kristallisiert über mehrere Monate durch langsames Verdunsten des Lösungsmittels aus.

181 wird aus Ethylacetat umkristallisiert und bildet bereits nach 24 h schöne Kristalle aus.

4.1 Verbindung **116**¹⁷⁶

Verbindung **116** bildet monokline, farblose Kristalle der Raumgruppe $C 2/c$ (Nr. 15). Die Elementarzelle hat die Ausmaße $a = 22.44(1) \text{ \AA}$, $b = 7.878(2) \text{ \AA}$, $c = 23.295(6) \text{ \AA}$. β beträgt $97.75(3)^\circ$ und das Volumen der Elementarzelle ist $V = 4080.9 \text{ \AA}^3$. Eine asymmetrische Einheit des Kristalls enthält ein Molekül **116**.

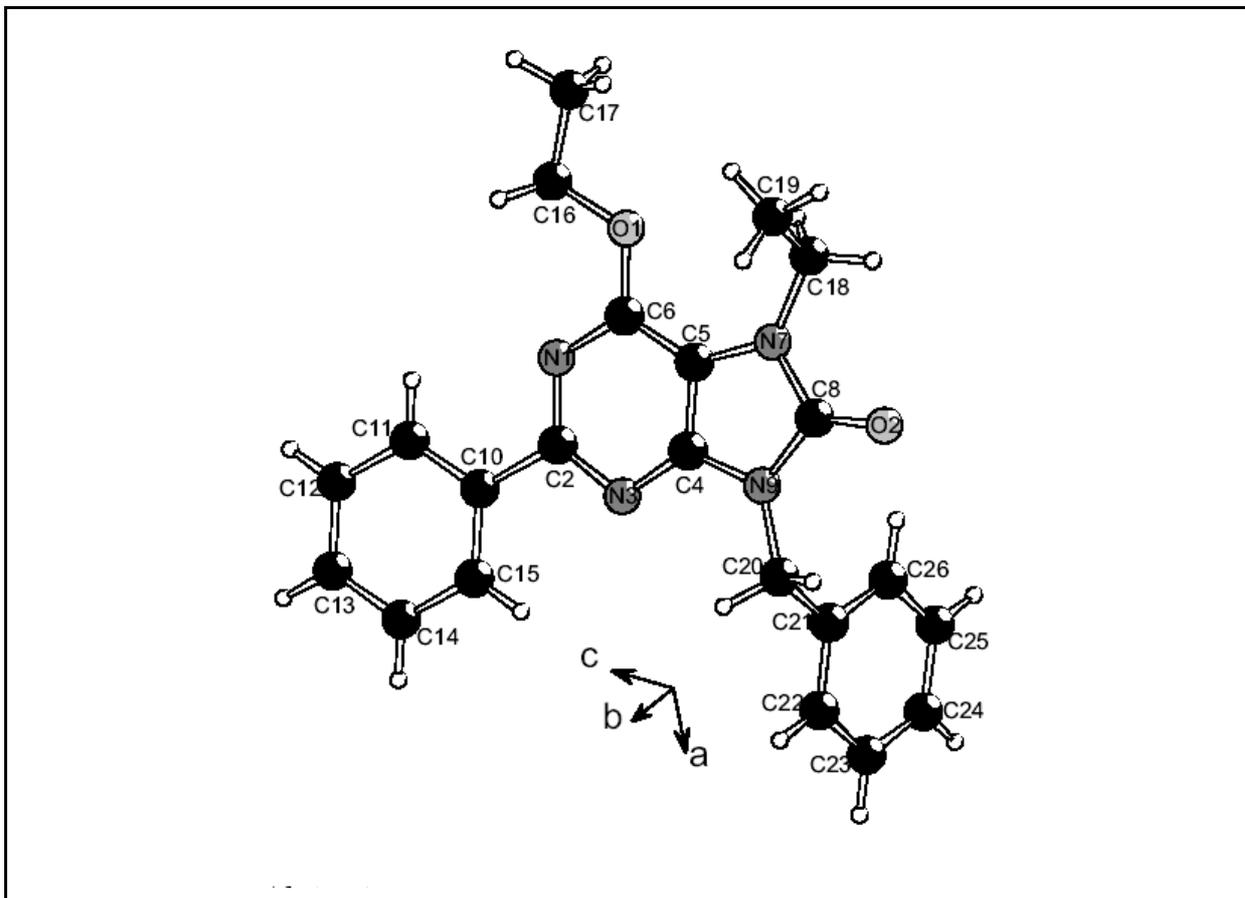


Abb. 97. Röntgenkristallstruktur von Verbindung **116**

In Abb. 98 ist deutlich die Schichtung der Purin-Strukturen zu erkennen.

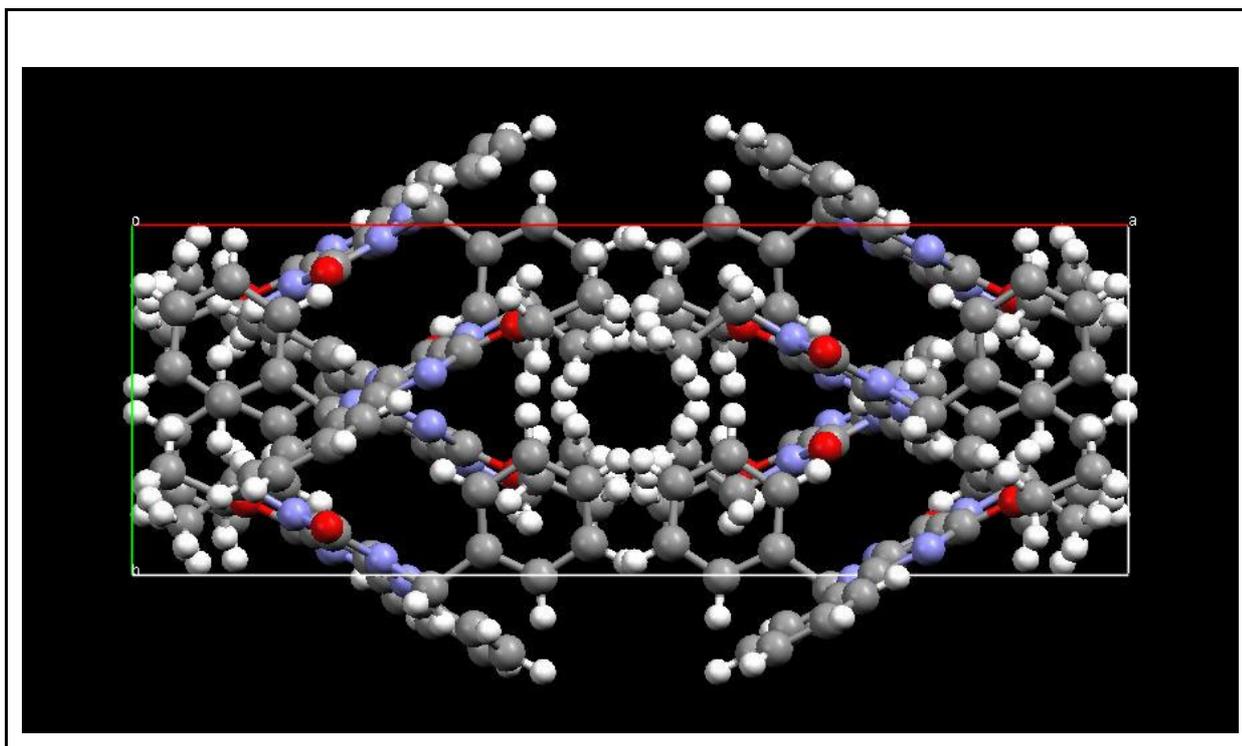


Abb. 98. Betrachtung der Elementarzelle von **116** entlang der kristallographischen *c*-Achse

4.2 Verbindung **181**

Verbindung **181** bildet monokline, farblose Kristalle der Raumgruppe *C* 2/*c* (Nr. 15). Die Elementarzelle hat die Ausmaße $a = 31.1175(16)$ Å, $b = 7.2999(16)$ Å, $c = 12.872(4)$ Å. β beträgt $104.838(17)^\circ$ und das Volumen der Elementarzelle ist $V = 2826.5(10)$ Å³. Eine asymmetrische Einheit des Kristalls enthält ein Molekül **181**. Das Oxazolopyrimidin-Grundgerüst ist planar und die beiden Phenylreste gegen die Ebene verdrillt. Der Winkel beträgt beim 5-Phenylrest $11.1(3)^\circ$ und beim 2-Phenylrest $6.6(2)^\circ$. Der geringere Winkel beim 2-Phenylrest im Vergleich mit dem 5-Phenylrest ist auf die größere Distanz zwischen dem Stickstoff/Sauerstoff des Oxazols und der aromatischen ortho-Protonen zurückzuführen, die die elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen diesen Atomen minimiert. Eine Besonderheit ist das Auftreten von zwei einzigartigen Wasserstoffbrückenbindungen, die drei Moleküle **181** miteinander verknüpfen (Abb. 101)(kristallographische Daten von **181** siehe Kapitel 8).

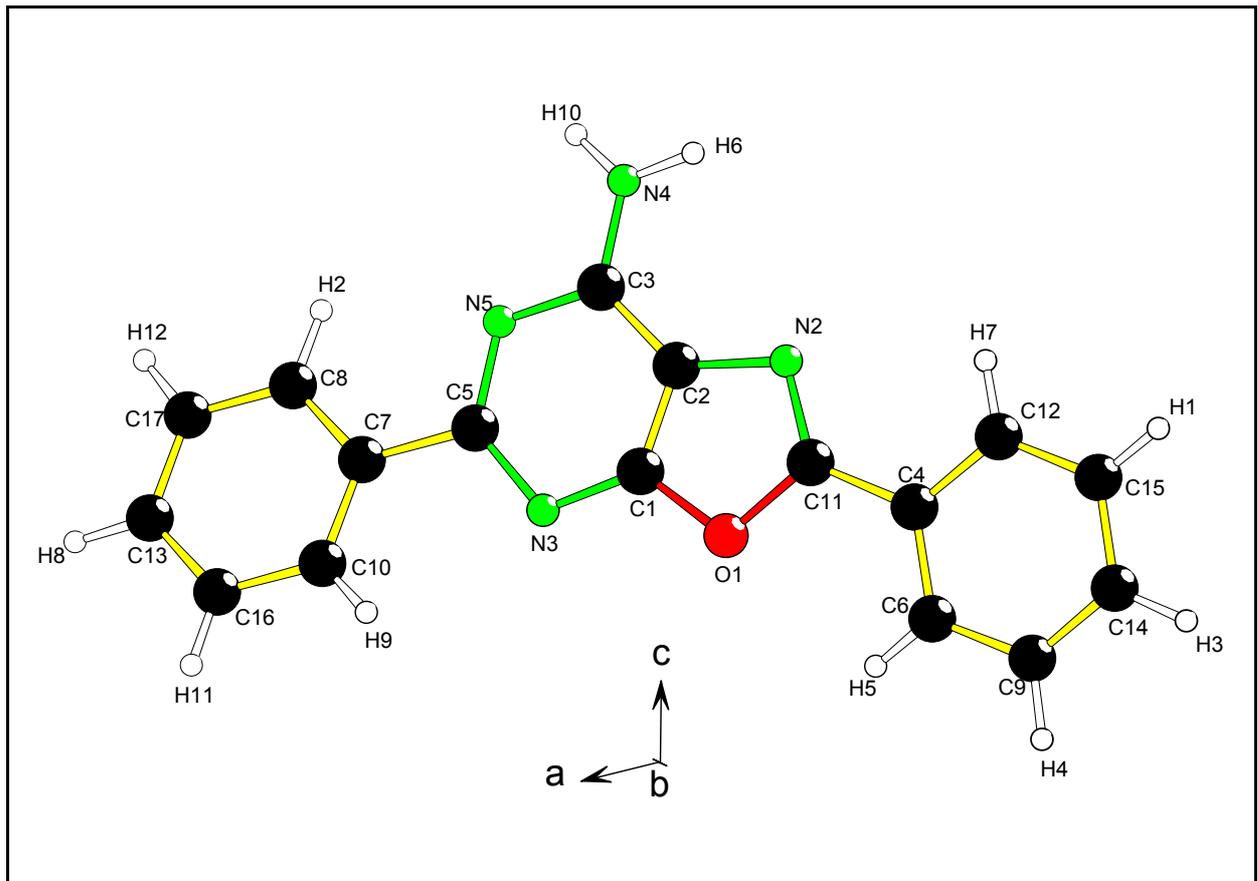


Abb. 99. Röntgenkristallstruktur von 181

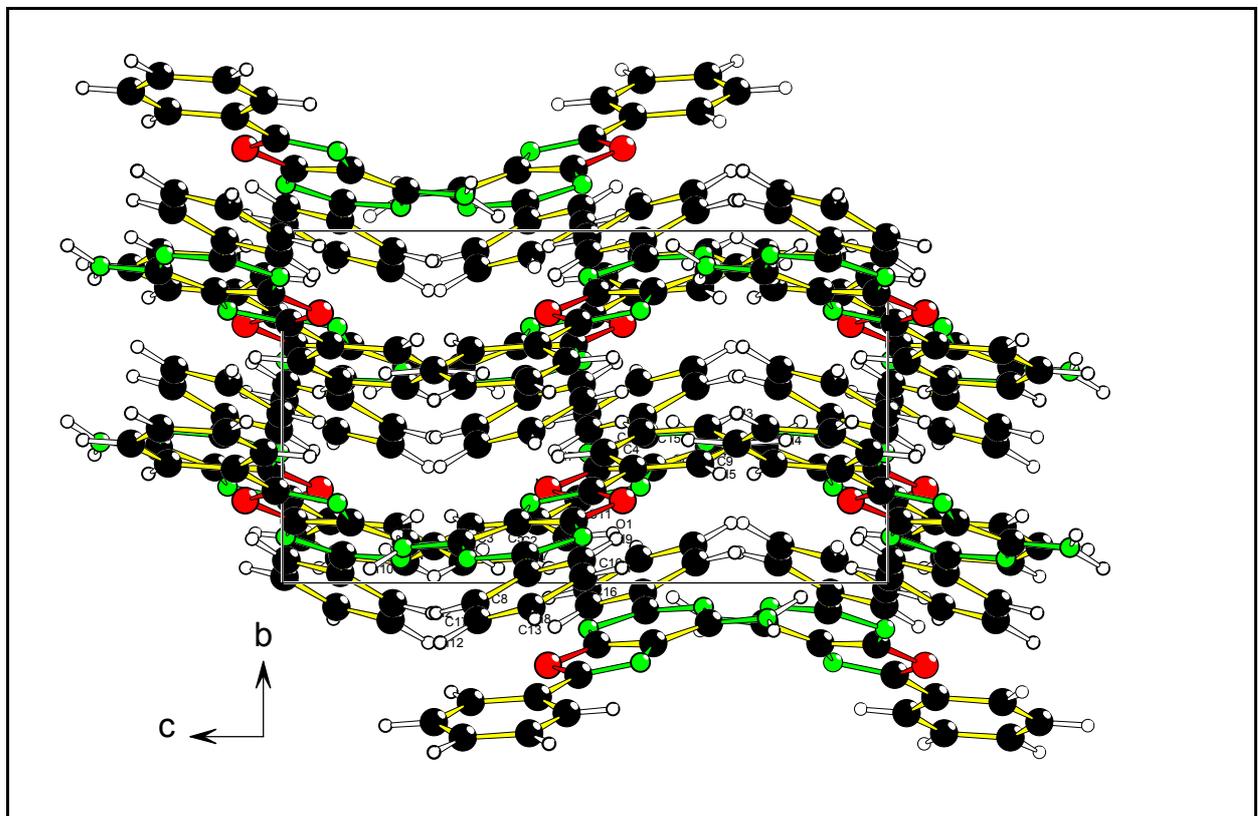


Abb. 100. Betrachtung der Elementarzelle von 181 entlang der kristallographischen a-Achse

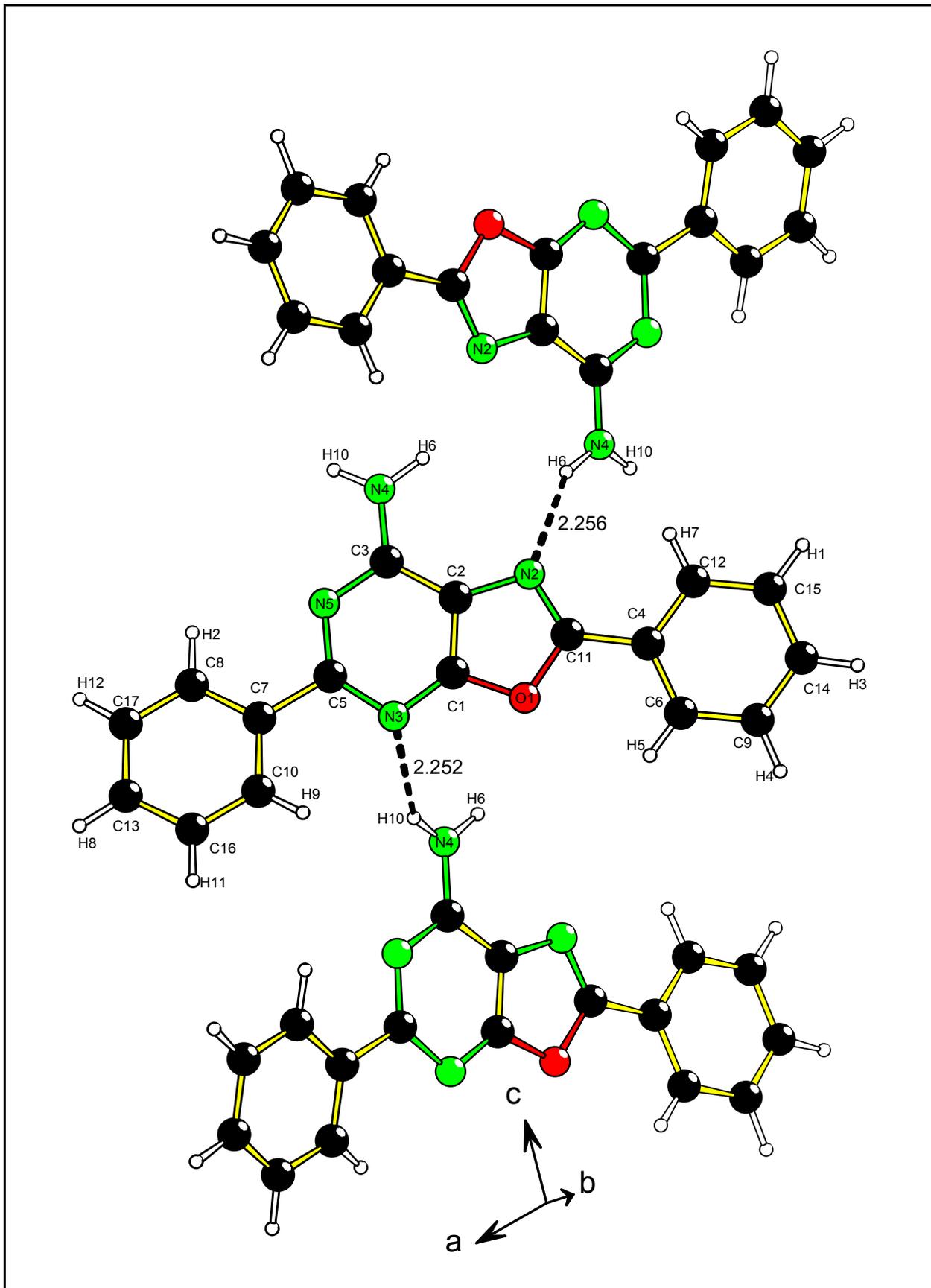


Abb. 101. Einzigartige Wasserstoffbindungen zwischen zwei N⁷-Aminogruppen und einem Oxazol-Grundgerüst bei 181

5 Pharmakologische Testung

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden im eigenen Arbeitskreis in Radioligand-Rezeptor-Bindungsstudien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit an Adenosinrezeptoren untersucht.¹⁸⁷ Anschließend wurden ausgewählte Verbindungen in Tiermodellen auf ihre pharmakologischen In-vivo-Effekte getestet.

5.1 Radioligand-Rezeptor-Bindungsstudien an Adenosinrezeptoren

In Radioligand-Rezeptor-Bindungsstudien wird die Affinität der Testsubstanzen zu den Adenosinrezeptor-Subtypen A_1 , A_{2A} , A_{2B} und A_3 untersucht. Dazu prüft man, ob die Testsubstanzen einen bekannten Radioliganden hoher Affinität kompetitiv von dem betreffenden Rezeptor verdrängen. Ist dies der Fall, dann lässt sich aus der Hemmkurve die Inhibitorkonstante K_i als Maß für die Potenz der Inhibitoren berechnen.¹⁸⁸ Als Quelle für die Gewinnung der Rezeptoren dienen Rattencortex, bzw. -striatum als native Gewebe mit hoher Rezeptordichte für die Subtypen A_1 und A_{2A} ^{189,190} sowie rekombinante Zelllinien für die humanen Subtypen A_{2B} und A_3 .¹⁹¹ Die Testsubstanzen werden in Dimethylsulfoxid gelöst und in einem Konzentrationsbereich getestet, der mehrere Zehnerpotenzen überstreicht, indem jeweils circa sechs bis sieben verschiedenen Konzentrationen eingesetzt werden.

5.1.1 Testsysteme

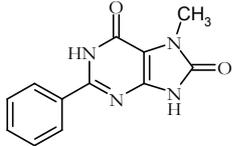
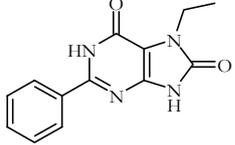
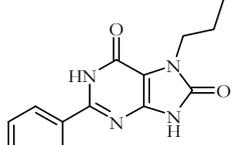
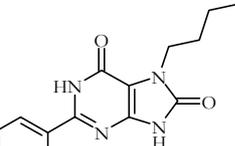
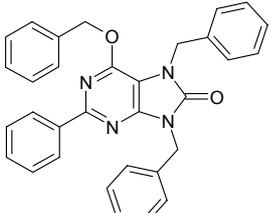
Für die Untersuchung an Ratten- A_1 -Adenosinrezeptoren (rA_1 -AR) verwendet man [³H]2-Chlor-N⁶-cyclopentyladenosin (**[³H]CCPA**) als Radioliganden und Rattencortex-Membranpräparationen als Rezeptorquelle.¹⁹² Als Radioligand für die Untersuchung der Testsubstanzen an Ratten- A_{2A} -Adenosinrezeptoren (rA_{2A} -AR) aus Striatum-Membranpräparationen dient [³H]3-(3-Hydroxypropyl)-7-methyl-8-(*m*-methoxystyryl)-1-propargylxanthin (**[³H]MSX-2**).¹⁹³ Die Affinitäten zum humanen rekombinanten A_{2B} -Rezeptor (hA_{2B} -AR) werden mit [³H]8-{4-[2-(2-Hydroxyethylamino)-2-oxo-ethoxy]phenyl}-1-propylxanthin **[³H]PSB-298** bestimmt.¹⁸⁷ Der A_3 -selektive Antagonist-Radioligand [³H]2-Phenyl-8-ethyl-4-methyl-(8R)-4,5,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*i*]purin-5-on (**PSB-11**) wird für die Testung an humanen rekombinanten A_3 -Adenosinrezeptoren (hA_3 -AR), die aus CHO-Zellen gewonnen wurden, eingesetzt.¹⁹⁴

5.1.2 Ergebnisse der Testung an Adenosinrezeptoren

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Testung an Adenosinrezeptoren in tabellarischer Form wiedergegeben. K_i -Werte sind fett gedruckt, die Inhibition ist kursiv gedruckt (in % mit Angabe der Testkonzentration). Die Diskussion der Struktur-Wirkungsbeziehungen einer jeden Substanzklasse schließt sich unmittelbar daran an.

5.1.2.1 2-Phenylpurin-6,8-dione

Tab. 10. Übersicht der Affinitäten der 2-Phenylpurin-6,8-dione und ausgewählter verwandter Verbindungen an Adenosinrezeptoren

Vbdg.	Struktur	K_i [nM] oder Inhibition in % (Konzentration)			
		A_1 Ratte $[^3H]CCPA$	A_{2A} Ratte $[^3H]MSX-2$	A_{2B} Mensch $[^3H]PSB-298$	A_3 Mensch $[^3H]PSB-11$
111		470 ± 90	<i>26 ± 5</i> <i>(10 μM)</i>	<i>26% ± 8</i> <i>(1 μM)</i>	<i>39% ± 9</i> <i>(1 μM)</i>
112		227 ± 9	<i>26% ± 6</i> <i>(1 μM)</i>	6200 ± 2600	800 ± 100
113		72 ± 5	9390 ± 1790	<i>74% ± 0.3</i> <i>(1 μM)</i>	<i>51% ± 16</i> <i>(1 μM)</i>
114		50 ± 5	900 ± 55	754 ± 215	330 ± 90
104		<i>4% ± 3</i> <i>(1 μM)</i>	<i>25% ± 3</i> <i>(10 μM)</i>	<i>11% ± 8</i> <i>(1 μM)</i>	<i>21% ± 6</i> <i>(1 μM)</i>

Vbdg.	Struktur	K_i [nM] oder Inhibition in % (Konzentration)			
		A ₁ Ratte [³ H]CCPA	A _{2A} Ratte [³ H]MSX-2	A _{2B} Mensch [³ H]PSB-298	A ₃ Mensch [³ H]PSB-11
123		27% ± 4 (10 μM)	15% ± 17 (10 μM)	27% ± 3 (1 μM)	45% ± 11 (1 μM)
212		730 ± 120	17290 ± 5180	38% ± 9 (1 μM)	12% ± 31 (1 μM)
211		7670 ± 1640	40% ± 2 (10 μM)	19% ± 3 (1 μM)	25% ± 2 (1 μM)
121 (WF 6o)		14.0 ± 1 ^a	400 ± 80 ^{a,b}	-	-
224 (WF 6s)		110 ± 7 ^a	1300 ± 200 _{a,b}	-	-
131A (WF 5c)		4300 ± 70 ^a	35% ± 1.5 ^{a,b} (10 μM)	-	-
109 (WF 21c)		50% ± 1.5 ^a (10 μM)	36% ± 2.4 ^{a,b} (10 μM)	-	-

^a Bindungsdaten entstammen der Arbeit von Frobenius¹⁹⁹ ^b Bindungsstudien wurden mit [³H]CGS21680 durchgeführt

Bei den N7-substituierten Purindionen lässt sich an Hand der Verbindungen **111** (Methyl) bis **114** (Butyl) eine Steigerung der Affinität an allen Subtypen ca. um den Faktor 10 beim Übergang zum länger-kettigen Rest verzeichnen. Die Affinität an A_1 -Rezeptoren ist bei den genannten Verbindungen am stärksten ausgeprägt, wobei Verbindung **114** mit 50 nM die höchste Affinität und Selektivität zeigt. Eine 6,7,9-Trisubstitution führt im Fall von **104** zu einem dramatischen Abfall an Adenosinrezeptoren, wie es auch bei Verbindung WF 5c (**131A**) zu beobachten war. Dies dürfte vor allem auf den Verlust des H-Brücken-Akzeptor und -Donor Musters zurückzuführen sein, da der Vergleich mit WF 6o (**121**) ($K_i=14$ nM) und WF6s (**224**) ($K_i=110$ nM) zeigt, dass in Position N9 aber auch in N7 große Reste wie Benzyl verhältnismäßig gut toleriert werden. **123** zeigt mit einer Inhibition von 45% bei 1 μ M an A_3 -Rezeptoren, dass die Wiederherstellung des H-Brücken-Akzeptor und -Donor Musters an N1 und C6/O⁶ die Affinität deutlich verbessert, während die Bindung an die anderen Subtypen nach wie vor beeinträchtigt ist.

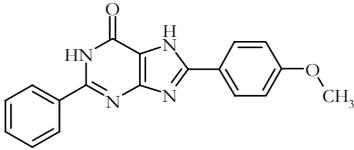
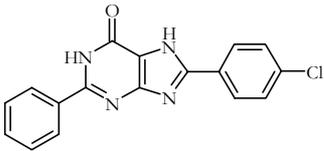
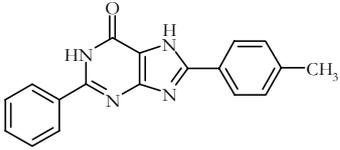
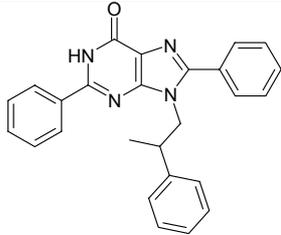
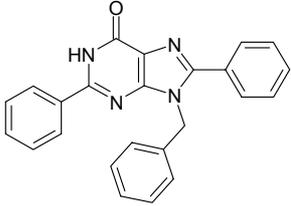
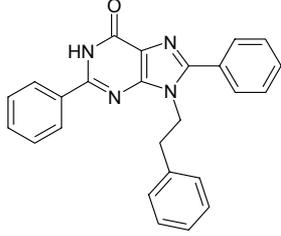
5.1.2.2 1,2,3-Triazolopyrimidine (Tab. 10)

Beide Triazolopyrimidine **212** (k_i -Wert am A_1 -Rezeptor 730 nM) und **211** (k_i -Wert am A_1 -Rezeptor 7670 nM) zeigen geringe Affinität zu A_1 -Rezeptoren. Die Aktivität von **211** ist vergleichbar mit der von WF 21c (**109**), was angesichts der Strukturähnlichkeit zu erwarten war. **212** zeigt eine leichte Präferenz für den A_1 -Rezeptor, die aber v. a. gegen den A_{2B} -Rezeptor nur schwach ausgeprägt ist (Inhibition 38% bei 1 μ M).

5.1.2.3 2,8-Diphenylpurin-6-one

Im Folgenden sind die Ergebnisse der pharmakologischen Testung der 2,8-Diphenylpurin-6-one wiedergegeben.

Tab. 11. Übersicht der Affinitäten der 2,8-Diphenylpurin-6-one an Adenosinrezeptoren

Vbdg.	Struktur	K_i [nM] oder Inhibition in % (Konzentration)			
		A_1 Ratte [3 H]CCPA	A_{2A} Ratte [3 H]MSX-2	A_{2B} Mensch [3 H]PSB-298	A_3 Mensch [3 H]PSB-11
160		11 ± 1	543 ± 18	190 ± 60	29 ± 2
161		7 ± 1	627 ± 144	187 ± 113	113 ± 9
163		16 ± 1	330 ± 40	190 ± 0	17 ± 6
162		790 ± 70^a	$27\% \pm 2$ ($10 \mu M$)	$27\% \pm 6$ ($1 \mu M$)	$52\% \pm 1$ ($1 \mu M$)
180		210 ± 40	$39\% \pm 5$ ($10 \mu M$)	$14\% \pm 6$ ($1 \mu M$)	$30\% \pm 6$ ($1 \mu M$)
215		280 ± 20	$25\% \pm 4$ ($10 \mu M$)	$17\% \pm 3$ ($1 \mu M$)	$38\% \pm 2$ ($1 \mu M$)

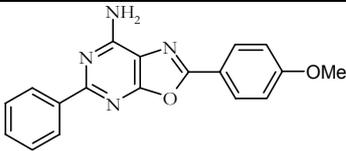
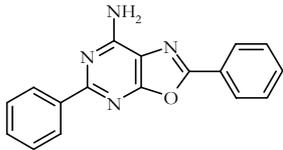
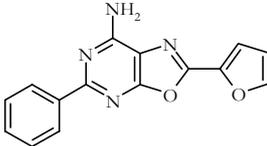
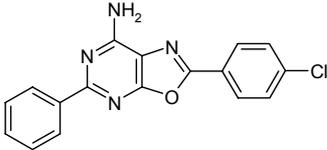
Die Verbindungen **160**, **161** und **163** haben sehr gute K_i -Werte an A_1 - (7-16 nM) und A_3 -Rezeptoren (17-113 nM) und sind etwas schwächer an A_{2B} - und A_{2A} -Rezeptoren. Die unterschiedlichen Substituenten am 8-Phenylrest werden vom A_1 -Rezeptor gleichermaßen gut vertragen, beim A_3 -Rezeptor steigt der K_i -Wert in der Reihe Methyl (**163** 17 nM) < Methoxy (**160** 29 nM) << Chlor (**161** 113 nM) an, was der Verbindung **161** zu einer A_1/A_3 -Selektivität von 1:16 verhilft. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass der Chlorsubstituent von den drei Resten den größten Van-der-Waals-Radius aufweist. Die Methoxygruppe ist nur wenig kleiner und ragt tiefer in den Raum, jedoch ist die Richtung durch den gewinkelten Bau der Gruppe vorgegeben, während das Chloratom nach allen Seiten den Raum ausfüllt. Die K_i -Werte am A_{2B} -Rezeptor sind nahezu gleich bei ca. 190 nM, am A_{2A} -Rezeptor steigt der K_i -Wert von 330 bis 627 nM ebenfalls in der Reihe Methyl (**163**) < Methoxy (**160**) < Chlor (**161**) an, allerdings sind die Unterschiede nur gering.

Das Einfügen eines Substituenten in Position 9 hat eine Aktivitätsverringering am A_1 -Rezeptor zur Folge, die sich mit zunehmender Raumerfüllung des Substituenten noch verstärkt. In der Reihe Benzyl (**180**) < 2-Phenylethyl (**215**) < 2-Phenylpropyl (**162**) fällt die Affinität von 210 nM auf 790 nM. Der Vergleich mit WF 60 (**121**) zeigt mit dem K_i -Wert von 14 nM, dass die Größe des Substituenten in Position N9 alleine nicht ausschlaggebend ist, sondern in Kombination mit kleinen Resten an C8 durchaus toleriert wird. Am A_3 -Rezeptor nimmt die Affinität in der Reihe Benzyl (**180**) < 2-Phenylethyl (**215**) < 2-Phenylpropyl (**162**) etwas zu (von 30% Inhibition auf 52% bei 1 μ M). Die Verbindungen sind an den A_2 -Rezeptoren kaum aktiv; somit zeigt **162** eine gewisse A_3 -Selektivität, **180** und **215** hingegen eine schwach ausgeprägte A_1 -Selektivität.

5.1.2.4 N⁷-unsubstituierte Oxazolopyrimidine

Tabelle 12 beinhaltet die Ergebnisse der Testung von Oxazolopyrimidinen mit unterschiedlichen Aryl-Substituenten an Position 2.

Tab. 12. Übersicht der Affinitäten N⁷-unsubstituierter 2,5-Diaryloxazolopyrimidine an Adenosinrezeptoren

Vbdg.	Struktur	K _i [nM] oder Inhibition in % (Konzentration)			
		A ₁ Ratte [³ H]CCPA	A _{2A} Ratte [³ H]MSX-2	A _{2B} Mensch [³ H]PSB-298	A ₃ Mensch [³ H]PSB-11
179		32% ± 6 (10 μM)	11% ± 1 (1 μM)	n.b. ^a	3.000 ± 200
181		26 ± 2	455 ± 225	2% (1 μM)	46 ± 8
214		11 ± 1	105 ± 55	4% (1 μM)	40 ± 8
216		5% ± 2 (1 μM)	13% ± 4 (10 μM)	7% ± 7 (1 μM)	44% ± 7 (1 μM)

^a n.b. = nicht bestimmt

Die N⁷-unsubstituierten Oxazolopyrimidine **179**, **181**, **214** und **216** weisen eine große strukturelle Ähnlichkeit mit den Diphenylpurinonen **160**, **163** und **161** auf (Tab. 11), wobei die Stickstoff- und Sauerstofffunktionen vertauscht sind. Dies führt wiederum zu einem veränderten H-Brücken-Donor- und Akzeptor-System, woraus sich offenbar ein anderer Bindungsmodus ergibt.

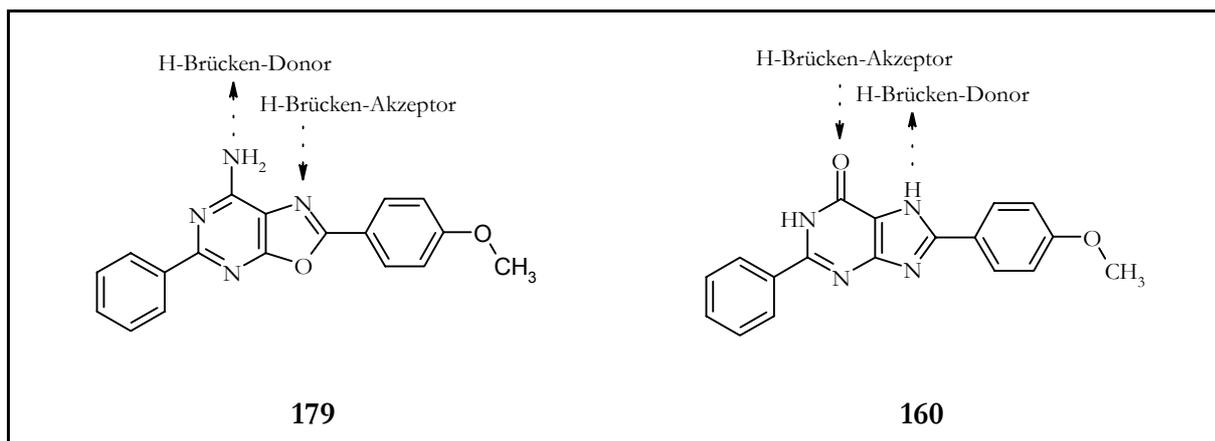


Abb. 102 Wasserstoff-Brücken-Akzeptor/-Donor-Muster von Oxazolo[5,4-*d*]pyrimidinen im Vergleich zu Purin-6-onen

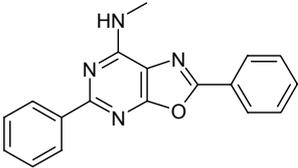
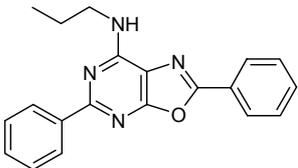
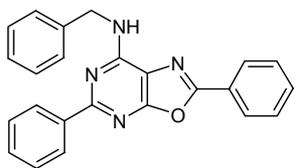
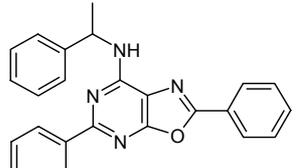
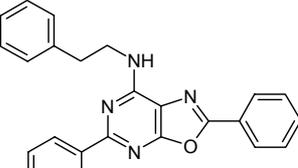
Werden bei den Diphenylpurin-6-onen die *para*-Substituenten des 8-Phenylrests noch gut vertragen (K_i -Wert 11 nM an A_1 - und 29 nM an A_3 -Rezeptoren), so führt die Methoxygruppe bei **179** zum nahezu vollständigen Verlust der Affinität an allen Adenosinrezeptor-Subtypen (beste Affinität 3000 nM am A_3 -Rezeptor). Auch das *para*-Chlor-substituierte Derivat **216** verliert jegliche Affinität zu allen Adenosin-Rezeptoren außer einer geringen Affinität zum A_3 -Rezeptor (Inhibition 44% bei 1 μ M).

Wird hingegen auf eine weitere Substitution des 2-Phenylrests (Oxazol-Zählweise !) verzichtet oder der Phenylrest durch einen 2-Furyl-Rest (**214**) ersetzt, kann man sehr gute K_i -Werte an A_1 - (26 und 11 nM) und A_3 -Rezeptoren (46 und 40 nM) erreichen, wobei allerdings die Selektivität A_1/A_3 nur gering ist (1:2 (**181**) bzw. 1:4 (**214**)).

5.1.2.5 N⁷-substituierte Oxazolopyrimidine

Die folgende Tabelle umfasst die Ergebnisse der Testung von Oxazolopyrimidinen mit Substituenten an der N⁷-Aminogruppe.

Tab. 13. Übersicht der Affinitäten N⁷-substituierter 2,5-Diaryloxazolopyrimidine an Adenosinrezeptoren

Vbdg.	Struktur	K _i [nM] oder Inhibition in % (Konzentration)			
		A ₁ Ratte ^b [³ H]CCPA	A _{2A} Ratte [³ H]MSX-2	A _{2B} Mensch [³ H]PSB-298	A ₃ Mensch [³ H]PSB-11
217		210 ± 20 [50% ± 3 (1 μM)]	42510 ± 13940 42% ± 5 (10 μM)	5% ± 1 (1 μM)	63% ± 6 (1 μM)
218		100 ± 10 [72% ± 1 (1 μM)]	40660 ± 11640 [22% ± 10 (10 μM)]	30% ± 4 (1 μM)	84% ± 13 (1 μM)
219		770 ± 190 [25% ± 2 (1 μM)]	23% ± 9 (10 μM)	1% ± 5 (1 μM)	44% ± 3 (1 μM)
220		630 ± 130 ^a [28% ± 3 (1 μM)]	12% ± 4 (10 μM)	6% ± 2 (1 μM)	73% ± 7 (1 μM)
221		1200 ± 170 ^a [21% ± 2 (1 μM)]	9% ± 4 (10 μM)	10% ± 1 (1 μM)	61% ± 14 (1 μM)

Vbdg.	Struktur	K_i [nM] oder Inhibition in % (Konzentration)			
		A_1 Ratte ^b [³ H]CCPA	A_{2A} Ratte [³ H]MSX-2	A_{2B} Mensch [³ H]PSB-298	A_3 Mensch [³ H]PSB-11
222		480 ± 60 [28% ± 4 (1 μM)]	11% ± 9 (10 μM)	5% ± 5 (1 μM)	84% ± 13 (1 μM)
182		130 ± 10 [60% ± 2 (1 μM)]	38% ± 1 (10 μM)	12% ± 9 (1 μM)	81% ± 6 (1 μM)
183		3% ± 5 (1 μM)	5% ± 9 (10 μM)	10 ± 5 (1 μM)	5% ± 15 (1 μM)
184		19% ± 3 (10 μM)	14% ± 14 (10 μM)	5% ± 3 (1 μM)	51% ± 9 (1 μM)
185		4% ± 1 (1 μM)	17% ± 9 (10 μM)	16% (n=1) (10 μM)	55% ± 7 (1 μM)

^a K_i -Wert wurde wegen schlechter Löslichkeit durch Extrapolation der Kurve bestimmt; ^b Zusätzlich zum K_i -Wert (fett gedruckt) ist zwecks Vergleichbarkeit mit den Inhibitionswerten die Inhibition in % bei 1 μM angegeben.

Mit der Substitution an N⁷ ist generell ein Aktivitätsverlust am A₁-Rezeptor verbunden. So zeigt die N⁷-Methyl-substituierte Verbindung **217** verglichen mit der unsubstituierten **181** am A₁-Rezeptor eine um den Faktor 8 geringere Affinität. Das Einführen kleiner Reste (**217** Methyl, **218** Propyl, **182** Acetyl) führt dabei zu geringeren Beeinträchtigungen (K_i -Werte 100 nM (**218**), 130 nM (**182**) und 210 nM (**217**) in der Reihe Propyl (**218**) < Acetyl (**182**) < Methyl (**217**)) als die

Verwendung von Arylalkylresten (2-Phenylpropyl 480 nM (**222**) < 1-Phenylethyl 630 nM (**220**) < Benzyl 770 nM (**219**) < 2-Phenylethyl 1200 nM (**221**)).

Die Kombination eines großen Substituenten mit zusätzlichen polaren Gruppen führen jedoch bei den Verbindungen **183** (Benzoyl 3 % Inhibition bei 1 μ M) und **185** (4% Inhibition bei 1 μ M) zu einem deutlichen Einbruch der Affinität an A_1 -Rezeptoren. Der Vergleich mit Verbindung **220** (1-Phenylethyl 630 nM [28 % Inhibition bei 1 μ M]), bei der die Raumausdehnung des Substituenten ungefähr gleich groß ist, wie bei **183**, zeigt, dass die zusätzliche polare Oxofunktion für die Minderung der A_1 -Affinität verantwortlich ist.

Auch bei der Ethylharnstoff-Verbindung **184** (19% Inhibition bei 10 μ M) ist es offenbar die polare Ureid-Struktur, die die Affinität an A_1 -Rezeptoren, trotz der geringeren Größe des Restes, gering hält. Der Vergleich mit der Acetylverbindung **182** (120 nM) zeigt, dass kleinere Substituenten trotz der polaren Gruppe eine akzeptable Affinität an A_1 -Rezeptoren haben können, so dass offenbar die Kombination von Größe und Polarität der Reste entscheidend ist.

An A_{2A} - und A_{2B} -Rezeptoren zeigen die Oxazolopyrimidine nur eine schwache bis sehr schwache Aktivität. Einzige Ausnahme ist das 2-Furyl-substituierte **214**, das an A_{2A} -Rezeptoren einen K_i -Wert von 105 nM aufweist. An A_{2B} -Rezeptoren ist Verbindung **218** mit einer Inhibition von 29% bei 1 μ M bereits der stärkste Vertreter dieser Substanzklasse.

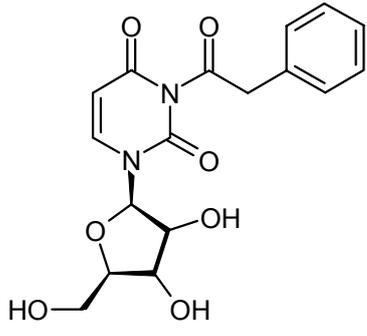
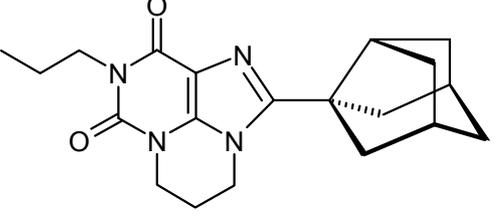
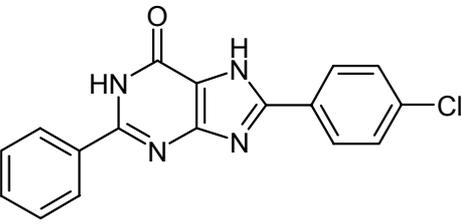
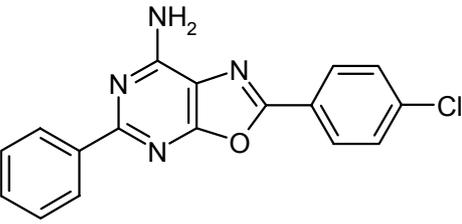
Am A_3 -Rezeptor werden große und sperrige Substituenten wie bei Verbindung **222** (2-Phenylpropyl 84% bei 1 μ M) oder **220** (1-Phenylethyl 73% bei 1 μ M) ebenso gut wie die kleineren Reste Propyl (**218**) (78% Inhibition bei 1 μ M) oder Acetyl (**182**) (81% Inhibition bei 1 μ M) toleriert.

Die Verbindungen **183-185**, deren polare Carbamoyl- und Ureid-Strukturen am A_1 -Rezeptor zu einer deutlichen Verringerung der Affinität geführt haben, zeigen gleichfalls eine reduzierte Aktivität am A_3 -Rezeptor. Mit Inhibitionen um ca. 50% bei 1 μ M ist die Affinität am A_3 -Rezeptor jedoch deutlich höher, als an allen anderen Subtypen, so dass die Selektivität für A_3 -Rezeptoren zugenommen hat.

5.2 In-vivo-/Ex-vivo-Studien an Tiermodellen

Im Rahmen eines Austauschprogramms zwischen dem pharmazeutischen Institut der Universität Bonn und dem Department of Pharmaceutical Chemistry der Kakatiya University in Warangal, Andhra Pradesh, Indien, wurde ein Projekt zur In-vivo-Evaluation einiger Adenosin-Rezeptor-Antagonisten bzw. eines Uridin-Derivates ins Leben gerufen. Es sollen an verschiedenen Tiermodellen ZNS-Wirkungen, cardiovasculäre und bronchodilatatorische Effekte, sowie Auswirkungen der Substanzen auf das Verhalten der Tiere untersucht werden. Mit Hilfe von Zelllinien sollen die Verbindungen auf eine Anti-Tumor-Wirkung geprüft werden. Nachstehend sind die untersuchten Verbindungen und die potentiellen Targets dargestellt.

Tab. 14. Im Rahmen der Kooperation untersuchte Substanzen

<p>N3-Phenacyluridin (N3-Ph)</p> <p>potentieller Uridin-Rezeptor-Agonist</p>	
<p>PSB-63</p> <p>A₁-selektiver Adenosin-Rezeptor Antagonist</p>	
<p>161</p> <p>A₁/A₃-Adenosin-Rezeptor Antagonist</p>	
<p>216</p> <p>Adenosin-Rezeptor Antagonist</p>	

Als Versuchstiere werden überwiegend Mäuse verwendet, da die Dosierung nach Körpergewicht erfolgt und man so mit geringeren Substanzmengen auskommt. In einigen Fällen werden auch Kaninchen (bei der Prüfung auf miotische oder mydriatische Effekte am Auge) oder Frösche (bei der Ex-vivo-Untersuchung cardiovascularer Effekte) verwendet.

5.2.1 Testsysteme

5.2.1.1 ZNS-Aktivität und Auswirkungen auf das Verhalten

a) Photo-Actometer-Test:

Der Photo-Actometer-Test eignet sich zur Prüfung auf ZNS-Aktivität und zur Durchführung von Verhaltens-Studien. Dabei wird ein Gerät verwendet, das in einem quadratisch begrenzten Kasten vier parallel angeordnete Lichtstrahlen aufweist, wobei jede Unterbrechung des Lichtstrahls durch eine Bewegung des Tieres als "count" gezählt wird. Die Mäuse werden nach Gewicht gruppiert und eine Gruppe als Vergleichsgruppe festgelegt. 30 bis 45 Minuten nach intraperitonealer Gabe der zu untersuchenden Substanz wird die durchschnittliche Anzahl der counts in einem festgelegten Zeitraum mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Ist die count-Zahl höher als bei der Kontrollgruppe, kann von einer ZNS-stimulierenden Wirkung der verabreichten Substanz gesprochen werden, ist sie geringer, so ist von einer ZNS-dämpfenden Wirkung auszugehen. Parallel zu den messbaren count-Zahlen kann das individuelle Verhalten der einzelnen Mäuse beobachtet werden und die Verhaltensmuster der behandelten Tiere mit denen der unbehandelten verglichen werden.

b) Rota-Rod-Experiment:

Das Rota-Rod-Experiment ist gleichfalls ein kombinierter Test auf Auswirkungen auf die motorischen Fähigkeiten der Tiere und auf eine muskelrelaxierende Wirkung der Testsubstanzen. Er besteht aus einem runden, rotierenden Stab, auf den die Tiere entweder unbehandelt oder nach i.p.-Gabe einer Substanz aufgesetzt werden und dann die Balance halten müssen. Die Zeit, die die Tiere auf dem rotierenden Stab verbleiben, wird wieder mit einer Kontrollgruppe verglichen.

c) Pentobarbital-induzierte Schlafdauer:

Auf hypnotische, sedierende oder stimulierende Effekte kann durch einen Vergleich der Schlafdauer bei Pentobarbital-behandelten Mäusen geprüft werden. Hierzu wird bei allen Mäusen

durch Gabe von Pentobarbital Schlaf ausgelöst und zusätzlich (außer bei der Kontrollgruppe) die zu untersuchende Substanz verabreicht. Die durchschnittlichen Schlafzeiten der behandelten Tiere werden mit der Schlafzeit der Kontrollgruppe, die nur Pentobarbital erhalten hat, verglichen. Auf Schlaf wird bei den Mäusen durch den sog. "Righting test" oder "Righting reflex" geprüft. Sobald eine Maus auf den Rücken gelegt wird, versucht sie sich wieder auf die Pfoten zu stellen und sich aufzurichten. Bleibt die Maus auf dem Rücken liegen, gilt sie als schlafend (oder tot).

5.2.1.2 Mydriatische oder miotische Effekte

Die zu testende Verbindung wird als Lösung oder feine Suspension jeweils in das linke Auge eines Kaninchens appliziert, das rechte Auge bleibt unbehandelt und dient als Kontrolle. Die Größe der behandelten Pupille wird mit der Kontroll-Pupille verglichen und die Reaktion der Augen auf Lichteinfall sowie auf Berührung der Cornea wird untersucht. Als Positiv-Kontrolle dient Phenylefrin, dessen mydriatische Wirkung bekannt ist.

5.2.1.3 Antinociceptive Effekte

Die Auswirkungen der Substanzen auf die Schmerzwahrnehmung werden mit Hilfe der "tail clip"- und der "tail dip/flick"-Methode untersucht. Bei der "tail clip"- Methode wird nach Gabe der Substanzen eine Klemme an dem Schwanz der Maus befestigt und die Zeit notiert, die die Maus benötigt, um auf die Klemme zu reagieren, indem sie sich zu ihr hinwendet und durch Kratzen oder Beißen versucht, diese loszuwerden. Bei der "tail dip/flick"-Methode wird der Schwanz der Maus in 50°C warmes Wasser eingetaucht und die Zeit bis zur Reaktion (meist ein kräftiges Zucken des Schwanzes oder des ganzen Körpers) der Maus auf die unangenehme Wärme notiert. Die Positiv-Kontrolle ist bei diesem Versuch das Opioid-Analgetikum Pethidin. Das Tail-dip"-Verfahren liefert hierbei die zuverlässigeren Werte, da das genaue Platzieren der Klemme und der Anpressdruck bei der "tail-clip"-Methode häufig eine Fehlerquelle darstellen.

5.2.1.4 Cardiovasculäre Aktivität

Nach der Sektion eines Frosches wird das Herz entnommen und durch die vena cava inferior mit einer Symes-Kanüle verbunden. An der Spitze des Herzens wird ein Hebel so befestigt, dass die Kontraktionen des Herzmuskels als Ausschläge des Hebels aufgezeichnet werden können (z.B. auf einer geschwärzten Papierrolle). Die Perfusion des Herzens erfolgt durch die Symes-Kanüle mit einer modifizierten Ringer-Lösung (FRS = Frogs Ringer Solution). Es werden jeweils die

Schlagkraft (Contraction Force), die Schlagfrequenz (Heart Rate) und das Schlagvolumen (Cardiac Output) für einen festgelegten Zeitraum (hier 60 s) notiert und als Norm definiert. Die Zugabe der Wirkstofflösungen bzw. -suspensionen erfolgt durch das obere Ende der Kanüle und die Veränderungen der gemessenen Parameter werden notiert. Nach der Applikation der Substanzen schließt sich eine Erholungsphase des Herzens von ca. zehn Minuten an, in der sich das System äquilibriert, bis die Normalwerte des unbehandelten Herzens wieder erreicht sind.

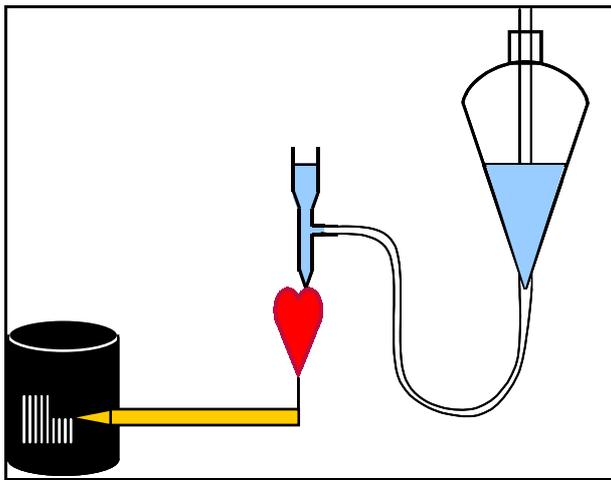


Abb. 103. Versuchsaufbau zur Untersuchung cardiovascularer Effekte

5.2.2 Ergebnisse der Prüfungen

Die exakten Angaben zum Versuchsaufbau, zur Anzahl der Tiere und zu Dosierungen sind in Kapitel 7.3 wiedergegeben. Zur Bestimmung der Signifikanz der Versuchsergebnisse wird ein ungepaarter t-Test durchgeführt. Die berechneten P-Werte zeigen an, wie wahrscheinlich zwei Mittelwerte, die sich unterscheiden, nicht der gleichen Grundgesamtheit entstammen, sondern tatsächlich Unterschiede repräsentieren. Je kleiner der berechnete P-Wert ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass nicht zufällige Faktoren für die beobachteten Unterschiede verantwortlich sind. Der P-Wert wird wie in Tab. 15 dargestellt. In Fällen, wo der Versuchsaufbau nur die Erfassung von Einzelwerten zulässt (Photoactometer-Test, zeitabhängig; Cardiovasculäre Aktivität) kann eine statistische Betrachtung nicht erfolgen.

Tab. 15. Bedeutung der P-Werte

P-Wert	Bedeutung	Symbol
> 0,05	nicht signifikant	ns
0,01 - 0,05	signifikant	*
0,001 - 0,01	sehr signifikant	**
< 0,001	hoch signifikant	***

5.2.2.1 ZNS-Aktivität und Auswirkungen auf das Verhalten

a) Photo-Actometer-Test

Beim Photo-Actometer-Test werden zwei verschiedene Ansätze verfolgt.

Zum einen wird mit zwei Substanzen (**161** und **N3-Phenacyluridin**) eine dosisabhängige Studie durchgeführt, bei der Mäuse mit einem Körpergewicht von ca. 35 g ausgewählt werden. In der ersten Gruppe erhalten die Tiere paarweise jeweils eine Dosis von 20, 15, 10 oder 5 mg **161**. Dies entspricht einer Dosierung von 571 mg, 429 mg, 286 mg und 143 mg je kg Körpergewicht der Maus. In der Zweiten Gruppe erhalten alle Versuchstiere paarweise jeweils eine Dosis von 20, 15, 10 und 5 mg **N3-Phenacyluridin**. Die Aktivität wird 30 min. nach der Gabe der jeweiligen Dosis in einem Zeitraum von 120 Sekunden bestimmt und der Durchschnittswert eines jeden Paares berechnet. Die Kontrollgruppe bleibt unbehandelt und besteht aus vier Tieren.

Bei **161** ist bei der maximalen untersuchten Dosis eine deutliche Abnahme der Aktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe festzustellen, die statistisch signifikant ist. Bei 20 mg/Maus (oder 571 mg/kg Körpergewicht) ist die Aktivität auf 26% der Norm gesunken.

Bei **N3-Phenacyluridin** ist ebenfalls eine Reduktion der Aktivität zu verzeichnen (auf ca. 50%), diese ist jedoch nicht dosisabhängig.

Bei allen Versuchstieren werden **161** und **N3-Phenacyluridin** trotz der hohen Dosen gut vertragen.

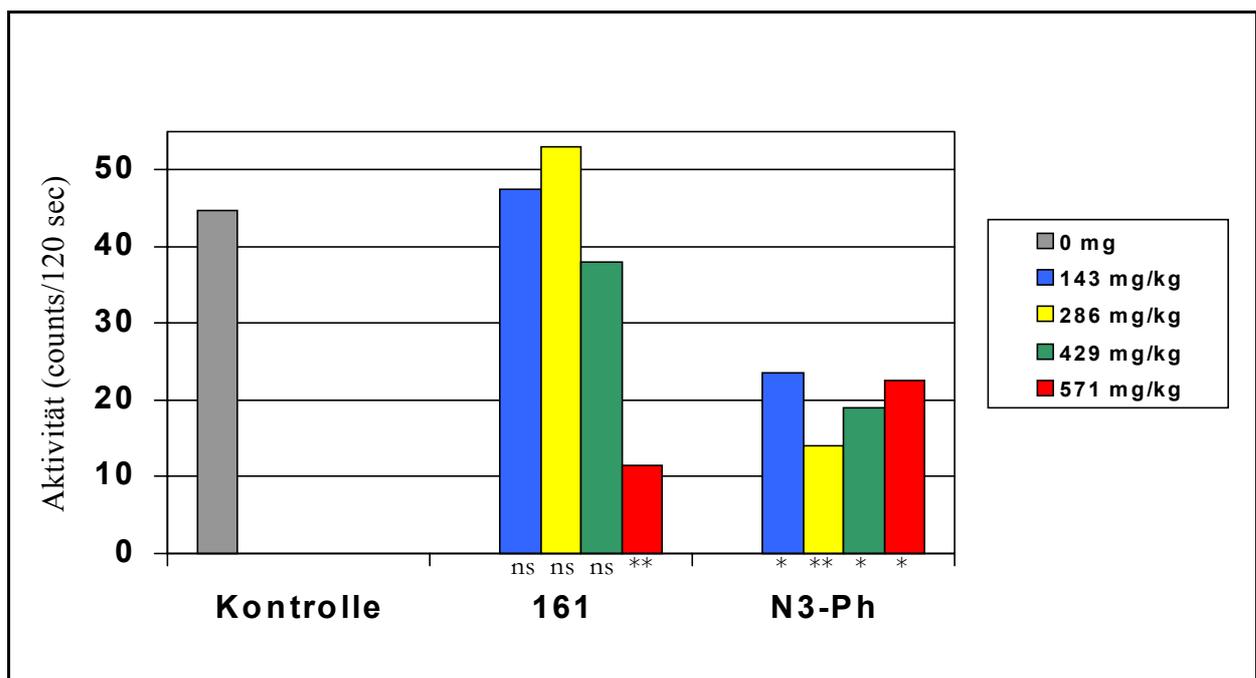


Abb. 104. Ergebnisse der dosisabhängigen Untersuchung mittels Photo-Actometer-Test

Für die zweite Versuchsreihe werden alle Verbindungen in der gleichen Dosierung eingesetzt und die Reaktion der Mäuse zeitabhängig nach 45, 75, 105 und 135 Minuten registriert. Zudem wird der Beobachtungs-Zeitraum auf 300 Sekunden erhöht. Wie an der Kontrollgruppe zu erkennen ist nimmt die Aktivität der Tiere zeitabhängig auch ohne Wirkstoffgabe ab, was durch eine Gewöhnung der Mäuse an die zunächst fremde Umgebung des Photo-Actometers und daher nachlassende Neugier zu erklären ist. In diesem Kontext ist auch die Wirkung von **N3-Phenacyluridin** evtl. neu zu bewerten, da sich nach 75, 105 und 135 Minuten die Aktivität der Mäuse bei ca. 200 counts einpendelt, was mit dem Wert für die Kontrollgruppe nach 135 Minuten übereinstimmt. Wahrscheinlich ist dieser Effekt auf eine schnelle Pharmakokinetik des **N3-Phenacyluridins** auf Grund der hohen Polarität und der guten Wasserlöslichkeit zurückzuführen. Auch bei **PSB 63** ist die Aktivität nach 105 bzw. 135 Minuten bei ca. 200 counts und lässt somit nicht auf eine Stimulierung oder Dämpfung der Mäuse schließen. Im Unterschied dazu ist bei **216** und **161** eine deutliche, lang andauernde Abnahme der Aktivität zu erkennen. Bezogen auf die Kontrollgruppe ist nach Gabe von **161** eine Reduktion der Aktivität auf 20% nach 135 Minuten zu erkennen, bei **216** sogar ein Rückgang auf 8%. Auch bei der Beobachtung des Verhaltens der Tiere kann man feststellen, dass die mit **216** und **161** behandelten Tiere keine der normalen Verhaltensweisen an den Tag legen. Das Putzen, das neugierige Umherlaufen und Schnuppern, das Kontaktsuchen zu Nachbartieren, das die unbehandelten Tiere zeigen, unterbleibt hier völlig.

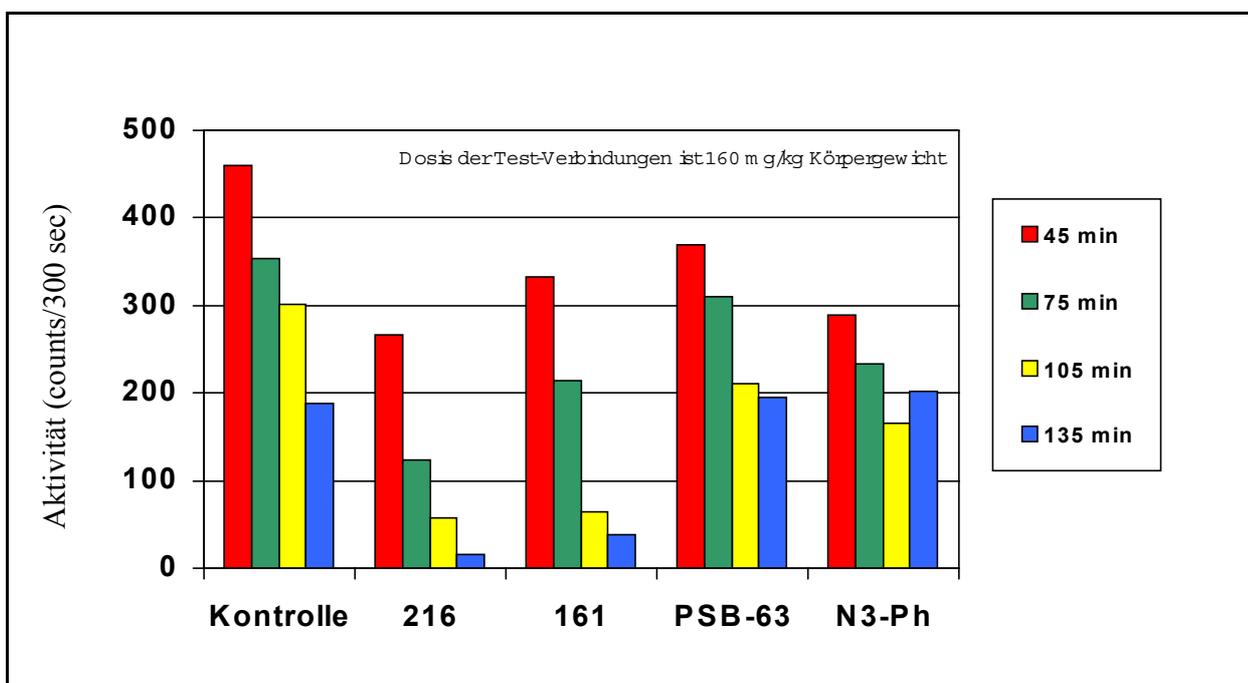


Abb. 105. Ergebnisse der zeitabhängigen Photo-Actometer Untersuchung

b) Rota-Rod Experiment:

Bei dem Rota-Rod Versuch zeigt **216** ein deutliches Nachlassen der motorischen Fähigkeiten der Mäuse, das auch zeitabhängig ist. Leider kann bei diesem Experiment nicht differenziert werden, ob die reduzierte Verweildauer der Mäuse auf dem Balken auf eine zentralnervöse Dämpfung zurückzuführen ist oder ob eine muskelrelaxierende Wirkung der Substanz ein Festhalten an dem rotierenden Balken unmöglich macht.

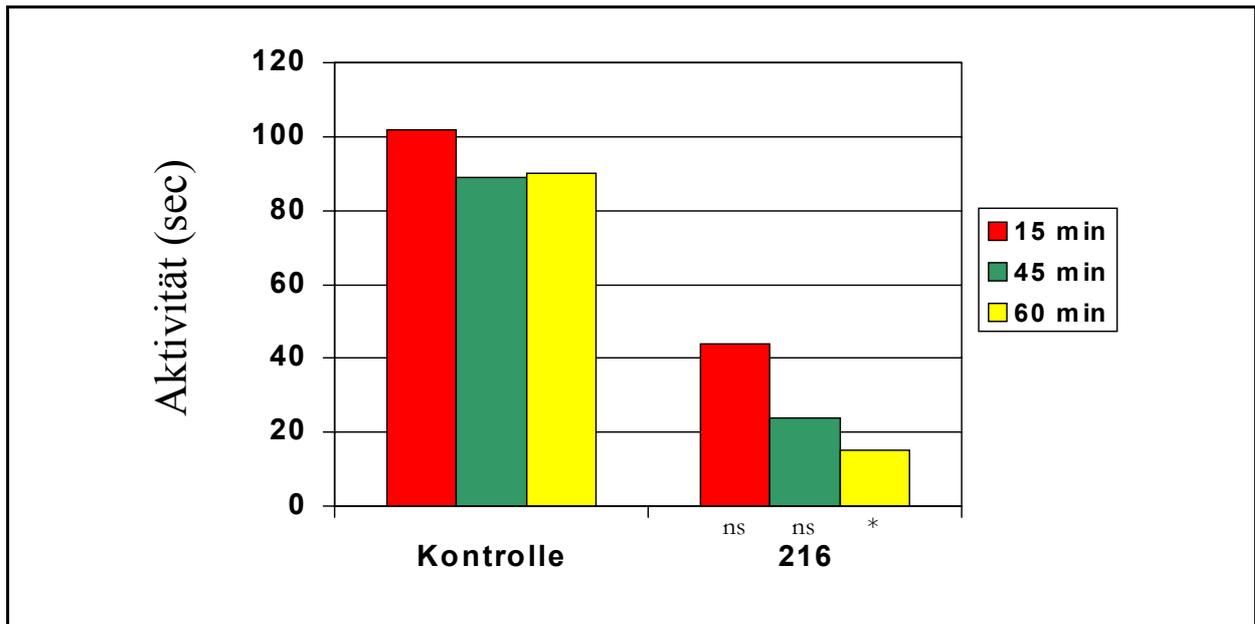


Abb. 106. Durchschnittliche Verweildauer in Sekunden auf dem "Rota-Rod" nach Gabe von 216

c) Pentobarbital-induzierte Schlafdauer

Der Beginn und das Ende der Schlafdauer jeder Maus wird mit dem beschriebenen (Kapitel 5.2.1.1 c) "Righting Test" bestimmt. Nach dreimaligem Aufrichten wird die entsprechende Maus als wach betrachtet. Bei diesem Experiment sind sehr starke interindividuelle Schwankungen zu beobachten. So setzt bei einer Maus der Kontrollgruppe und einer aus der **N3-Ph**-Gruppe kein Schlaf ein. Eine Maus wacht während des gesamten Beobachtungszeitraums (135 Minuten) nicht mehr auf. In diesem Rahmen zeigt **161** eine deutliche Verlängerung der durchschnittlichen Schlafdauer von 44 min. (bei der Kontrollgruppe) auf 81 min. bei der mit **161** behandelten Gruppe. **N3-Phenacyluridin** zeigt ebenfalls einen Effekt mit einer Verlängerung der Schlafdauer auf 71 min., der aber statistisch in diesem Experiment nicht signifikant ist.

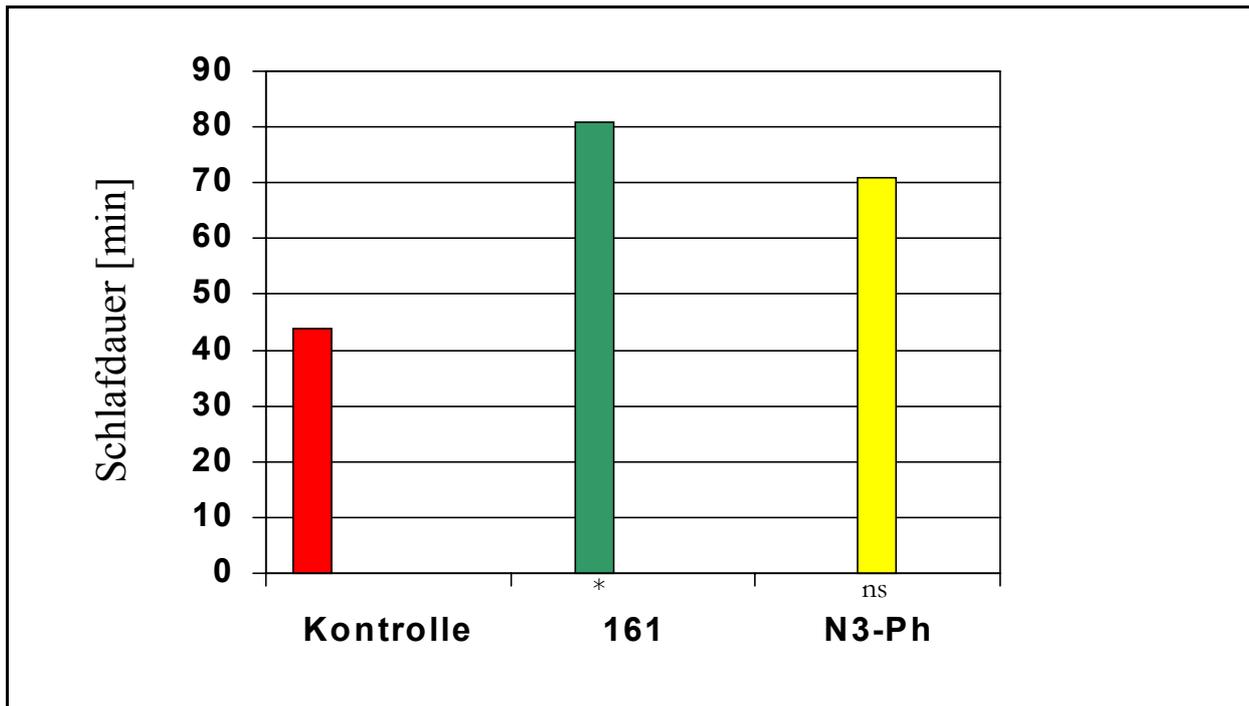


Abb. 107. Verlängerung der Schlafdauer durch 161 und N3-Phenacyluridin

5.2.2.2 Mydriatische oder miotische Effekte

Die Substanzen **161** und **N3-Phenacyluridin** zeigen keine mydriatischen oder miotischen Effekte. Es werden auch keine toxischen oder reizenden Eigenschaften der Substanzen beobachtet.

5.2.2.3 Antinociceptive Effekte

Die Substanzen **161**, **216** und **N3-Phenacyluridin** zeigen in dem beschriebenen Versuchsaufbau keine Effekte auf die Schmerzwahrnehmung.

Die falsch-positiven Ergebnisse für **161** und **N3-Phenacyluridin** bei der Tail-Clip-Methode sind auf die sehr kleinen Messwerte zurückzuführen, wodurch auch relativ kleinen Abweichungen eine größere statistische Bedeutung zugewiesen wird, da der t-Test von einer idealen Gauß-Verteilung ausgeht. Diese ist bei der geringen Anzahl an Versuchstieren nicht gegeben.

5.2.2.4 Cardiovasculäre Aktivität

In einer ersten Versuchsreihe wird **216** als Suspension unter Zugabe von Lösungsvermittlern wie Tween[®]80 und Propylenglykol eingesetzt und ein deutlicher negativ inotroper Effekt festgestellt. Dieser Effekt kann allerdings später auf eben diese Lösungsvermittler zurückgeführt werden, indem beobachtet wird, dass Verdünnungen von Tween[®]80 und Propylenglykol in

0.8%iger Kochsalzlösung gleichfalls die Kontraktionskraft des Herzens reduzieren. Als Folge wird auf den Einsatz dieser Stoffe verzichtet und Suspensionen von **161**, **PSB 63** und eine Lösung von **N3-Phenacyluridin** in 0.8%iger Kochsalzlösung zur Testung verwendet.

PSB 63 und **N3-Phenacyluridin** zeigen dabei keinerlei Effekt am Herzen.

161 hingegen bewirkt eine Zunahme der Kontraktionskraft auf ca. 150% des Normalwertes wobei die Herzschlagfrequenz und das Schlagvolumen nur minimal erhöht sind (Abb. 108). Eine mögliche Erklärung für die Wirkung von **161** liegt in der Blockade von A_1 -Adenosin- Rezeptoren, die am Herzen in hoher Dichte vorkommen. Durch A_1 -Rezeptor-Antagonisten kann z.B. eine Bradyarrhythmie positiv beeinflusst werden.¹⁹⁵ Da aber **161** und **PSB 63** ähnlich gute Affinitäten am A_1 -Adenosin-Rezeptor aufweisen (K_i **161** = 7 nM, K_i **PSB 63** = 16.9 nM), ist wohl die schlechtere Löslichkeit von **PSB 63** in wässrigen Medien und die schlechtere Pharmakokinetik für das Fehlen von beobachtbaren Effekten verantwortlich. Der Durchfluss aus der Symes-Kanüle durch das Herz geht schnell vonstatten, so dass die Zeit für Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen und dem Gewebe knapp ist.

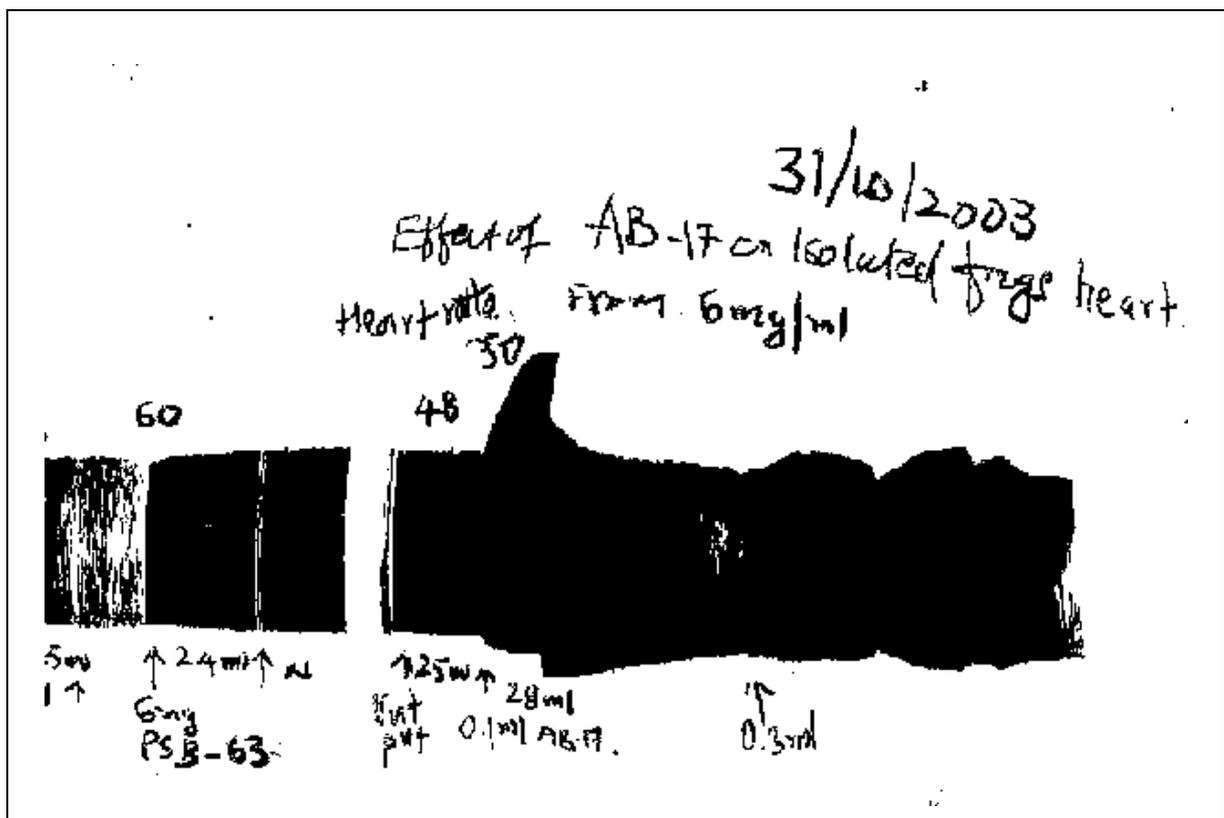


Abb. 108. Positiv-inotroper Effekt von 161 (im Versuch als AB-17) im Vergleich zu Normalwerten

6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Darstellung neuer Adenosinrezeptor-Antagonisten vom Typ der 2-Phenylpurine sowie strukturanaloger 5-Phenyl-oxazolo[5,4-d]pyrimidine und 5-Phenyl-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidine.

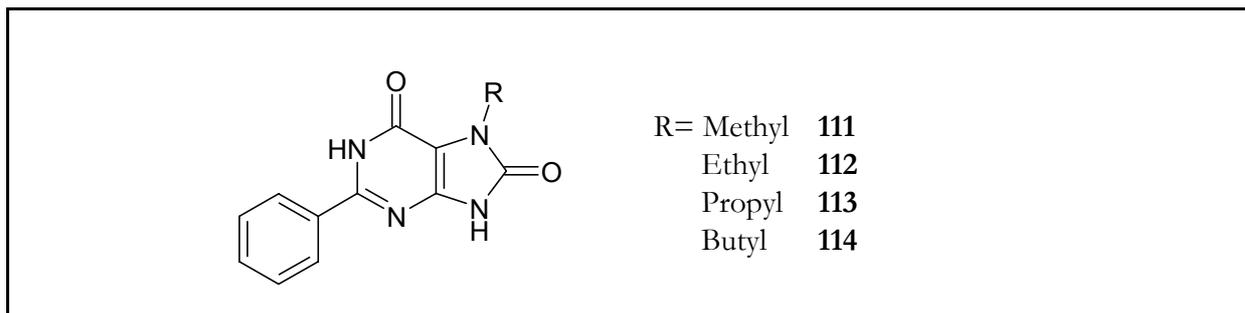


Abb. 109. Dargestellte N7-monosubstituierte 2-Phenylpurin-6,8-dione

Aus der Reihe der 2-Phenylpurin-6,8-dione wurden vier N7-monosubstituierte Vertreter mit den Resten Methyl (**111**), Ethyl (**112**), Propyl (**113**) und Butyl (**114**) dargestellt, von denen zwei (**113** und **114**) hohe Affinitäten an A_1 -Adenosinrezeptoren im nanomolaren Bereich (**113** 72 nM und **114** 50 nM) aufweisen. Die Selektivität für A_1 -Rezeptoren ist bei Verbindung **114** mit einer um den Faktor 6.5 besseren Bindung an A_1 - im Vergleich zu A_3 -Rezeptoren am stärksten ausgeprägt. Verbindung **113** zeigt zusätzlich eine hohe Affinität zum A_{2B} -Rezeptor (Inhibition von 74% bei 1 μ M)

Die Synthese nach Frobenius konnte durch den Einsatz von Aluminiumbromid als Lewissäure verkürzt werden, indem die Etherspaltung an O⁶ und die Entfernung der N9-Benzyl-Schutzgruppe in einem Schritt kombiniert werden konnte.

Aus der Reihe der 2,8-Diphenylpurine wurden drei hochaktive Adenosinrezeptor-Antagonisten mit deutlicher A_1/A_3 -AR-Prävalenz identifiziert. Herauszuheben ist hierbei das 8-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1,7-dihydro-purin-6-on **161**, das am A_1 -Rezeptor eine Affinität von 7 nM und eine A_1/A_3 -AR-Selektivität von 1:16 aufweist. Die Selektivität gegen A_{2A} - bzw. A_{2B} -Rezeptoren beträgt sogar 1:90 und 1:27.

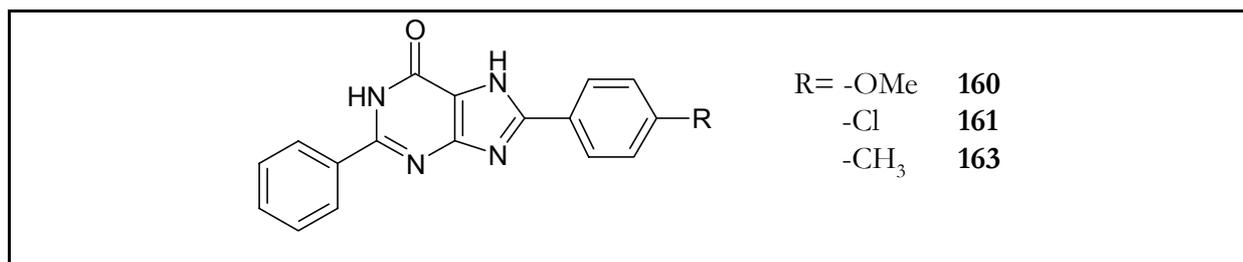


Abb. 110. Am A₁- und A₃-Rezeptor hochaffine 2,8-Diphenylpurin-6-one

Durch die Verwendung von Mangan(III)acetat als Reagenz bei der oxidativen Cyclisierung von Schiff'schen Basen wurde eine Reihe 7-Amino-5-phenyloxazolo[5,4-*d*]pyrimidine dargestellt, ein Substitutionsmuster, das bisher nicht literaturbekannt ist. Die Umsetzung der aus Diaminopyrimidin-4-onen mit Aldehyden hergestellten Imin-Zwischenstufen, die eine bekannte Syntheseroute für Purin-Derivate darstellt, führte erstmalig zu einem Oxazolopyrimidin als Hauptprodukt. In einigen Fällen konnte sowohl das Oxazol-Hauptprodukt wie auch das Purin-Nebenprodukt isoliert und charakterisiert werden.

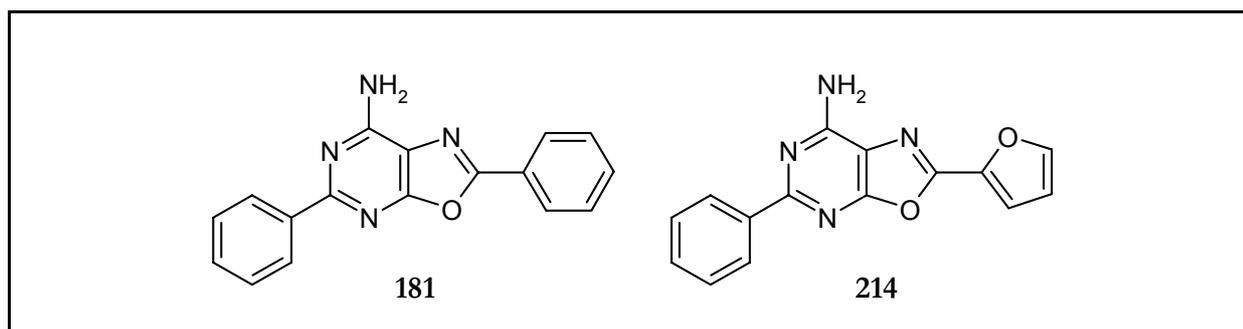


Abb. 111. Neue, hochaffine A₁-/A₃-Rezeptorantagonisten aus der Reihe der Oxazolo[5,4-*d*]pyrimidine

Die neue Syntheseroute führte zu mehreren hochaffinen Verbindungen, die an A₁- und A₃-Rezeptoren besonders affin sind. Hervorzuheben sind hierbei das 2,5-Diphenyloxazolopyrimidin **181** mit einem K_i-Wert am A₁-Rezeptor von 26 nM und am A₃-Rezeptor von 46 nM sowie das 2-Furyl-5-phenyloxazolopyrimidin **214** mit K_i-Werten von 11 nM und 40 nM am A₁- bzw. A₃-Rezeptor. Die systematische Variation der Substituenten erscheint als ein erfolgversprechender Ansatz für die Entwicklung neuer Adenosinrezeptor-Liganden, die nicht von Purinen bzw. Xanthenen abgeleitet sind.

Das Einführen von polaren Harnstoff-Partialstrukturen an die Position N⁷ führte bei den Verbindungen **184** und **185** zu einer deutlichen A₃-Selektivität. Bei dem Phenylharnstoff-Derivat **185** ist die Selektivität für den A₃-Rezeptor besonders ausgeprägt, da die Verbindung an allen

anderen Subtypen nahezu inaktiv ist (4% Inhibition bei 1 μM an A_1 -, 17% bzw. 16% Inhibition bei 10 μM an A_{2A} bzw. A_{2B} -Rezeptoren, 55% Inhibition bei 1 μM am A_3 -Rezeptor).

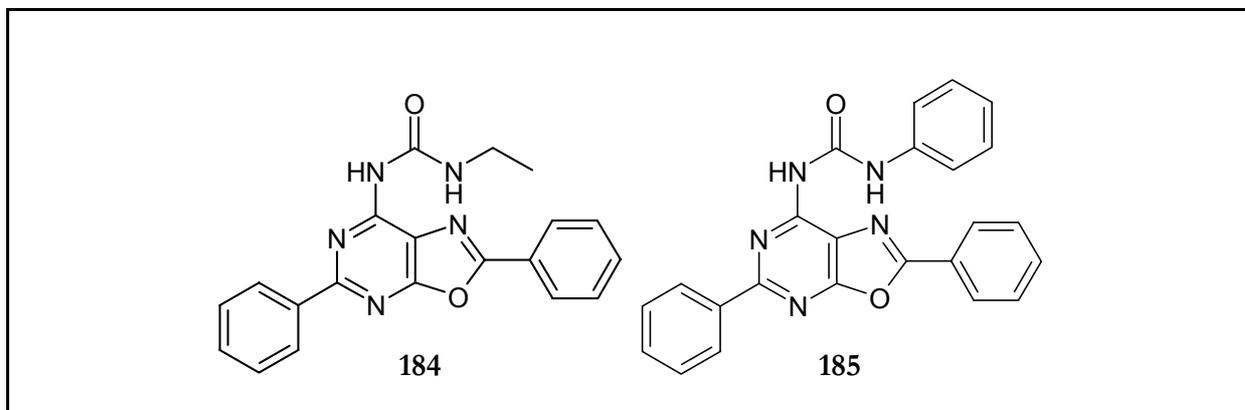


Abb. 112. Neue A_3 -selektive Antagonisten durch Einführen von Harnstoff-Partialstrukturen in die Oxazolo[5,4-*d*]pyrimidine

Im Rahmen der Analyse der neu-synthetisierten Verbindungen war es möglich, Röntgenkristallstrukturen von zwei neuen Verbindungen (**116** und **181**) zu erhalten. Die bisher auf Grund der Reaktivität der 2-Phenylpurine (Entstehung der O^6 -Alkylether bei Alkylierungsreaktionen statt der bei Xanthinen bevorzugten N1-Alkylderivate wegen der sterischen Abschirmung des N1) vermutete Coplanarität des Phenylrests und des Heterocyclus konnte damit bestätigt werden.

Die Testung ausgewählter Verbindungen in Tiermodellen im Rahmen eines Kooperationsprogramms mit der Kakatiya University in Indien zeigte deutlich das pharmakologische Potential der Verbindungen **161** und **216**. **161** zeigte in mehreren Experimenten eine ZNS-dämpfende Wirkung und eine Steigerung der Schlagkraft des Herzens. **161** wirkte ebenfalls ZNS-dämpfend und Hinweise auf eine muskelrelaxierende Wirkung konnten beobachtet werden. Die Untersuchung der genannten Verbindung sowie der im eigenen Arbeitskreis synthetisierten Substanzen **N3-Phenacyluridin** und **PSB-63** in weiteren pharmakologischen Studien, z.B. Testung auf bronchodilatatorische Effekte sowie auf eine tumorhemmende Wirkung an Krebszelllinien wird zur Zeit vom indischen Kooperationspartner fortgeführt.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Anmerkungen zu Material und Methoden

Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und sofern nicht anders beschrieben direkt verwendet. Methanol wurde über Aluminiumspänen getrocknet und anschließend destilliert. THF wurde in einer kleinen Destille über Natrium getrocknet und destilliert. Dichlormethan wurde über Calciumchlorid getrocknet und destilliert

Mono-Propylharnstoff ist bei der Firma Lancaster erhältlich. Wasserfreies Benzamidin-Hydrochlorid wurde von der Firma Acros bezogen. Alle übrigen Chemikalien stammen von den Firmen Sigma Aldrich, Merck, Fluka oder ebenfalls Acros und wurden ohne weitere Reinigung verwendet.

Dünnschichtchromatographie zur Reinheitskontrolle ist auf Kieselgel 60 F254 (Merck) auf Aluminiumfolie durchgeführt worden, säulenchromatographische Trennungen mit Kieselgel 60 (0.063-0.2 mm) der Firma Fluka.

Die Messungen der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie der HMBC- und HSQC-Spektren wurden auf einem Bruker Avance 500 Spektrometer durchgeführt. Routinemäßig wurde zu jedem ^{13}C -Spektrum auch ein DEPT-Experiment durchgeführt. Als interner Standard wurden die Signale der verbleibenden Protonen der deuterierten Lösungsmittel herangezogen.

Die Schmelzpunkte sind mit einem Gallenkamp Melting Point Apparatus bestimmt und unkorrigiert wiedergegeben worden. In einigen Fällen ist ein Büchi 510 Schmelzpunktapparat verwendet worden (mit "*" gekennzeichnet).

Elementaranalysen wurden an einem VarioEL Gerät (Elementar Analysensysteme GmbH) im Pharmazeutischen Institut Endenich von Herrn Passgang durchgeführt.

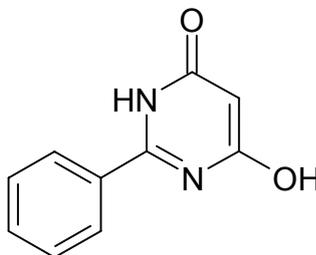
Hochaufgelöste Massenspektren wurden in der Zentralanalytik der Chemischen Institute in Bonn von Herrn Dr. Eckhardt aufgenommen. Die übrigen Massenspektren wurden durch GC/MS-Messungen an einem Finnigan MAT GCQ System (EI, 70 eV) erhalten.

Die röntgenkristallographischen Untersuchungen führten Herr Dr. Euler und Herr Barbier am Mineralogischen Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn durch. Die Röntgenstrukturdaten wurden mittels Vierkreisdiffraktometer AFC-6R der Firma RIGAKU, Japan bestimmt. Die Röntgenstrahlung wurde hierbei von einem Drehanodenröntgengenerator bei einer Betriebsspannung von 50 KV mit 100 mA erzeugt.

Die Radioligand-Bindungsstudien wurden im eigenen Arbeitskreis durch Frau Dr. Dieckmann, Frau Preiß, Frau Hinz und Frau Lacher bestimmt.

7.2 Synthesen

7.2.1 4-Hydroxy-2-phenylpyrimidin-6-on (70)¹⁹⁶



20.0 g (128.0 mmol) Benzamidin-Hydrochlorid (**67**) werden in Natriumethanolat, hergestellt aus 12.0 g Natrium in 300 ml Ethanol, suspendiert und 30 min röhrengelassen. Zu der weißen Suspension werden 26.0 ml (171 mmol) Malonsäurediethylester zugegeben und das Gemisch wird bei 150-160°C unter Reflux für 6.5 h erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und das Produkt durch Zugabe von Eisessig ausgefällt.

Ausbeute (nach Umkristallisieren aus DMF):

17.6 g (73% der Theorie); Lit.: 85%¹⁹⁶

Schmelzpunkt:

> 250°C; Lit.: 326°C (Zers.)¹⁹⁶

$C_{10}H_8N_2O_2$

(188.19 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

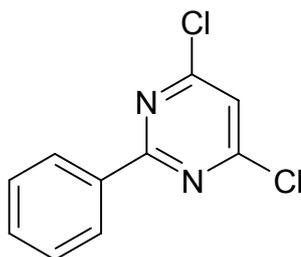
5.36 (s, 1H, C5-H), 7.50 (t, 2H, H_{arom.}), 7.56 (t, 1H, H_{arom.}), 8.08-8.10 (dd, 2H, H_{arom.}), 11.81 (bs, 2H, N1-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

88.2 (C5), 127.6, 128.3, 131.5, 132.2 (C_{arom.}), 157.5 (C2), 167.2 (C4/C6).

Die NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

7.2.2 4,6-Dichlor-2-phenylpyrimidin (71)¹⁹⁶



17.66 g (94 mmol) **70** werden in 24.0 ml (190 mmol) N,N-Dimethylanilin suspendiert und unter Eiskühlung und kräftigem Rühren mit 39 ml (427 mmol) Phosphorylchlorid POCl₃ tropfenweise versetzt, wobei eine sich stetig intensivierende Gelbfärbung auftritt. Das Gemisch wird eine Stunde unter Rückfluss erhitzt und das überschüssige POCl₃ abdestilliert. Der zähe, schwarze Rückstand wird mit Eiswasser hydrolysiert und es wird soviel Ethanol zugegeben, bis das Ethanol/Wasser-Verhältnis 1 : 2 erreicht hat. Das Produkt kann dann mit einem Ethylacetat/Petrolether-Gemisch im Verhältnis 1 : 1 ausgeschüttelt werden, während die dunkle Verunreinigung in der wässrigen Phase zurückbleibt. Bei Bedarf kann aus Ethanol/Wasser umkristallisiert werden.

Ausbeute:

18.2 g (85% der Theorie); Lit.: 77%¹⁹⁶

Schmelzpunkt:

94°C; Lit.: 96°C¹⁹⁶

C₁₀H₈N₂Cl₂

(225.08 g/mol)

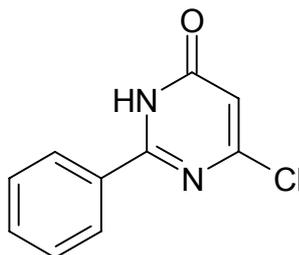
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

7.26 (s, 1H, C5-H), 7.46-7.54 (m, 3H, H_{arom.}), 8.42-8.45 (dd, 2H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

118.7 (C5), 128.6, 128.8, 132.1, 134.8 (C_{arom.}), 161.9 (C4/C6), 165.6 (C2).

Die NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

7.2.3 6-Chlor-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-on (72)¹⁹⁷

5.39 g (24 mmol) **71** werden in 23 ml 10%iger Natriumhydroxidlösung suspendiert und 8 h unter Reflux erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vom Ungelösten abfiltriert und das Filtrat mit Eisessig versetzt, wobei sich das Produkt als Niederschlag abscheidet. Die Fällung wird bei 4°C über Nacht vervollständigt und das Produkt aus 2-Propanol umkristallisiert.

Ausbeute:

3.85 g (78% der Theorie); Lit.: 92%¹⁹⁷

Schmelzpunkt:

227°C; Lit.: 226-227°C¹⁹⁷

C₁₀H₈N₂OCl

(206.63 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

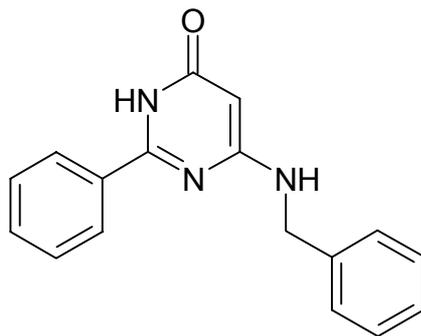
6.50 (s, 1H, C5-H), 7.54 (t, 2H, H_{arom.}), 7.59 (t, 1H, H_{arom.}), 8.20-8.21 (d, 2H, H_{arom.}), 12.60 (bs, 1H, N1-H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

111.6 (C5), 128.3, 129.4, 130.8, 133.2 (C_{arom.}), 157.7 (C6), 160.7 (C2), 164.8 (C4).

Die NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

7.2.4 6-Benzylamino-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-on (78)¹⁹⁸



6.45 g (31 mmol) **72** werden mit 7.6 g (71 mmol) Benzylamin in 30 ml n-Butanol unter Reflux erhitzt. Nach 2 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Nach einigen Stunden Kühlen wird der Feststoff abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute:

7.19 g (83% der Theorie); Lit.: 70%¹⁹⁸

Schmelzpunkt:

235°C (Zers.); Lit.: 231°C¹⁹⁸

$C_{17}H_{15}N_3O$

(277.33 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

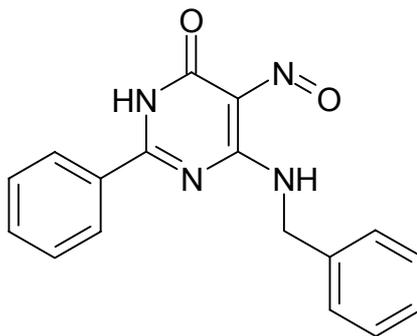
4.43 (bs, 2H, NH-CH₂), 5.06 (s, 1H, C5-H), 7.22-7.37 (m, 5H, H_{arom}, C6-NH), 7.45-7.59 (m, 4H, H_{arom}), 8.08-8.11 (d, 2H, H_{arom}), 11.73 (bs, 1H, N1-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

44.4 (NH-CH₂), 82.9 (C5), 126.5, 126.8, 127.3, 128.1, 128.2, 131.0, 132.8, 139.1 (C_{arom}), 156.5 (C2), 162.5 (C6), 163.7 (C4).

Die NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

7.2.5 6-Benzylamino-5-nitroso-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-on (83)¹²¹



1.19 g (4.3 mmol) **78** werden in 20 ml Eisessig gelöst und 0.33 g (4.8 mmol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser zugegeben. Anschließend wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich aus der blaugrün gefärbten Lösung die türkisfarbene Nitrosoverbindung abscheidet. Der Niederschlag wird abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute:

0.9 g (68% der Theorie); Lit.: 97%¹⁹⁹

Schmelzpunkt:

185 - 187°C (Zers.); Lit.: 192°C (Zers.)¹⁹⁹

$C_{17}H_{14}N_4O_2$

(306.33 g/mol)

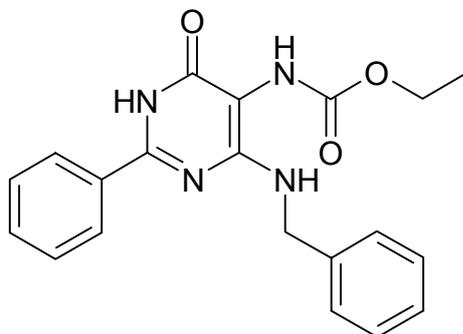
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

4.86 (bs, 2H, NH-CH₂), 7.23-7.38 (m, 5H, H_{arom.}), 7.53-7.60 (t, 2H, H_{arom.}), 7.65-7.70 (t, 1H, H_{arom.}), 8.21 (d, 2H, H_{arom.}), 12.6-12.9 (2x bs, 2H, NH-CH₂, N1-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

43.4 (NH-CH₂), 127.1, 127.5, 128.3, 128.5, 128.6, 130.8, 133.3, 137.3 (C_{arom.}), 142.7 (C5), 156.5 (C2), 162.5 (C6), 163.7 (C4).

7.2.6 N-(6-Benzylamino-1,6-dihydro-4-oxo-2-phenyl-5-pyrimidinyl)- carbaminsäureethylester (102)¹⁹⁹



0.9 g (3.0 mmol) **83** werden in 10 ml Aceton suspendiert und nach Zugabe von 10 ml Wasser unter Erwärmen auf 60-70°C in Lösung gebracht. Man versetzt portionsweise mit festem Natriumdithionit bis die grüne Farbe verschwunden ist und sich eine gelbe Suspension gebildet hat. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und anteilsweise unter kräftigem Rühren in eine Lösung aus 0,5 g Chlorameisensäureethylester in 20 ml Aceton/Wasser 1 : 1 eingetragen, wobei der pH-Wert mit 1M NaOH um den Neutralpunkt gehalten wird. Die Suspension wird noch weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Fällung bei 4°C über Nacht vervollständigt.

Ausbeute:

0.9 g (84% der Theorie bezogen auf **83**); Lit.: 84% (bezogen auf Nitrosovorstufe)¹⁹⁹

Schmelzpunkt:

>250°C; Lit.: > 250°C¹⁹⁹

$C_{20}H_{20}N_4O_3$

(364.41 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

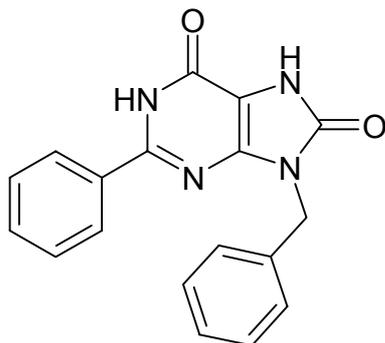
1.22 (bs, 3H, OCH₂CH₃), 4.03 (bs, 2H, OCH₂CH₃), 4.62 (d, 2H, NH-CH₂), 7.16-7.20 (m, 2H, H_{arom}, C4-NH), 7.28 (t, 2H, H_{arom}), 7.35 (d, 2H, H_{arom}), 7.46 (t, 2H, H_{arom}), 7.52 (t, 1H, H_{arom}), 7.80 (bs, 1H, Urethan-NH), 8.02-8.03 (d, 2H, H_{arom}), 12.02 (bs, 1H, N1-H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

14.7 (OCH_2CH_3), 44.0 (NH-CH_2), 60.2 (OCH_2CH_3), 97.0 (C5), 126.5, 127.2, 127.7, 128.2, 128.7, 131.5, 132.7, 141.1 (C_{arom}), 154.4 (C2), 155.6 (Urethan), 158.7 (C6), 160.6 (C4).

Die NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

7.2.7 9-Benzyl-2-phenyl-1*H*-purin-6,8-dion (98)¹⁹⁹



1.06 g (2.9 mmol) **102** werden mit 6 Äquivalenten (720 mg, 18 mmol) Natriumhydrid (als 60%ige Suspension in Paraffin) in absolutem DMF 1.5 h bei 100-110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit wenig Wasser verdünnt und mit Eisessig versetzt. Der Niederschlag wird aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute:

0.45 g (50% der Theorie); Lit.: 46%¹⁹⁹

Schmelzpunkt:

> 250°C; Lit.: 330°C¹⁹⁸

C₁₈H₁₄N₄O₂

(318.34 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

4.98 (s, 2H, N9-CH₂), 7.26 (t, 1H, H_{arom.}), 7.31-7.37 (m, 4H, H_{arom.}), 7.49-7.55 (m, 3H, H_{arom.}), 8.07-8.09 (d, 2H, H_{arom.}), 11.40 (bs, 1H, N7-H) 12.69 (bs, 1H, N1-H).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:¹⁹⁸

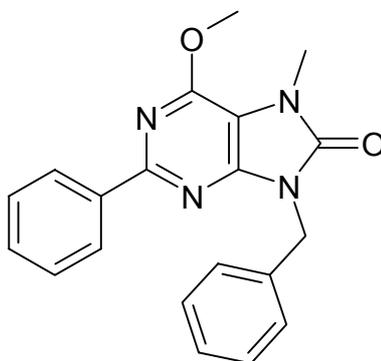
5.35 (OCH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

42.9 (N9-CH₂), 106.6 (C5), 127.7, 127.7, 127.8, 128.8, 128.9, 131.3, 132.4, 137.3 (C_{arom.}), 145.4 (C4), 151.8, 152.5 (C6), 152.6 (C2/C6/C8).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

7.2.8 9-Benzyl-7,9-dihydro-6-methoxy-7-methyl-2-phenyl-8*H*-purin-8-on (115)



0.45 g (1.41 mmol) **98** werden mit 5.6 Äquivalenten (1110 mg, 7,9 mmol) Kaliumcarbonat und 6 Äquivalenten (1.20 g, 8.5 mmol) Methyljodid in 20 ml abs. DMF bei Raumtemperatur gerührt. Nach 6,5 h wird die Reaktion durch Zugabe von 60-70 ml Wasser abgebrochen. Der entstandene weiße Niederschlag wird aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute:

0.293 g (60% der Theorie)

Schmelzpunkt:

163°C

$C_{20}H_{18}N_4O_2$

(346.39 g/mol)

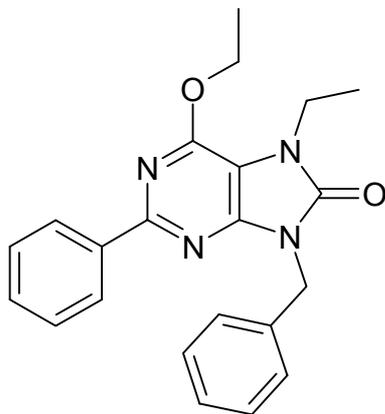
1H -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

3.61 (s, 3H, N7-CH₃), 4.19 (s, 3H, O-CH₃), 5.20 (s, 2H, N9-CH₂), 7.29 (t, 1H, $H_{arom.}$), 7.35 (t, 2H, $H_{arom.}$), 7.47-7.52 (m, 3H, $H_{arom.}$), 7.60 (d, 2H, $H_{arom.}$), 8.46-8.48 (d, 2H, $H_{arom.}$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

29.4 (N7-CH₃), 44.1 (N9-CH₂), 53.6 (O-CH₃), 106.6 (C5), 127.7, 127.9, 128.3, 128.6, 128.8, 129.9, 136.5, 137.6 ($C_{arom.}$), 149.5 (C4), 152.5 (C6), 153.2 (C8), 156.5 (C2).

7.2.9 9-Benzyl-7,9-dihydro-6-ethoxy-7-ethyl-2-phenyl-8*H*-purin-8-on (116)



636 mg (2.0 mmol) **98** werden in 20 ml DMF gelöst und mit 807 mg (2 Äquivalenten, 4.0 mmol) Kaliumcarbonat und 220 mg (2 Äquivalenten, 4.0 mmol) Ethylbromid 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 80 ml Wasser abgebrochen und das ausgefallene Produkt aus Ethanol/Wasser 7:3 umkristallisiert.

Ausbeute:

325 mg (43% der Theorie)

Schmelzpunkt:

144°C

$C_{22}H_{22}N_4O_2$

(374.45 g/mol)

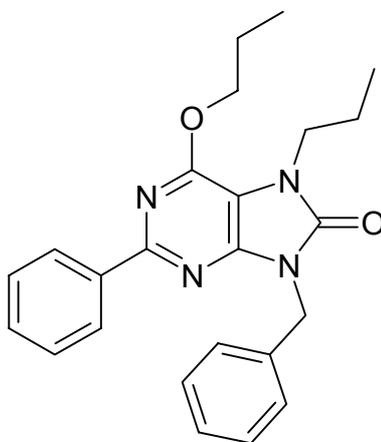
1H -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

1.34 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, N7- CH_2 - $\underline{CH_3}$), 1.47 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, O⁶- CH_2 - $\underline{CH_3}$), 4.05 (q, $J=7.3$ Hz, 2H, N7- $\underline{CH_2}$ - CH_3), 4.65 (q, $J=6.9$ Hz, 2H, O⁶- $\underline{CH_2}$ - CH_3), 5.15 (s, 2H, N9- $\underline{CH_2}$), 7.24 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, $H_{arom.}$), 7.30 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, $H_{arom.}$), 7.40-7.47 (m, 3H, $H_{arom.}$), 7.56 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, $H_{arom.}$), 8.41 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, $H_{arom.}$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

14.6 (N7- CH_2 - $\underline{CH_3}$), 15.4 (O⁶- CH_2 - $\underline{CH_3}$), 37.8 (N7- $\underline{CH_2}$ - CH_3), 44.0 (N9- $\underline{CH_2}$), 62.4 (O⁶- $\underline{CH_2}$ - CH_3), 105.8 (C5), 127.7, 127.8, 128.3, 128.6, 128.8, 129.8, 136.6, 137.8 ($C_{arom.}$), 149.7 (C4), 151.9 (C6), 152.7 (C8), 156.4 (C2).

7.2.10 9-Benzyl-7,9-dihydro-2-phenyl-6-propyloxy-7-propyl-8*H*-purin-8-on
(117)



700 mg (2.0 mmol) **98** werden in 20 ml DMF gelöst und mit 1200 mg (3 Äquivalenten, 6.0 mmol) Kaliumcarbonat und 220 mg (5 Äquivalenten, 10.0 mmol) Propyliodid 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 80 ml Wasser abgebrochen und das ausgefallene Produkt zunächst mit Wasser gewaschen, dann aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute:

590 mg (67% der Theorie)

Schmelzpunkt:

176°C

$C_{24}H_{26}N_4O_2$

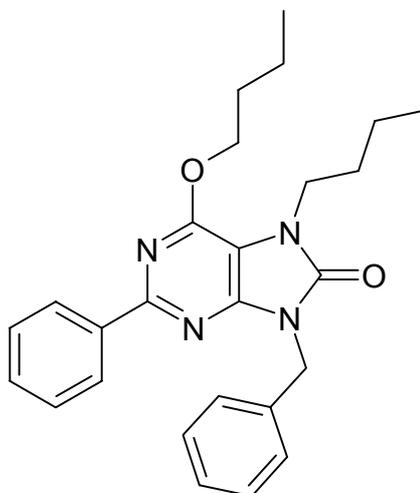
(402.50 g/mol)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

0.93 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, N7- $CH_2-CH_2-CH_3$), 1.07 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, O⁶- $CH_2-CH_2-CH_3$), 1.74 (sx, $J=7.4$ Hz, 2H, N7- $CH_2-CH_2-CH_3$), 1.90 (m, 2H, O⁶- $CH_2-CH_2-CH_3$), 3.95 (m, 2H, N7- $CH_2-CH_2-CH_3$), 4.54 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, O⁶- CH_2-CH_3), 5.16 (s, 2H, N9- CH_2), 7.24 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, $H_{arom.}$), 7.30 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, $H_{arom.}$), 7.40-7.47 (m, 3H, $H_{arom.}$), 7.55 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, $H_{arom.}$), 8.41 (dd, $^3J=8.2$ Hz, $^4J=1.6$ Hz, 2H, $H_{arom.}$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

10.7 (N7-CH₂-CH₂-CH₃), 11.0 (O⁶-CH₂-CH₂-CH₃), 22.4 (N7-CH₂-CH₂-CH₃), 23.4 (O⁶-CH₂-CH₂-CH₃), 44.0, 44.4 (N9-CH₂, N7-CH₂-CH₂-CH₃), 68.1 (O⁶-CH₂-CH₂-CH₃), 106.1 (C5), 127.7, 127.8, 128.3, 128.6, 128.8, 129.8, 136.6, 137.8 (C_{arom.}), 149.7 (C4), 152.1 (C6), 153.0 (C8), 156.4 (C2).

7.2.11 9-Benzyl-7,9-dihydro-6-butoxy-7-butyl-2-phenyl-8*H*-purin-8-on (118)

930 mg (2,9 mmol) AB 7 werden in 30 ml DMF gelöst und mit 807 mg (2 Äquivalenten, 5.8 mmol) Kaliumcarbonat und 1,1 g (2 Äquivalenten, 4.0 mmol) Butyliodid 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 70 ml Wasser versetzt und mit Dichlormethan mehrfach ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden eingengt und säulenchromatographisch gereinigt.

Als Nebenprodukt wird das 9-Benzyl-7-butyl-2-phenylpurin-6,8-dion (**122**) isoliert.

Ausbeute:

626 mg (50% der Theorie)

Schmelzpunkt:

86-87°C

$C_{26}H_{30}N_4O_2$

(430.55 g/mol)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

0.93 (t, 3H, N7- $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 0.99 (t, 3H, O⁶- $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 1.38 (sx, 2H, N7- $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 1.51 (sx, 2H, O⁶- $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 1.73 (q, 2H, N7- $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 1.82 (q, 2H, O⁶- $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 3.97 (t, 2H, N7- $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 4.59 (t, 2H, O⁶- $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 5.15 (s, 2H, N9- CH_2), 7.24 (t, 1H, H_{arom.}), 7.30 (t, 2H, H_{arom.}), 7.40-7.47 (m, 3H, H_{arom.}), 7.55 (d, 2H, H_{arom.}), 8.40 (d, 2H, H_{arom.}).

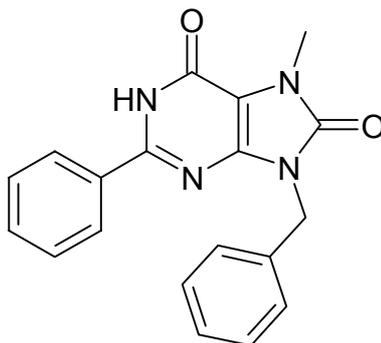
^{13}C -NMR (CDCl_3) δ [ppm]:

13.7 (N7- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 13.8 (O^6 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 19.2 (N7- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 19.8 (O^6 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 30.8 (N7- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 31.9 (O^6 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 42.5 (N7- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 44.1 (N9- CH_2), 65.9 (O^6 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 106.1 (C5), 127.7, 127.8, 128.3, 128.8, 129.8, 136.6, 137.8 (C_{arom}), 149.7 (C4), 152.1 (C6), 153.0 (C8), 156.4 (C2).

Nebenprodukt (**122**):

^1H -NMR (DMSO-d_6) δ [ppm]:

0.88 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, N7- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 1.27 (sx, $J=7.6$ Hz, 2H, N7- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 1.69 (qi, $J=7.2$ Hz, 2H, N7- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 3.96 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, N7- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 5.03 (s, 2H, N9- CH_2 -Ph), 7.26 (t, 1H, H_{arom}), 7.31-7.37 (m, 4H, H_{arom}), 7.49-7.54 (m, 3H, H_{arom}), 8.07 (d, 2H, H_{arom}), 12.69 (bs, 1H, N1-H).

7.2.12 9-Benzyl-7,9-dihydro-7-methyl-2-phenyl-1*H*-purin-6,8-dion (119)

0.260 g (0.75 mmol) **115** werden in 5 ml Eisessig gelöst, mit 6 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt und 3h bei 90 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit wenig Wasser verdünnt, der pH-Wert der Lösung mit 2M NaOH auf schwach sauer eingestellt und die erhaltenen Niederschläge werden (evtl. nach Kühlung) aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute:

151 mg (60% der Theorie); Lit.: 91% (durch Hydrolyse des O⁶-Benzylethers)¹⁹⁹

Schmelzpunkt:

> 250°C – Lit.: > 250°C¹⁹⁹

C₁₉H₁₆N₄O₂

(332.37 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

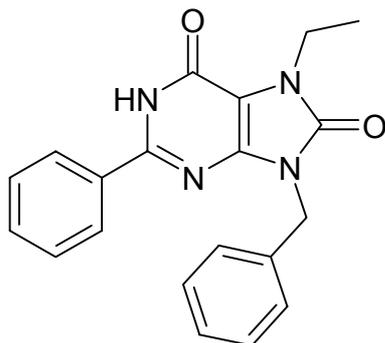
3.50 (s, 3H, N7-CH₃), 5.01 (s, 2H, N9-CH₂), 7.24 (t, 1H, H_{arom.}), 7.32 (t, 2H, H_{arom.}), 7.37 (d, 2H, H_{arom.}), 7.47-7.53 (m, 3H, H_{arom.}), 8.09-8.11 (d, 2H, H_{arom.}), 12.67 (bs, 1H, N1-H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

28.7 (N7-CH₃), 43.2 (N9-CH₂), 107.0 (C5), 127.6, 127.8, 128.68, 128.73, 131.1, 137.1 (C_{arom.}), 144.5 (C4), 151.7, 152.1, 153.1 (C2/C6/C8).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

7.2.13 9-Benzyl-7,9-dihydro-7-ethyl-2-phenyl-1*H*-purin-6,8-dion (120)



150 mg **116** (0.4 mmol) werden mit 90%iger Ameisensäure (20 ml) versetzt und über Nacht unter Reflux erhitzt. Das Produkt wird nach dem Abkühlen mit dem doppelten Volumen Wasser ausgefällt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute:

52 mg (46% der Theorie); Lit.: 96% (durch Hydrolyse des O⁶-Benzylethers)¹⁹⁹

Schmelzpunkt:

298°C*; Lit.: > 250°C¹⁹⁹

C₂₀H₁₈N₄O₂

(346.39 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

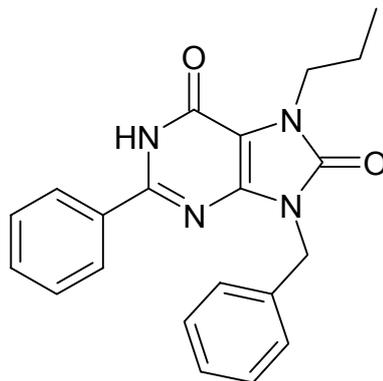
1.27 (t, 3H, N7-CH₂-CH₃), 3.99 (q, 2H, N7-CH₂-CH₃), 5.03 (s, 2H, N9-CH₂-Ph), 7.26 (t, 1H, H_{arom.}), 7.33-7.37 (m, 4H, H_{arom.}), 7.50-7.55 (m, 3H, H_{arom.}), 8.22 (dd, 2H, H_{arom.}), 12.75 (bs, 1H, N1-H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

15.5 (N7-CH₂-CH₃), 36.9 (N7-CH₂-CH₃), 43.2 (N9-CH₂-Ph), 106.4 (C5), 127.6, 127.7, 127.8, 128.7, 128.8, 131.4, 137.1 (C_{arom.}) 144.0 (C4), 151.5, 152.1, 152.8 (C2, C6, C8).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

7.2.14 9-Benzyl-7,9-dihydro-2-phenyl-7-propyl-1*H*-purin-6,8-dion (121)



580 mg **117** (0.4 mmol) wird mit 90%iger Ameisensäure (40 ml) versetzt und über Nacht unter Reflux erhitzt. Das Produkt wird nach dem Abkühlen mit dem doppelten Wasser ausgefällt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute:

163 mg (46% der Theorie); Lit.: 95% (durch Hydrolyse des O⁶-Benzylethers)¹⁹⁹

Schmelzpunkt::

> 250°C; Lit.: > 250°C¹⁹⁹

C₂₁H₂₀N₄O₂

(360.42 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

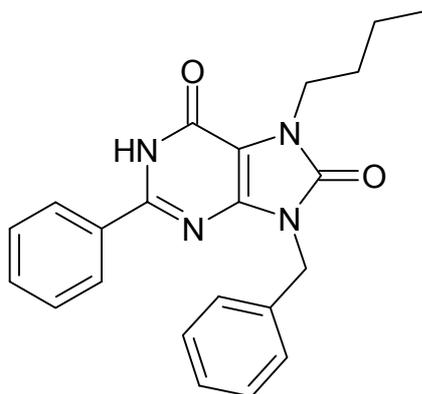
0.84 (t, J=7.3 Hz, 3H, N7- CH₂-CH₂-CH₃), 1.71 (sx, J=7.3 Hz, 2H, N7- CH₂-CH₂-CH₃), 3.92 (t, J=7.3 Hz, 2H, N7-CH₂-CH₂-CH₃), 5.02 (s, 2H, N9-CH₂-Ph), 7.25 (t, 1H, H_{arom.}), 7.30-7.36 (m, 4H, H_{arom.}), 7.47-7.52 (m, 3H, H_{arom.}), 8.09 (dd, 2H, H_{arom.}), 12.70 (bs, 1H, N1-H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

10.9 (N7- CH₂-CH₂-CH₃), 23.0 (N7-CH₂-CH₂-CH₃), 43.0, 43.1 (N7-CH₂-CH₃/ N9-CH₂-Ph), 106.6 (C5), 127.6, 127.7, 128.6, 128.7, 130.5, 137.4 (C_{arom.}) 144.8 (C4), 151.9, 152.6, 153.5 (C2, C6, C8).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

7.2.15 9-Benzyl-7-butyl-7,9-dihydro-2-phenyl-1*H*-purin-6,8-dion (122)



580 mg **118** (0.4 mmol) wird mit 90%iger Ameisensäure (40 ml) versetzt und über Nacht unter Reflux erhitzt. Das Produkt wird nach dem Abkühlen mit dem doppelten Wasser ausgefällt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute:

45 mg (38% der Theorie); Lit.: 96% (durch Hydrolyse des O⁶-Benzylethers)¹⁹⁹

Schmelzpunkt::

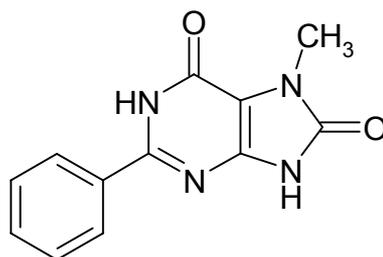
> 250°C; Lit.: > 250°C¹⁹⁹

C₂₂H₂₂N₄O₂

(374.45 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

0.88 (t, J=7.4 Hz, 3H, N7- CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.27 (sx, J=7.4 Hz, 2H, N7-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃),
 1.69 (qi, J=7.3 Hz, 2H, N7-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 3.96 (t, J=7.3 Hz, 2H, N7-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃),
 5.03 (s, 2H, N9-CH₂-Ph), 7.26 (t, 1H, H_{arom.}), 7.31-7.36 (m, 4H, H_{arom.}), 7.49-7.55 (m, 3H, H_{arom.}),
 8.08 (d, 2H, H_{arom.}), 12.70 (bs, 1H, N1-H).

7.2.16 7,9-Dihydro-7-methyl-2-phenyl-1*H*-purin-6,8-dion (111)

80.8 mg (0.24 mmol) **119** werden nach Agostini et al.²⁰⁰ in 18 ml Toluol in der Wärme gelöst, mit 170 mg Aluminiumchlorid versetzt und 8h bei 70°C erhitzt. Es werden weitere 170 mg Aluminiumchlorid zugegeben und die Temperatur für weitere 36 h bei 70°C gehalten. Die abgekühlte Lösung wird mit 10 ml 1M Natronlauge versetzt und 2h gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit je 10 ml Ethylacetat ausgeschüttelt, wobei die organische Phase verworfen wird. Anschließend wird mit konz. Essigsäure versetzt und der erhaltene Niederschlag in wenig heißem DMF gelöst. Es erfolgt die Zugabe von etwas Wasser bis sich ein feiner Niederschlag bildet; die Fällung wird durch Kühlung vervollständigt und das Produkt abfiltriert.

Ausbeute:

21.9 mg (45% der Theorie)

Schmelzpunkt:

> 300°C*

$C_{12}H_{10}N_4O_2$

(242.24 g/mol)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

3.43 (s, 3H, N7-CH₃), 7.48-7.55 (m, 3H, $H_{arom.}$), 8.02 (d, 2H, $H_{arom.}$), 11.69 (bs, 1H, N9-H), 12.62 (bs, 1H, N1-H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

28.42 (N7-CH₃), 108.24 (C5), 127.73, 128.73, 130.86, 133.78 ($C_{arom.}$), 145.42 (C4), 153.16, 153.26, 153.32 (C2/C6/C8).

1H -NMR (DMSO- d_6 +NaOD) δ [ppm]:

3.38 (s, 3H, N7-CH₃), 7.22 (t, 1H, $H_{arom.}$), 7.28 (t, 2H, $H_{arom.}$), 8.08 (d, 2H, $H_{arom.}$).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 +NaOD) δ [ppm]:

29.22 (N7-CH₃), 111.27 (C5), 127.96, 128.13, 128.45, 141.67 (C_{arom.}), 155.72 (C4), 159.47, 161.32, 164.55 (C2/C6/C8).

MS (EI)

$m/z = 242$ $\text{M}^{+\bullet}$ (100)

$m/z = 213$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{NH}]^{+\bullet}$ (20)

$m/z = 200$ $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4 - \text{CO}]^{+\bullet}$ (3)

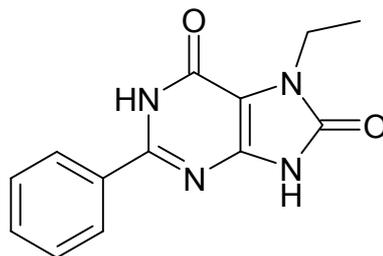
$m/z = 187$ (10)

$m/z = 104$ $[\text{Ph}-\text{CNH}]^+$ (32)

Berechnete Masse : 242.2391 g/mol

HR-MS (EI) (m/z) : 242.0805

Berechnete Summenformel : $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$

7.2.17 7-Ethyl-7,9-dihydro-2-phenyl-1*H*-purin-6,8-dion (112)

89 mg **120** (0.26 mmol) werden in Toluol in der Hitze gelöst und mit ca. 170 mg (0.65 mmol) AlBr_3 versetzt, wobei eine Verfärbung der Lösung von farblos über gelb nach braun auftritt. Es wird auf 70°C erhitzt und die Temperatur für 24 h gehalten. Nach dem Abkühlen wird mit 10 ml 1M Natronlauge versetzt und für 1 h bei Raumtemperatur rührgelassen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Ethylacetat ausgeschüttelt; die organischen Phasen werden verworfen und das Produkt aus der wässrigen Phase mit Eisessig ausgefällt. Die Reinigung erfolgt durch Lösen der Substanz in wenig heißem DMF und Zugabe von etwas Wasser bis sich ein feiner Niederschlag bildet; die Fällung wird durch Kühlung vervollständigt und das Produkt abfiltriert.

Ausbeute:

27 mg (40% der Theorie)

Schmelzpunkt::

> 250°C

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$

(256.27 g/mol)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ [ppm]:

1.23 (tr, 3H, N7- CH_2 -CH₃), 3.91 (qa, 2H, N7-CH₂-CH₃), 7.48-7.55 (m, 3H, H_{arom}), 8.02 (dd, 2H, H_{arom}), 11.71 (bs, 1H, N9-H), 12.64 (bs, 1H, N1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ [ppm]:

15.5 (N7- CH_2 -CH₃), 36.3 (N7-CH₂-CH₃), 107.2 (C5), 127.6, 128.8, 131.2 (C_{arom}) 144.9 (C4), 152.10, 152.12, 152.6 (C2, C6, C8).

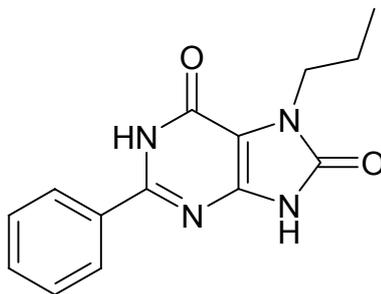
MS (EI)

$m/z = 256$	$M^{+\bullet}$ (100)
$m/z = 241$	$[M-CH_3]^+$ (36)
$m/z = 228$	$[M-C_2H_4]^{+\bullet}$ (38)
$m/z = 213$	$[M-CH_3-CO]^+$ (4)
$m/z = 200$	$[M-C_2H_4-CO]^{+\bullet}$ (2)
$m/z = 104$	$[Ph-CNH]^+$ (12)

Berechnete Masse : 256.2662 g/mol

HR-MS (EI) (m/z) : 256.0963

Berechnete Summenformel : $C_{13}H_{12}N_4O_2$

7.2.18 7,9-Dihydro-2-phenyl-7-propyl-1*H*-purin-6,8-dion (113)¹⁹⁹

152 mg (0.56 mmol) **121** werden in 30 ml Toluol in der Hitze gelöst und mit 280 mg AlCl₃ versetzt. Es wird auf 70°C erhitzt und nach 12 h werden weitere 280 mg AlCl₃ zugegeben. Die Temperatur wird für 24 h bei 70°C gehalten. Nach dem Abkühlen wird mit 10 ml 1M Natronlauge versetzt und für 1 h bei Raumtemperatur röhrengelassen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Ethylacetat ausgeschüttelt; die organischen Phasen werden verworfen und das Produkt aus der wässrigen Phase mit Eisessig (12 ml) ausgefällt. Die Umkristallisation erfolgt aus Essigsäure/Wasser (8:2).

Ausbeute:

50 mg (44% der Theorie); Lit.: 51%¹⁹⁹

Schmelzpunkt :

> 250°C Lit.: > 250°C¹⁹⁹

C₁₄H₁₄N₄O₂

(270.29 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

0.85 (tr, 3H, N7-CH₂-CH₂-CH₃), 1.69 (sx, 2H, N7-CH₂-CH₂-CH₃), 3.84 (m, 2H, N7-CH₂-CH₂-CH₃), 7.47-7.55 (m, 3H, H_{arom.}), 8.03 (dd, 2H, H_{arom.}), 11.1 - 12.9 (bs, 2H, N1-H / N9-H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

10.9 (N7-CH₂-CH₂-CH₃), 23.0 (N7-CH₂-CH₂-CH₃), 42.7 (N7-CH₂-CH₂-CH₃), 107.5 (C5), 127.6, 128.7, 131.0, 133.0 (C_{arom.}), 145.0 (C4), 152.5, 152.6, 152.9 (C2, C6, C8).

Die NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

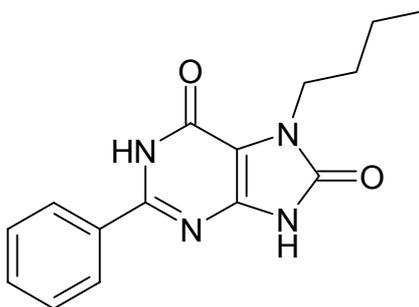
MS (EI)

$m/z = 270$	$M^{+\bullet}$ (92)
$m/z = 255$	$[M-CH_3]^+$ (4)
$m/z = 241$	$[M-C_2H_5]^+$ (44)
$m/z = 228$	$[M-C_3H_6]^{+\bullet}$ (100)
$m/z = 200$	$[M-C_3H_6-CO]^{+\bullet}$ (2)
$m/z = 104$	$[Ph-CNH]^+$ (24)

Berechnete Masse : 270.2933 g/mol

HR-MS (EI) (m/z) : 270.1125

Berechnete Summenformel : $C_{14}H_{14}N_4O_2$

7.2.19 7-Butyl-7,9-dihydro-2-phenyl-1*H*-purin-6,8-dion (114)

100.4 mg **118** (0.23 mmol) werden mit ca. 300 mg (1.15 mmol) AlBr_3 in 20 ml Toluol bei 60 °C 12 h gerührt. Unter Eiskühlung werden 30 ml Wasser und 20 ml 1M Natronlauge zugesetzt und es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird dreimal mit je 15 ml Ethylacetat ausgeschüttelt und die leuchtend rote organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wird neutralisiert und eingengt, der Rückstand aus DMF/Ethanol 1:10 umkristallisiert.

Ausbeute:

25 mg (38% der Theorie)

Schmelzpunkt :

> 250°C

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$

(284.32 g/mol)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ [ppm]:

0.88 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, N7- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.28 (sx, $J=7.3$ Hz, 2H, N7- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.66 (qi, $J=7.3$ Hz, 2H, N7- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 3.88 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, N7- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 7.47-7.54 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.00-8.02 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 11.67 (bs, 1H, N9-H), 12.57 (bs, 1H, N1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ [ppm]:

13.7 (N7- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 19.3 (N7- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 31.8 (N7- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 40.9 (N7- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 107.4 (C5), 127.6, 128.8, 131.2, 132.4 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.9 (C4), 152.1, 152.4, 152.7 (C2, C6, C8).

MS (EI):

$m/z = 284$ M^+

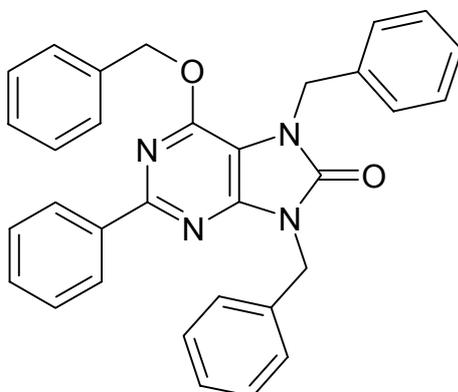
$m/z = 267$	$[M-OH]^+$
$m/z = 255$	$[M-C_2H_5]^+$
$m/z = 241$	$[M-C_3H_7]^+$
$m/z = 228$	$[M-C_4H_8]^{+\bullet}$
$m/z = 213$	$[M-C_3H_7-CO]^+$
$m/z = 200$	$[M-C_4H_8-CO]^{+\bullet}$
$m/z = 104$	$[Ph-CNH]^+$

Berechnete Masse : 284.3204 g/mol

HR-MS (EI) (m/z) : 284.1278

Berechnete Summenformel : $C_{15}H_{16}N_4O_2$

7.2.20 7,9-Dibenzyl-6-benzyloxy-2-phenyl-7,9-dihydro-purin-8-on (104)



337 mg (1.2 mmol) **101** werden in wenig DMF gelöst und 257 mg (1.8 mmol) K_2CO_3 und 180 μ l (1.0 mmol) Benzylbromid werden zugegeben. Nach 3.5-stündigem Rühren werden weitere 100 μ l (0.5 mmol) Benzylbromid zugefügt und die Reaktion für weitere 9 h fortgesetzt. Die Lösung wird mit viel Wasser (ca. 25 ml) versetzt und der entstandene weiße Niederschlag säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute:

350 mg (57% der Theorie); Lit.: 67% (durch Benzylierung von **42**)¹⁹⁹

Schmelzpunkt :

140°C; Lit.: 145-146°C¹⁹⁹

Elementaranalyse :

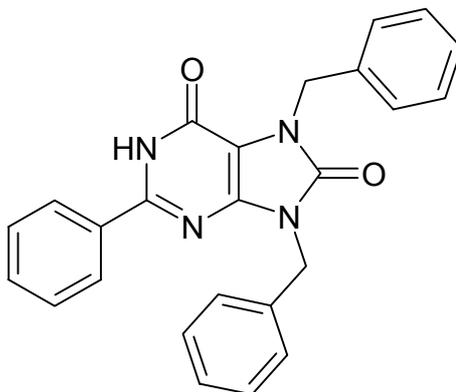
$C_{32}H_{26}N_4O_2$	Ber.:	C 77.09 %	H 5.26 %	N 11.24 %
(498.59 g/mol)	Gef.:	C 76.30 %	H 5.19 %	N 11.10 %

1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

5.11 (s, 2H, Ph- \underline{CH}_2 N7), 5.13 (s, 2H, Ph- \underline{CH}_2 N9), 5.59 (s, 2H, Ph- \underline{CH}_2 O), 7.18 (dd, 2H, $H_{arom.}$), 7.25-7.35 (m, 11H, $H_{arom.}$), 7.41 (d, 2H, $H_{arom.}$), 7.45-7.49 (m, 3H, $H_{arom.}$), 8.32 (dd, 2H, $H_{arom.}$).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

43.6 (N7-CH₂), 45.7 (N9-CH₂), 67.8 (O⁶-CH₂), 105.9 (C5), 127.2, 127.5, 127.6, 127.77, 127.8, 128.1, 128.2, 128.5, 128.67, 128.69, 128.8, 130.3, 136.4, 136.7, 137.0, 137.5 (C_{arom.}), 149.9 (C4), 151.3 (C6), 152.7 (C8), 155.8 (C2).

7.2.21 7,9-Dibenzyl-7,9-dihydro-2-phenyl-1*H*-purin-6,8-dion (123)

170 mg (0,3 mmol) **104** werden unter Reflux in 97%iger Ameisensäure 12 h erhitzt. Das Produkt wird nach dem Abkühlen mit Wasser (20 ml) ausgefällt und aus ca. 25 ml Ethanol/Wasser (1:1) umkristallisiert.

Ausbeute:

115 mg (83% der Theorie); Lit.: 62% (aus Essigsäure nach Etherspaltung mit konz. Salzsäure)¹⁹⁹

Schmelzpunkt :

> 250°C Lit.:> 250°C¹⁹⁹

Elementaranalyse :

$C_{25}H_{20}N_4O_2$	Ber.:	C 73.51 %	H 4.94 %	N 13.72 %
(408.46 g/mol)	Gef.:	C 73.24 %	H 4.95 %	N 13.66 %

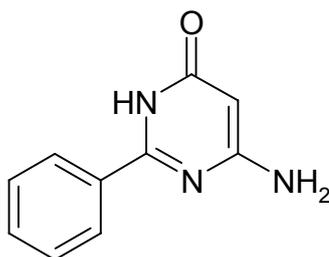
¹H-NMR (DMSO-*d*₆+NaOD+D₂O) δ [ppm]:

4.95 (s, 2H, Ph-CH₂N7), 5.17 (s, 2H, Ph-CH₂N9), 7.17-7.35 (m, 13H, H_{arom.}), 8.12-8.14 (dd, 2H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆+NaOD+D₂O) δ [ppm]:

43.5 (N7CH₂), 45.4 (N9CH₂), 107.2 (C5), 128.15, 128.18, 128.40, 128.41, 128.7, 128.9, 129.3, 129.4, 129.7, 138.5, 139.5, 140.2 (C_{arom.}), 147.3 (C4), 153.4 (C8), 158.5 (C6), 162.1 (C2).

7.2.22 6-Amino-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-on (64)



8.0 g (51 mmol) Benzamidin-Hydrochlorid werden analog zu Bergmann²⁰¹ in Natriummethanolat, hergestellt aus 6,8 g Natrium in 100 ml Methanol, suspendiert und 30 min. gerührt. Anschließend werden 5.5 ml (1 eq) Cyanessigsäureethylester zugetropft und 3.5 h unter Reflux erhitzt. Das überschüssige Lösungsmittel wird abdestilliert und der zähe Rückstand in ca. 200 ml Wasser aufgenommen. Das Produkt wird mit ca. 100 ml Eisessig ausgefällt und nach mehreren Stunden Kühlen abfiltriert.

Ausbeute :

8.26 g (85 % der Theorie); Lit.: 70 % (nach Umkristallisieren aus verd. Essigsäure)²⁰¹

Schmelzpunkt :

>250°C Lit.: 264-265°C²⁰¹; 252°C¹²²

Elementaranalyse :

$C_{10}H_9N_3O$	Ber.:	C 64.16 %	H 4.85 %	N 22.45 %
(187.20 g/mol)	Gef.:	C 64.15 %	H 4.84 %	N 22.38 %

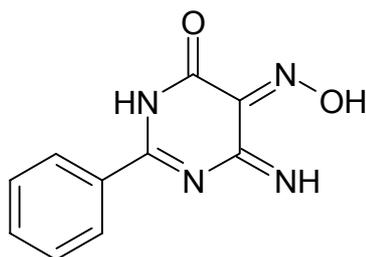
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

5.10 (s, 1H, C5), 6.46 (s, 2H, NH₂), 7.45-7.49 (t, 2H, H_{arom.}), 7.50-7.54 (t, 1H, H_{arom.}), 8.06 (d, 2H, H_{arom.}), 11.74 (bs, 1H, N3-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

84.0 (C5), 127.7, 128.5, 131.3, 133.5 (H_{arom.}), 157.5 (C2), 164.3, 164.6 (C4, C6).

Die NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

7.2.23 6-Amino-5-nitroso-2-phenyl-3H-pyrimidin-4-on (82)¹²²**Variante A**

4.20 (22 mmol) 4-Amino-2-phenyl-1H-pyrimidin-6-on (**64**) werden in 10 ml 1M Natronlauge gelöst und 1.20 g (1.1 eq) Natriumnitrit zugegeben. Unter stetigem Rühren wird bis zur schwach sauren Reaktion 1M Schwefelsäure zugetropft und nach erfolgter Zugabe 1 h weitergerührt. Das Rohprodukt wird abfiltriert und zur Reinigung in ca. 60 ml Ethanol gerührt, filtriert und getrocknet.

Ausbeute:

3.80 g (80% der Theorie); Lit.: 81% (nach Umkristallisieren aus verd. Essigsäure)²⁰¹

Schmelzpunkt :

259°C (Zers.); Lit.: 255°C (nach Umkristallisieren aus verd. Essigsäure)²⁰¹

Variante B

1.5 g **64** (8.7 mmol) werden nach Melguizo et al.²⁰² in 10 ml DMSO gelöst und 1.22 g (1.2 eq) Isoamylnitrit (IAN) zugegeben. Die gelbe Lösung wird 48h bei Raumtemperatur gerührt und verfärbt sich im Reaktionsverlauf dunkelgrün. Das Produkt wird durch Zugabe von ca. 70 ml Wasser ausgefällt und getrocknet.

Ausbeute : 1.47 g (84% der Theorie)

Schmelzpunkt :

257°C (Zers.); Lit.: 255°C (nach Umkristallisieren aus verd. Essigsäure)²⁰¹

Variante C

18.38 g (110 mmol) Benzamidin-Hydrochlorid werden analog zu Wooldridge¹¹¹ in Natriummethanolat (aus 12.8 g Natrium in 140 ml Methanol) suspendiert und 30 min. gerührt. 16.6 g 2-Hydroxyiminocyanessigsäureethylester werden in 30 ml Methanol gelöst hinzugefügt

und der Ansatz 5h unter Reflux erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml Wasser versetzt und mit verd. Salzsäure auf pH 6 eingestellt. Das ausgefallene Nitrosopyrimidin wird abfiltriert und aus ca. 120 ml verd. Essigsäure umkristallisiert.

Ausbeute:

19.94 g (83% der Theorie)

Schmelzpunkt:

259°C (Zers)*; Lit.: 255°C (nach Umkristallisieren aus verd. Essigsäure)²⁰¹

$C_{10}H_8N_4O_2$

(216.20 g/mol)

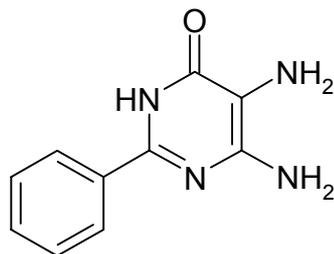
1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

7.56 (t, 2H, H_{arom}), 7.67 (t, 1H, H_{arom}), 8.16 (dd, 2H, H_{arom}), 9.16 (bs, 1H, NO-H), 11.21 (bs, 1H, =N-H), 12.68 (bs, 1H, N3-H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

128.8, 128.9, 131.5, 133.2 (C_{arom}), 143.9 (C5), 148.0 (C6), 161.6, 163.0 (C2, C4).

Die NMR-Daten der durch Variante A, B und C erhaltenen Produkte stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

7.2.24 5,6-Diamino-2-phenyl-3H-pyrimidin-6-on (88)²⁰¹

1.32 g (6.1 mmol) 4-Amino-5-nitroso-2-phenyl-1H-pyrimidin-6-on (**82**) werden in einem Gemisch aus 10 ml Wasser und 40 ml Aceton in der Wärme gelöst. Es wird festes Natriumdithionit zugegeben bis die Grünfärbung der Lösung vollständig verschwunden ist. (ca. 4.5 g) Anschließend wird bis zur beginnenden Kristallisation eingengt und der Niederschlag nach mehreren Stunden Kühlen abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute:

0.765 g (62% der Theorie); Lit.: 58% (nach Umkristallisieren aus Wasser)²⁰¹

Schmelzpunkt:

239-241°C; Lit.: 228-230°C²⁰¹, 237-238°C¹⁹⁹

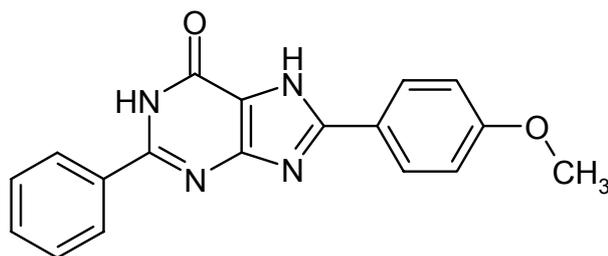
C₁₀H₁₀N₄O

(202.22 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

7.62 (t, 2H, H_{arom.}), 7.74 (t, 1H, H_{arom.}), 7.84 (d, 2H, H_{arom.}), 9.34 (bs, 2H, NH₂), 10.17 (bs, 2H, NH₂), 13.44 (bs, 1H, N3-H).

7.2.25 8-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1,7-dihydropurin-6-on (160)



1.0 g (5 mmol) 4,5-Diamino-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-6-on (**88**) werden mit 2.0 g (3 eq) *p*-Methoxybenzaldehyd in 50 ml Ethanol 5h unter Rückfluss gekocht, nach dem Abkühlen filtriert und der Rückstand mit Petrolether oder *n*-Hexan gewaschen. Das getrocknete Benzyliden-Rohprodukt wird unter Eiskühlung mit 50 ml Thionylchlorid versetzt, unter Rückfluss 90 Minuten erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Thionylchlorid wird abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser versetzt. Der so gewonnene Niederschlag wird mehrfach mit DMF/Wasser umgefällt.

Ausbeute:

70 mg (4.4% der Theorie bezogen auf das Diamin **88**)

Schmelzpunkt :

331°C*

Elementaranalyse :

$C_{18}H_{14}N_4O_2 \cdot 2 H_2O$	Ber.:	C 61.01 %	H 5.12 %	N 15.81 %
(318.34 g/mol)	Gef.:	C 61.76 %	H 4.93 %	N 16.00 %

1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

3.85 (s, 3H, O-CH₃), 7.10 (d, 2H, H_{arom.}), 7.53-7.57 (m, 3H, H_{arom.}), 8.12-8.14 (m, 4H, H_{arom.}), 12.41 (bs, 1H, N1-H), 13.57 (bs, 1H, N7-H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

56.3 (O-CH₃), 115.3 (C_{arom.}), 119.6 (C5), 122.0, 128.5, 129.0, 129.5, 132.0, 133.5 (C_{arom.}), 150.6 (C4), 153.7, 154.5 (C2, C8), 156.5 (C6), 161.9 (C_{arom.}-O-CH₃).

MS (EI):

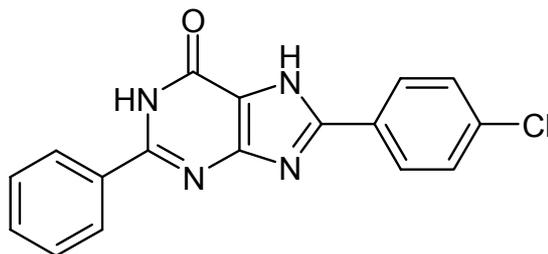
$m/z = 318$	M^+
$m/z = 303$	$[M-CH_3]^+$
$m/z = 275$	$[M - CH_3 - CO]^+$
$m/z = 215$	$[M- Ph-CN]^+$
$m/z = 134$	$[CH_3O-Ph-CNH]^+$
$m/z = 104$	$[Ph-CNH]^+$

Berechnete Masse : 318.3379 g/mol

HR-MS (EI) (m/z) : 318.1115

Berechnete Summenformel : $C_{18}H_{14}N_4O_2$

7.2.26 8-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1,7-dihydropurin-6-on (161)



4.5 g (22.3 mmol) 4,5 Diamino-2-phenyl-(1*H*)-pyrimidin-6-on (**88**) werden mit 9.0 g *p*-Chlorbenzaldehyd sowie 1 ml Eisessig in 100 ml Methanol 2 h unter Rückfluss erhitzt und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Rückstand wird abfiltriert und mit Petrolether gewaschen. Das getrocknete Benzyliden-Rohprodukt wird unter Eiskühlung mit 40 ml Thionylchlorid versetzt, unter Rückfluss 2 h erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Thionylchlorid wird abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser versetzt. Der so gewonnene Niederschlag wird mehrfach aus ca. 80 ml Dioxan/Wasser (8:1) umkristallisiert.

Ausbeute :

960 mg (13.4% der Theorie bezogen auf das Diamin **88**)

Schmelzpunkt:

> 300°C*; > 330°C²⁰³

Elementaranalyse :

$C_{17}H_{11}ClN_4O$	Ber.:	C 63.26 %	H 3.44 %	N 17.36 %
(322.76 g/mol)	Gef.:	C 62.89 %	H 3.45 %	N 17.12 %

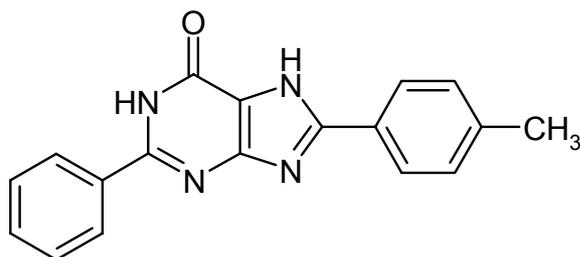
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

7.55 (m, 3H, H_{arom.}), 7.59 (d, 2H, H_{arom.}), 8.12 (d, 2H, H_{arom.}), 8.16 (d, 2H, H_{arom.}), 12.47 (bs, 1H, N1-H), 13.80 (bs, 1H, N7-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

120.0 (C5), 127.7, 127.9, 128.3, 128.8, 129.3, 131.4, 132.6, 135.2 (C_{arom.}), 148.4 (C4), 153.3, 153.5 (C2, C8), 156.0 (C6).

7.2.27 8-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1,7-dihydropurin-6-on (163)



300 mg (1.5 mmol) 4,5-Diamino-2-phenyl-1*H*-pyrimidin-6-on (**88**) werden mit 450 mg *p*-Methylbenzaldehyd sowie 1 ml Eisessig in 20 ml Methanol 2 h unter Rückfluss erhitzt und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Rückstand wird abfiltriert und mit Petrolether gewaschen. Das getrocknete Benzyliden-Rohprodukt wird unter Eiskühlung mit 20 ml Thionylchlorid versetzt, unter Rückfluss 2 h erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Thionylchlorid wird abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser versetzt. Der so gewonnene Niederschlag wird mehrfach aus ca. 50 ml Methanol umkristallisiert.

Ausbeute :

36 mg (8% der Theorie bezogen auf das Diamin **88**)

Schmelzpunkt :

> 300°C*

Elementaranalyse :

$C_{18}H_{14}N_4O \cdot 0.25 H_2O$	Ber.:	C 70.12%	H 4.79%	N 18.17%
(302.34 g/mol)	Gef.:	C 70.49 %	H 4.58 %	N 18.02 %

1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

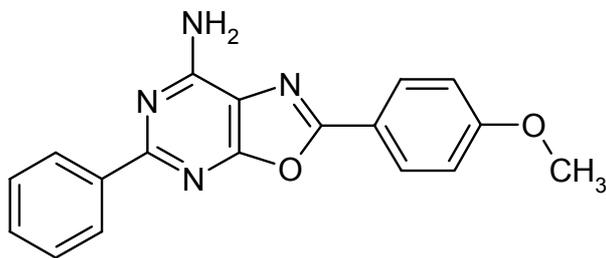
2.36 (s, 3H, Ph-CH₃), 7.33 (d, 2H, H_{arom.}), 7.51-7.57 (m, 3H, H_{arom.}), 8.03-8.13 (m, 4H, H_{arom.}), 12.41 (bs, 1H, N1-H), 13.61 (bs, 1H, N7-H).

1H -NMR (DMSO- d_6 + NaOD+ D₂O) δ [ppm]:

2.27 (s, 3H, Ph-CH₃), 7.09 (d, 2H, H_{arom.}), 7.23 (t, 1H, H_{arom.}), 7.31 (t, 2H, H_{arom.}), 8.03 (d, 2H, H_{arom.}), 8.18 (d, 2H, H_{arom.}).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 + NaOD+ D₂O) δ [ppm]:

21.6 (Ph-CH₃), 126.8 (C_{arom.}), 127.1 (C5), 128.0, 128.3, 128.4, 129.3, 135.3, 136.0, 142.3 (C_{arom.}), 156.1 (C2), 157.2 (C8), 162.6 (C4), 168.5 (C6).

7.2.28 2-(4-Methoxyphenyl)-5-phenyloxazo[5,4-*d*]pyrimidin-7-ylamin (179)

931 mg (4.6 mmol) 4,5-Diamino-2-phenyl-1*H*-pyrimidin-6-on werden in ca. 60 ml Ethanol (in der Hitze) gelöst und mit 900 mg *p*-Methoxybenzaldehyd und 5 Tropfen Eisessig versetzt, wobei ein gelber Niederschlag auszufallen beginnt. Die Mischung wird 5 h unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen wird der Rückstand abfiltriert und mit 100 ml Petrolether oder *n*-Hexan gewaschen. Anschließend wird das Rohprodukt (350 mg) in DMF/Toluol (ca. 1:3) heiß gelöst und es werden 600 mg Mangan-(III)-acetat zugegeben, wobei sich die gelbe Lösung kurz rot, dann dunkelbraun bis schwarz färbt. Nach 2-stündigem Erhitzen unter Rückfluss wird die braune Suspension nach Abkühlen filtriert, das Filtrat eingengt und aus ca. 20 ml Ethanol umkristallisiert

Ausbeute:

90 mg (6% der Theorie bezogen auf das Diamin)

Schmelzpunkt :

311 °C*

Elementaranalyse :

$C_{18}H_{14}N_4O_2$	Ber.:	C 67.92 %	H 4.43 %	N 17.60 %
(318.34 g/mol)	Gef.:	C 67.38 %	H 4.51 %	N 17.20 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ [ppm]:

3.86 (s, 3H, O-CH₃), 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, $H_{\text{arom.}}$), 7.49 (m, 3H, $H_{\text{arom.}}$), 7.69 (bs, 2H, NH₂), 8.08 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, $H_{\text{arom.}}$), 8.33-8.35 (d, 2H, $H_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ [ppm]:

55.7 (O-CH₃), 114.9 (C7a), 115.0, 118.9, 127.9, 128.5, 128.8, 130.6, 137.6 ($C_{\text{arom.}}$), 156.1 (C7), 158.5 (C5), 159.2 (C3a), 162.2 (C_{arom.}-O-CH₃), 165.3 (C2).

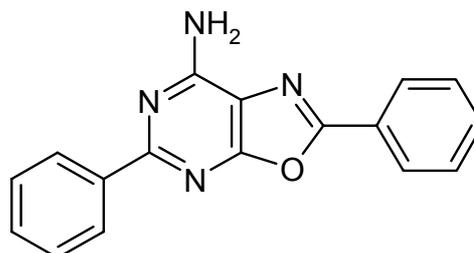
MS (EI):

m/z = 318	M ⁺
m/z = 303	[M-CH ₃] ⁺
m/z = 215	[M- Ph-CN] ⁺
m/z = 187	[M- Ph-C=N-CH=NH] ⁺
m/z = 135	[CH ₃ O-Ph-CO] ⁺
m/z = 134	[CH ₃ O-Ph-CNH] ⁺
m/z = 104	[Ph-CNH] ⁺

Berechnete Masse : 318.3379 g / mol

MS (EI) (m/z) : 318.1118

Berechnete Summenformel C₁₈H₁₄N₄O₂

7.2.29 2,5-Diphenyl-oxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7-ylamin (181)

1.0 g (5.0 mmol) 4,5-Diamino-2-phenyl-1*H*-pyrimidin-6-on (**88**) werden in ca. 60 ml Ethanol (in der Hitze) gelöst und mit 2.0 g (4 eq) Benzaldehyd und 5 Tropfen Eisessig versetzt, wobei ein gelber Niederschlag auszufallen beginnt. Die Mischung wird 5 h unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen der Rückstand abfiltriert und mit 100 ml Petrolether oder n-Hexan gewaschen. Anschließend wird das Rohprodukt (970 mg) in ca. 40 ml Pyridin/Toluol (1:1) heiß gelöst und es werden 600 mg Mangan(III)acetat zugesetzt, wobei sich die gelbe Lösung dunkelbraun bis schwarz färbt. Nach 2-stündigem Erhitzen unter Rückfluss wird die braune Suspension nach dem Abkühlen bis zur Trockene eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch über basischem Aluminiumoxid und CH₂Cl₂ als Eluens gereinigt.

Ausbeute:

80 mg (6% der Theorie bezogen auf das Diamin **88**)

Schmelzpunkt.:

260°C*

Elementaranalyse :

C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O	Ber.:	C 70.82 %	H 4.20 %	N 19.43 %
(288.31 g/mol)	Gef.:	C 70.63 %	H 4.20 %	N 19.19 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

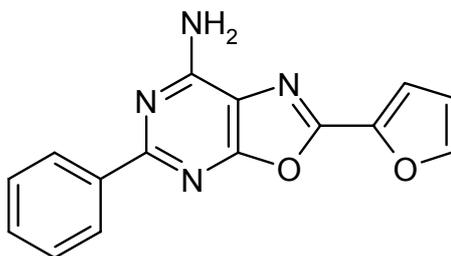
7.48-7.50 (m, 3H, H_{arom.}), 7.61-7.62 (m, 3H, H_{arom.}), 7.78 (bs, 2H, NH₂), 8.23-8.15 (m, 2H, H_{arom.}), 8.34-8.36 (m, 2H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

114.9 (C7a), 126.5, 126.9, 127.9, 128.5, 129.5, 130.4, 131.8, 137.5 (C_{arom.}), 156.4 (C7), 158.3 (C5), 159.7 (C3a), 165.4 (C2).

MS (EI):

$m/z = 318$	M^+
$m/z = 303$	$[M-CH_3]^+$
$m/z = 215$	$[M-Ph-CN]^+$
$m/z = 187$	$[M-Ph-C=N-CH=NH]^+$
$m/z = 135$	$[CH_3O-Ph-CO]^+$
$m/z = 134$	$[CH_3O-Ph-CNH]^+$
$m/z = 104$	$[Ph-CNH]^+$

7.2.30 2-Furan-2-yl-5-phenyl-oxazolo-[5,4-*d*]-pyrimidin-7-ylamin (214)

500 mg (2.5 mmol) 4,5-Diamino-2-phenyl-1*H*-pyrimidin-6-on (**88**) werden in ca. 60 ml Methanol (in der Hitze) gelöst und mit 560 mg (5.7 mmol) 2-Furaldehyd und 5 Tropfen Eisessig versetzt, wobei ein gelber Niederschlag auszufallen beginnt. Die Mischung wird 4 h unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen der Rückstand abfiltriert und mit 100 ml Petrolether oder *n*-Hexan gewaschen. Anschließend wird das Rohprodukt (620 mg) in ca. 40 ml DMF/Toluol (ca. 1:3) heiß gelöst und es werden 1.1g (5 mmol) Mangan(III)acetat zugesetzt, wobei sich die gelbe Lösung dunkelbraun bis schwarz färbt. Nach 4-stündigem Erhitzen unter Rückfluss wird die braune Suspension nach dem Abkühlen bis zur Trockene eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch über basischem Aluminiumoxid und CH₂Cl₂ als Eluens gereinigt.

Ausbeute:

80 mg (11.5% der Theorie bezogen auf das Diamin **88**)

Schmelzpunkt.:

269°C*

Elementaranalyse :

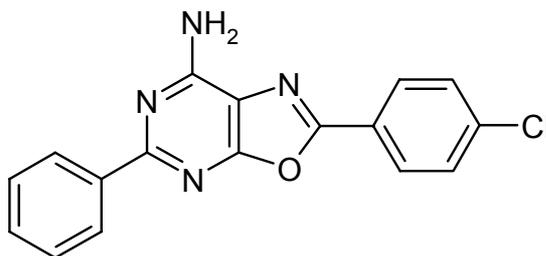
C ₁₅ H ₁₀ N ₄ O ₂	Ber.:	C 64.74 %	H 3.62 %	N 20.13 %
(278.27 g/mol)	Gef.:	C 64.61 %	H 3.66 %	N 19.89 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

6.81 (dd, ³J = 1.6 Hz und ³J = 3.5 Hz, 1H, C16-H), 7.39 (dd, ³J = 3.5 Hz und ⁴J = 0,9 Hz, 1H, C15-H), 7.47-7.50 (m, 3H, H_{arom.}), 7.81 (bs, 2H, NH₂), 8.05 (dd, ³J = 1.6 Hz und ⁴J = 0,9 Hz, 1H, C17-H), 8.32-8.34 (m, 2H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

112.9 (C16), 114.4 (C7a), 114.7 (C15), 127.9, 128.5, 130.5, 137.5 (C_{arom.}), 141.6 (C14), 147.1 (C17),
150.8 (C7), 156.4 (C5), 159.8 (C3a), 164.9 (C2).

7.2.31 2-(4-Chlorphenyl)-5-phenyloxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7-ylamin (216)

1.0 g (5.0 mmol) 4,5-Diamino-2-phenyl-1*H*-pyrimidin-6-on (**88**) werden in ca. 60 ml Ethanol (in der Hitze) gelöst und mit 1.4 g (10.0 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd und 5 Tropfen Eisessig versetzt, wobei ein gelber Niederschlag auszufallen beginnt. Die Mischung wird 5 h unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen der Rückstand abfiltriert und mit 100 ml Petrolether oder *n*-Hexan gewaschen. Anschließend wird das Rohprodukt (1000 mg) in ca. 70 ml Toluol heiß gelöst und es werden 1000 mg (6.0 mmol) Mangan(III)acetat zugesetzt, wobei sich die gelbe Lösung dunkelbraun färbt. Nach 12-stündigem Erhitzen unter Rückfluss wird die braune Suspension nach dem Abkühlen bis zur Trockene eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch über basischem Aluminiumoxid und CH₂CL₂ als Eluens gereinigt.

Ausbeute:

330 mg (33% der Theorie bezogen auf das Diamin **88**)

Schmelzpunkt:

> 300°C*

C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄ O•0.2 H ₂ O	Ber.:	C 62.39 %	H 3.54 %	N 17.12 %
(322.76 g/mol)	Gef.:	C 62.68 %	H 3.50 %	N 17.08 %

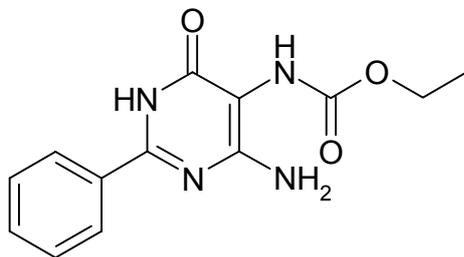
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

7.47-7.50 (m, 3H, H_{arom.}), 7.55 (bs, 2H, NH₂), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{arom.}), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{arom.}), 8.35 (dd, 2H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

114.7 (C7a), 125.1, 127.7, 128.1, 128.3, 129.3, 130.0, 136.4, 137.3 (C_{arom.}), 156.2 (C7), 157.2 (C5), 159.8 (C3a), 165.3 (C2).

7.2.32 (4-Amino-6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yl)- carbaminsäureethylester (101)¹⁹⁹



2.6 g (12.9 mmol) 5,6-Diamino-2-phenylpyrimidin-6-on (**88**) wird in 60 ml Aceton/Wasser (4:1) unter mildem Erwärmen gelöst und pipettenweise zu einer Lösung von 1940 mg (17.8 mmol) Chlorameisensäureethylester in 30 ml Aceton zugetropft, wobei der pH-Wert mit 1M NaOH um den Neutralpunkt gehalten wird. Nach erfolgter Zugabe wird das Produkt mit 80 ml Wasser ausgefällt, die Fällung im Kühlschrank vervollständigt und das Produkt aus ca. 120 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute:

1.60 g (45% der Theorie); Lit.: 74%¹⁹⁹

Schmelzpunkt:

> 250°C; Lit.: > 250°C¹⁹⁹

C₁₃H₁₄N₄O₃

(274.28 g/mol)

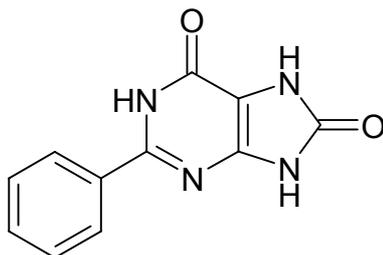
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

1.20 (bs, 3H, O-CH₂-CH₃), 4.02 (qa, 2H, O-CH₂-CH₃), 6.33 (bs, 2H, NH₂), 7.47-7.50 (t, 2H, H_{arom.}), 7.52-7.55 (t, 1H, H_{arom.}), 7.72 (1H,bs, CON-H), 8.03 (dd, 2H, H_{arom.}), 12.93 (bs, 1H, N1-H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

14.7 (O-CH₂-CH₃), 60.1 (O-CH₂-CH₃), 96.9 (C5), 127.7, 128.6, 131.4, 132.5 (C_{arom.}), 154.4 (C2), 155.4 (CON-H), 159.9 (C6), 160.7 (C4).

Die NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

7.2.33 7,9-Dihydro-2-phenyl-1*H*-purin-6,8-dion (42)

1.43 g **101** werden in 60 ml einer Mischung aus Ethanol/10%iger Natronlauge (2:1) gelöst und 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit halbkonzentrierte Salzsäure ausgefällt und der dunkelrote Niederschlag aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert.

Ausbeute:

300 mg (21 % der Theorie)

Schmelzpunkt:

> 250°C; Lit.:> 300°C²⁰¹

C₁₁H₈N₄O₂

(228.21 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

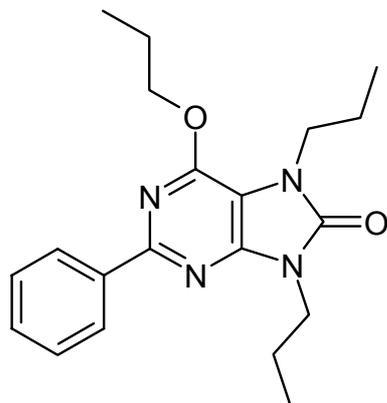
7.47-7.54 (m, 3H, H_{arom.}), 8.01-8.02 (m, 2H, H_{arom.}), 11.02 (bs, 1H, N7-H), 11.48 (bs, 1H, N9-H), 12.59 (bs, 1H, N1-H)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

107.6 (C5), 127.5, 128.8, 131.1, 132.6 (C_{arom.}), 146.0 (C4), 151.7, 152.4, 153.3 (C2, C6, C8)

Die NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

7.2.34 7,9-Dihydro-2-phenyl-6-propoxy-7,9-dipropylpurin-8-on (131A)¹⁹⁹



300 mg (1.3 mmol) **42** werden in 10 ml DMF gelöst und mit 1.09 g (3.9 mmol) K_2CO_3 und 1.0 g (5.9 mmol) Propylbromid versetzt und bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ca. 30 ml Wasser abgebrochen und das Produkt in dreimal je 20 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch auf Kieselgel mit Ethylacetat/Petrolether 30°-50° im Verhältnis 1: 4 als Eluens.

Ausbeute:

175 mg (37.5 % der Theorie); Lit.: 34 %¹⁹⁹

Schmelzpunkt:

Öl

$C_{20}H_{26}N_4O_2$

354.46 g/mol

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

0.89 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, $CH_2-CH_2-\underline{CH_3}$), 0.92 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, $CH_2-CH_2-\underline{CH_3}$), 1.03 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, $CH_2-CH_2-\underline{CH_3}$), 1.73 (sx, $J=7.4$ Hz, 2H, $CH_2-\underline{CH_2}-CH_3$), 1.77-1.86 (2x sx, 4H, $CH_2-\underline{CH_2}-CH_3$), 3.91 (2x t, $J=7.3$ Hz, 4H, $N9-\underline{CH_2}-CH_2-CH_3$, $N7-\underline{CH_2}-CH_2-CH_3$), 4.50 (t, $J=6.5$ Hz, 2H, $O^6-\underline{CH_2}-CH_2-CH_3$), 7.35-7.40 (m, 3H, $H_{arom.}$), 8.33 (dd, 2H, $H_{arom.}$).

¹³C-NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

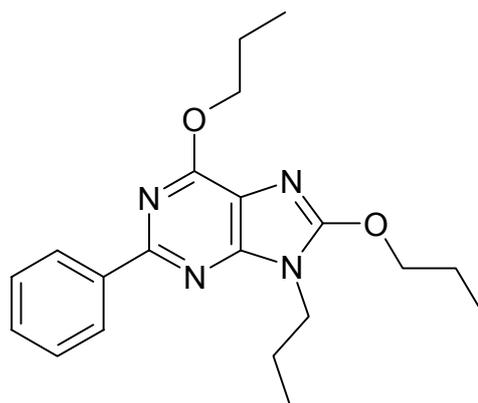
9.7, 9.9, 10.3 (3x CH_3), 20.8, 21.4, 22.3 (3x CH_2), 41.1 ($N9-\underline{CH_2}$), 43.3 ($N7-\underline{CH_2}$), 67.0 ($O^6-\underline{CH_2}$), 104.9 (C5), 126.6, 127.3, 128.7, 129.8, 136.9 ($C_{arom.}$), 149.1 (C4), 151.0 (C6), 152.3 (C8), 155.4 (C2).

Die NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

MS (EI)

m/z = 354	M ⁺ •
m/z = 325	[M-C ₂ H ₅] ⁺
m/z = 312	[M-C ₃ H ₆] ⁺ •
m/z = 283	[M-C ₃ H ₆ -C ₂ H ₅] ⁺
m/z = 270	[M-C ₃ H ₆ -C ₃ H ₆] ⁺ •
m/z = 241	[M-C ₃ H ₆ -C ₃ H ₆ -C ₂ H ₅] ⁺
m/z = 228	[M-C ₃ H ₆ -C ₃ H ₆ -C ₃ H ₆] ⁺ •
m/z = 104	[Ph-CN ⁺ H] ⁺

Nebenprodukt (**131B**):



Ausbeute:

10 mg (2% der Theorie)

Schmelzpunkt:

Öl

C₂₀H₂₆N₄O₂

354.46 g/mol

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

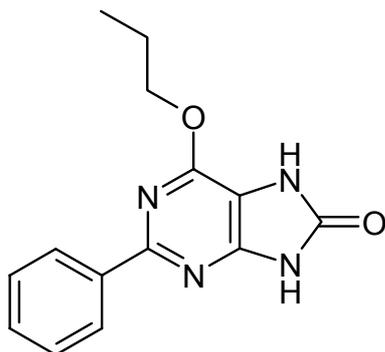
0.94 (t, J=7.4 Hz, 3H, O⁶-CH₂-CH₂-CH₃), 1.04, 1.06 (2x t, J=7.4 Hz, 6H, N7-CH₂-CH₂-CH₃, N9-CH₂-CH₂-CH₃), 1.86, 1.87 (2x sx, J=7.4 Hz, 4H, N7-CH₂-CH₂-CH₃, N9-CH₂-CH₂-CH₃), 1.96 (sx, J=7.3 Hz, 2H, O⁶-CH₂-CH₂-CH₃), 4.06 (m, 2H, N9-CH₂-CH₂-CH₃), 4.55 (t, 2H, O⁸-CH₂-

$\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.63 (t, 2H, $\text{O}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 7.39 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.44 (t, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.45 (dd, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

10.3, 10.5, 11.2 (3x CH_3), 22.34, 22.37, 22.4 (3x CH_2), 43.0 ($\text{N}^9\text{-CH}_2$), 68.1 ($\text{O}^6\text{-CH}_2$), 71.8 ($\text{O}^8\text{-CH}_2$), 116.3 (C5), 127.8, 128.3, 129.5, 138.5 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.2 (C4), 156.1 (C2), 156.8 (C8), 157.7 (C6).

Nebenprodukt 2 (**131C**):

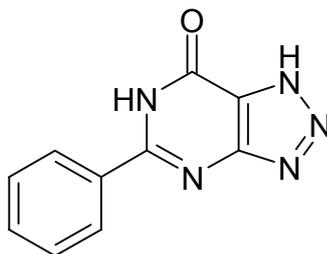


Ausbeute:

8 mg (2% der Theorie)

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

1.00 (t, 3H, $\text{O}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.78 (sx, 2H, $\text{O}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 4.40 (t, 2H, $\text{O}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 6.90 (bs, 1H, N9-H), 7.55-7.61 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.43 (d, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 11.08 (bs, 1H, N7-H)

7.2.35 5-Phenyl-1,6-dihydro-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-on (210)²⁰⁴

500 mg (2.4 mmol) **88** werden zu einer Lösung von 350 mg (5.1 mmol) Natriumnitrit in ca. 25 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst bei 0°C portionsweise zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 30 min gerührt, eine weitere Portion Natriumnitrit (350 mg) hinzugefügt und weitere 12 h gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, in verd. Ammoniak gelöst und bei pH 2-3 wieder ausgefällt. Die Umkristallisation erfolgt aus DMF/Wasser.

Ausbeute :

310 mg (59 % der Theorie); Lit.: 62%²⁰⁴

Schmelzpunkt:

> 250 °C; Lit.: 278-280°C (Zers.)²⁰⁴

C₁₀H₇N₅O

(213.20 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

7.54 (t, 2H, H_{arom.}), 7.60 (t, 1H, H_{arom.}), 8.11 (d, 2H, H_{arom.}), 12.65 (bs, 1H, N6-H), 16.52 (bs, 1H, N1-H)

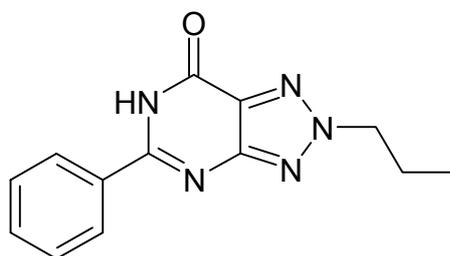
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

115.9 (C7a), 128.3, 128.8, 132.0, 132.2 (C_{arom.}), 152.8 (C5), 156.2, 156.5 (C3a, C7)

7.2.36 Propylsubstituierte Triazolopyrimidinone

590 mg (2.8 mmol) **210** werden in 30 ml DMF gelöst und 920 mg (6.7 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und die Mischung 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 680 mg (5.6 mmol) Propylbromid versetzt und weiterhin bei Raumtemperatur gerührt. Nach 12 h wird mit 60 ml Wasser versetzt, das Produkt durch dreimaliges Ausschütteln mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert und säulenchromatographisch über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (75:1) gereinigt.

5-Phenyl-2-propyl-2,6-dihydro-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-on (**212**)



Ausbeute :

40 mg (6% der Theorie)

Schmelzpunkt:

179°C

Elementaranalyse :

$C_{13}H_{13}N_5O$	Ber.:	C 61.17 %	H 5.13 %	N 27.43 %
(255.28 g/mol)	Gef.:	C 60.61 %	H 5.27 %	N 27.01 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]:

0.98 (t, 3H, N8- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.13 (sx, 2H, N8- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 4.61 (t, 2H, N2- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 7.54-7.58 (m, 3H, H_{arom}), 8.17-8.19 (d, 2H, H_{arom}), 11.03 (bs, 1H, N6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]:

11.0 (N2- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 23.0 (N2- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 58.7 (N2- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 127.5, 129.2 (C_{arom}), 129.6 (C7a), 131.9 132.1 (C_{arom}), 154.9 (C5), 157.9, 158.5 (C3a,C7).

MS (EI):

$m/z = 255$ $\text{M}^{+\bullet}$ (90)

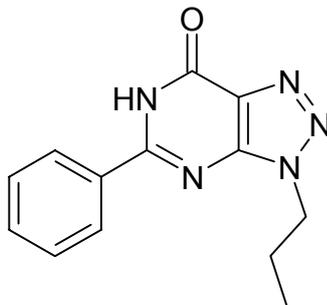
$m/z = 227$ $[M-C_2H_4]^+ \bullet$ (100)

$m/z = 172$ (30)

$m/z = 104$ $[Ph-CN H]^+$ (50)

$m/z = 77$ $[Ph]^+$

5-Phenyl-3-propyl-3,6-dihydro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on (211)



Ausbeute :

50 mg (7% der Theorie)

Schmelzpunkt:

190-192°C

Elementaranalyse :

$C_{13}H_{13}N_5O \cdot 0.2 H_2O$	Ber.:	C 60.11 %	H 5.24 %	N 26.96 %
(255.28 g/mol)	Gef.:	C 60.15 %	H 5.11 %	N 26.59 %

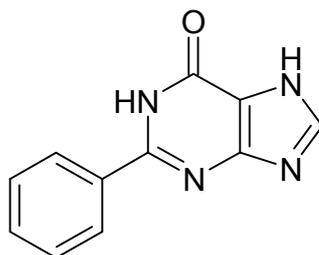
1H -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

1.00 (t, 3H, N3-CH₂-CH₂-CH₃), 2.08 (sx, 2H, N3-CH₂-CH₂-CH₃), 4.58 (t, 2H, N3-CH₂-CH₂-CH₃), 7.59-7.62 (m, 3H, H_{arom.}), 8.25-8.27 (d, 2H, H_{arom.}), 11.93 (bs, 1H, N6-H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

11.2 (N3-CH₂-CH₂-CH₃), 23.1 (N3-CH₂-CH₂-CH₃), 48.7 (N3-CH₂-CH₂-CH₃), 127.9 (C_{arom.}), 128.2 (C7a), 129.3, 131.3, 132.7 (C_{arom.}), 149.8 (C3a), 156.4 (C5), 157.6 (C7).

7.2.37 2-Phenyl-1,7-dihydropurin-6-on (136)



1500 mg (7.4 mmol) **88** werden in ca. 50 ml 97%iger Ameisensäure unter Rückfluss 24 h erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Produkt mit dem doppelten Volumen Wasser ausgefällt und der Niederschlag zunächst mit ca. 150 ml Wasser gewaschen, dann mehrere Stunden in Methanol gerührt. Anschließend wird das Produkt abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute:

1153 mg (73% der Theorie); Lit.: keine Angaben¹²²⁾

Schmelzpunkt:

> 300°C*; Lit.: keine Angaben¹²²⁾, > 300°C²⁰⁵⁾

Elementaranalyse :

C ₁₁ H ₈ N ₄ O	Ber.:	C 62.26 %	H 3.80 %	N 26.40 %
(212.21 g/mol)	Gef.:	C 62.23 %	H 3.81 %	N 26.28 %

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

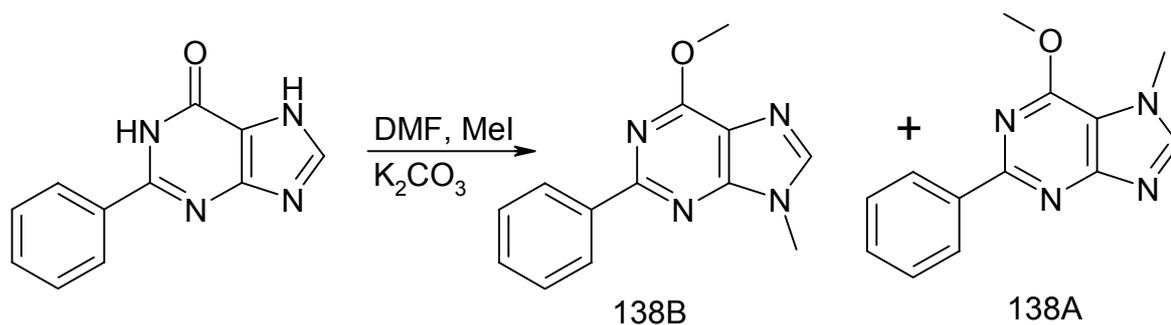
7.45-7.60 (m, 3H, H_{arom.}), 8.08-8.10 (dd, 2H, H_{arom.}), 8.13 (bs, 1H, C8-H), 11.7 -14.0 (bs, 2H, N7-H, N1-H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

118.2 (C5), 127.4, 128.3, 130.6, 132.8 (C_{arom.}), 140.2 (C8), 152.3 (C2), 156.0 (C4, C6).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:²⁰⁵⁾

7.52 (m, 3H, H_{arom.}), 8.12 (m, 2H, H_{arom.}, 1H, CH), 12.70 (s, 2H, NH, austauschbar)

7.2.38 O⁶,N⁷/N⁹-dimethylierte 2-phenyl-7*H*-purine

700 mg (3.3 mmol) **136** werden in 30 ml DMF gelöst und 911 mg (6.6 mmol) Kaliumcarbonat hinzugegeben. Nach 30 minütigem Rühren wird mit 938 mg Methyljodid versetzt und bei Raumtemperatur weitere 12 h gerührt. Anschließend wird die Reaktion mit ca. 60 ml Wasser abgebrochen und dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird säulenchromatographisch über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (75:1) gereinigt.

6-Methoxy-9-methyl-2-phenyl-9*H*-purin (138B)

Ausbeute:

90 mg (11% der Theorie)

Schmelzpunkt:

169°C

C₁₃H₁₂N₄O

(240.27 g/mol)

¹H-NMR (CDCl₃) δ [ppm]:

3.90 (s, 3H, N⁹-CH₃), 4.27 (s, 3H, O⁶-CH₃), 7.42-7.48 (m, 3H, H_{arom.}), 7.85 (s, 1H, C⁸-H), 8.50-8.52 (d, 2H, H_{arom.}).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ [ppm]

29.9 (N⁹-CH₃), 53.9 (O⁶-CH₃), 120.1 (C⁵), 128.2 128.4 130.1 137.9 (C_{arom.}), 142.7 (C⁸), 153.4 (C⁴), 158.6 (C²), 160.6 (C⁶).

MS (EI):

$m/z = 240$	$M^{+\bullet}$ (100)
$m/z = 225$	$[M - CH_3]^+$ (40)
$m/z = 211$	$[M - CHO]^+$ (10)
$m/z = 77$	$[Ph]^+$

6-Methoxy-7-methyl-2-phenyl-7*H*-purin (138A)

Ausbeute:

110 mg (14% der Theorie)

Schmelzpunkt:

163°C

$C_{13}H_{12}N_4O$

(240.27 g/mol)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

3.99 (N7- CH_3), 4.21 (s, 3H, O⁶- CH_3), 7.39-7.47 (m, 3H, $H_{arom.}$), 7.90 (s, 1H, C8-H), 8.52-8.54 (m, 2H, $H_{arom.}$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

34.0 (N7- CH_3), 53.7 (O⁶- CH_3), 112.2 (C5), 128.2, 128.3, 129.9, 138.0 ($C_{arom.}$), 146.0 (C8), 157.1 (C6), 158.6 (C2), 162.7 (C4).

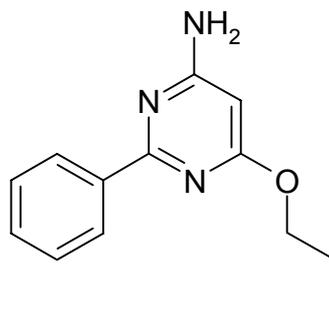
MS (EI):

$m/z = 240$	$M^{+\bullet}$ (100)
$m/z = 211$	$[M-CHO]^+$ (10)
$m/z = 209$	$[M-CH_3O]^+$ (15)
$m/z = 104$	$[Ph-CNH]^+$ (5)

Berechnete Masse : 240.2668 g/mol

HR-MS (EI) (m/z) : 240.1011

Berechnete Summenformel : $C_{13}H_{12}N_4O$

7.2.39 2-Phenyl-6-propoxy-pyrimidin-4-ylamin (68)

2.0 g (10 mmol) **64** werden in 30 ml DMF gelöst und nach Zugabe von 2.5 g (20 mmol) Kaliumcarbonat 30 min. gerührt. Anschließend wird mit 3.4 g (20 mmol) Propyliodid versetzt und bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Dann wird die doppelte Menge Wasser hinzugegeben und dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird säulenchromatographisch über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (75:1) gereinigt.

Ausbeute:

1.05 g (46 % der Theorie)

Schmelzpunkt:

103-104°C

$C_{13}H_{15}N_3O$

(229.28 g/mol)

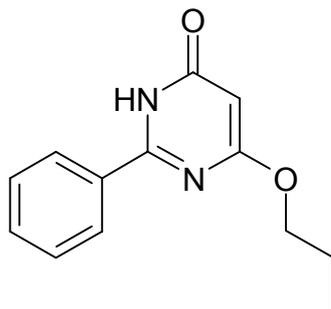
1H -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

0.94 (t, 3H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 1.73 (sx, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 4.26 (t, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 4.96 (bs, 2H, NH₂), 5.63 (s, 1H, C5-H), 7.33-7.35 (m, 3H, H_{arom.}), 8.26-8.28 (m, 2H, H_{arom.}).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

10.3 (O-CH₂-CH₂-CH₃), 22.2 (O-CH₂-CH₂-CH₃), 67.5 (O-CH₂-CH₂-CH₃), 85.0 (C5), 127.9, 128.0, 130.0, 137.8 (C_{arom.}), 163.6 (C2), 164.9 (C4), 170.4 (C6).

7.2.40 2-Phenyl-6-propyloxy-3*H*-pyrimidin-4-on (69)



1000 mg (4.0 mmol) **68** werden in 40 ml 70° C warmer halbkonzentrierter Essigsäure gelöst und 440 mg (6 mmol) Natriumnitrit in wenig Wasser gelöst zugegeben. Unter Entwicklung bräunlicher Gase beginnt sich bald ein Niederschlag zu bilden und die Reaktion kann nach 15 min. durch Zugabe von 60 ml Wasser beendet und das Produkt aus c 30 ml Ethanol/Wasser (1:1) umkristallisiert werden.

Ausbeute:

560 mg (60% der Theorie)

Schmelzpunkt:

169-170°C

$C_{13}H_{14}N_2O_2$

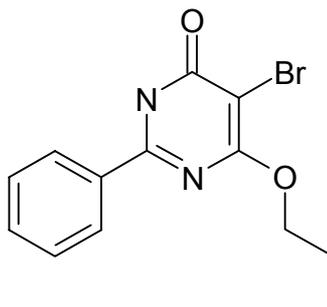
(229.28 g/mol)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

0.96 (t, 3H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 1.73 (sx, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 4.20 (t, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 5.61 (s, 1H, C5-H), 7.51 (t, 2H, H_{arom.}), 7.56 (t, 1H, H_{arom.}), 8.15 (d, 2H, H_{arom.}), 12.31 (bs, 1H, N3-H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

10.4 (O-CH₂-CH₂-CH₃), 22.0 (O-CH₂-CH₂-CH₃), 68.4 (O-CH₂-CH₂-CH₃), 88.7 (C5), 128.0, 128.7, 131.8, 133.3 (C_{arom.}), 158.6 (C2), 166.5 (C4), 170.1 (C6).

7.2.41 5-Brom-2-phenyl-6-propyloxy-3H-pyrimidin-4-on (61)

540 mg (2.09 mmol) **69** werden analog zu Frobenius¹⁹⁹ in 20 ml Eisessig gelöst und 0.13 ml (2.5 mmol) Brom bei Raumtemperatur zugetropft, worauf sich die Lösung orange färbt. Nach 30 min wird mit ca. 50 ml Wasser ein Niederschlag ausgefällt, dieser abfiltriert und mit ca. 100 ml Wasser gewaschen.

Ausbeute :

500 mg (90% der Theorie);

Schmelzpunkt:

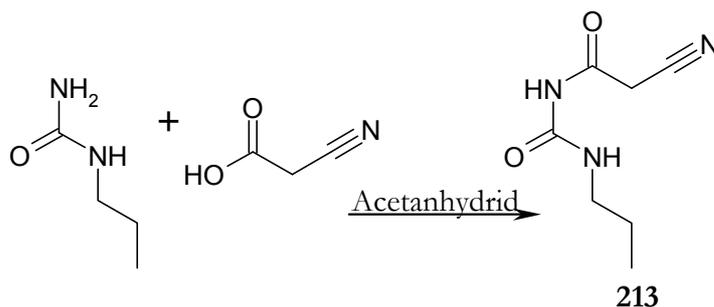
> 250°C

$C_{13}H_{13}N_2O_2Br$

(309.16 g/mol)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

0.98(t, 3H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 1.75 (sx, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 4.43 (t, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 7.53 (t, 2H, H_{arom.}), 7.60 (t, 1H, H_{arom.}), 8.14 (d, 2H, H_{arom.}), 13.01 (bs, 1H, N3-H).

7.2.42 1-(2-Cyano-acetyl)-3-propylharnstoff (213)²⁰⁶

Nach Papesch und Schröder¹¹⁰ werden 5.0 g (5 mmol) n-Propylharnstoff und 4.60 g Cyanessigsäure (5.5 mmol) in 15 ml Acetanhydrid gelöst und 2h bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen, bei dem die Mischung fest wird, wird mit 40 ml Ether versetzt und 4 h unter Eiskühlung gerührt. Anschließend wird filtriert und aus ca. 50 ml Ethanol/Wasser (1:1) umkristallisiert

Ausbeute :

5.20 g (72% der Theorie); Lit.: 69%²⁰⁶)

Schmelzpunkt:

183-185° C Lit.: -

$C_7H_{11}N_3O_2$

(169.18 g/mol)

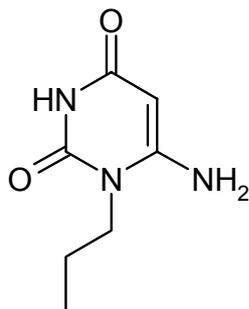
¹H-NMR (DMSO-d⁶) δ [ppm]:

0.84 (t, J=7.3 Hz, 3H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 1.45 (sx, J=7.3 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 3.10 (dt, J=6.9, 6.0 Hz, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 3.89 (s, 2H, C5H₂), 7.94 (bs, 1H, N1-H), 10.47 (bs, 1H, N3-H).

¹³C-NMR (DMSO-d⁶) δ [ppm]:

11.3 (N-CH₂-CH₂-CH₃), 22.5 (N-CH₂-CH₂-CH₃), 26.8 (C5), 40.9(N-CH₂-CH₂-CH₃), 115.2 (C6), 152.5 (C2), 165.1 (C4).

Die NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.²⁰⁶

7.2.43 6-Amino-1-propyl-1*H*-pyrimidin-2,4-dion (223)¹¹⁰

5.20 g (30 mmol) **213** werden in 20 ml Ethanol / Wasser 1:1 auf 90° C erhitzt und es werden 3 ml 10%ige Natronlauge zugegeben. Man erhitzt für 2h auf die gleiche Temperatur und fällt das Produkt nach dem Abkühlen mit konz. Salzsäure aus (bei pH ~5). Der Niederschlag wird abfiltriert und über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute:

3.3 g (63% der Theorie); Lit.: 25-35% (bez. auf Harnstoff)¹¹⁰; 64%²⁰⁶

Schmelzpunkt:

> 250°C; Lit.: 273 - 275°C¹¹⁰

C₇H₁₁N₃O₂Br

(169.18 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

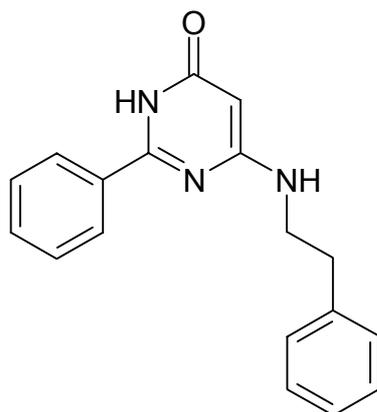
0.85 (t, J=7.3 Hz, 3H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 1.51 (sx, J=7.3 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 3.70-3.73 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 4.91 (bs, 1H, C5-H), 7.52 (bs, 2H, NH₂), 10.99 (bs, 1H, N3-H)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

10.8 (N-CH₂-CH₂-CH₃), 20.6 (N-CH₂-CH₂-CH₃), 42.7(N-CH₂-CH₂-CH₃), 74.6 (C5), 150.5 (C2), 157.1 (C6), 162.6 (C4)

Die NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.²⁰⁶

7.2.44 6-Phenethylamino-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-on (79)



2.5 g (12.1 mmol) **72** werden mit 3.17 g (26.6 mmol) 2-Phenylethylamin in 15 ml n-Butanol unter Reflux erhitzt. Nach 3.5 h wird die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Produkt durch Zugabe von 50 ml Ether ausgefällt.

Ausbeute:

2.97 g (84% der Theorie)

Schmelzpunkt:

218°C

$C_{18}H_{17}N_3O$

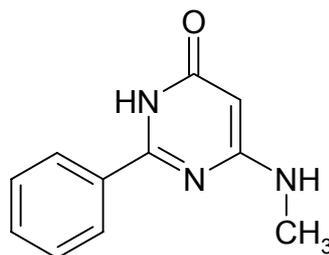
(291.36 g/mol)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

2.84-2.87 (m, 2H, Ph- CH_2), 3.38 (bs, 2H, NH- CH_2), 5.08 (s, 1H, C5-H), 7.03 (bs, 1H, NH- CH_2), 7.19 (t, 1H, $H_{arom.}$), 7.26-7.31 (m, 4H, $H_{arom.}$), 7.49 (t, 2H, $H_{arom.}$), 7.54 (t, 1H, $H_{arom.}$), 8.08 (d, 2H, $H_{arom.}$), 11.15 (bs, 1H, N3-H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

40.2 (Ph- CH_2), 65.0 (NH- CH_2), 82.6 (C5), 126.2, 127.7, 128.5, 128.6, 128.8, 131.4, 133.3, 139.6 ($C_{arom.}$), 156.6 (C2), 162.8 (C6), 164.0 (C4).

7.2.45 6-Methylamino-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-on (76)²⁰⁷

2.5 g (12.1 mmol) **72** werden mit 2.0 g (26.6 mmol) Methylamin (40 % in Wasser) in 5 ml n-Butanol im Druckgefäß unter Reflux erhitzt. Nach 2 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Nach einigen Stunden Kühlen wird der Feststoff abfiltriert und aus ca. 35 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute:

1.56 g (63% der Theorie); Lit.: 73%¹²¹, 97%²⁰⁷

Schmelzpunkt:

> 250°C; Lit.: 270°C¹²¹, 269-270°C²⁰⁷

C₁₁H₁₁N₃O

(201.23 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

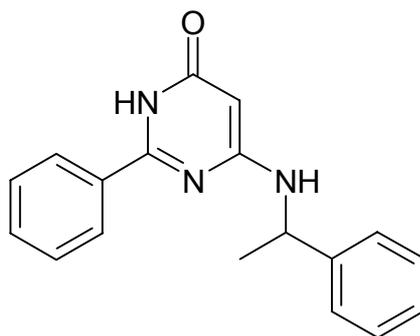
2.72 (bs, 3H, NH-CH₂), 4.96 (s, 1H, C5-H), 6.93 (qa, 1H, NH-CH₂), 7.48 (t, 2H, H_{arom.}), 7.54 (t, 1H, H_{arom.}), 8.06 (d, 2H, H_{arom.}), 11.70 (bs, 1H, N3-H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm]:

28.2 (NH-CH₃), 81.7 (C5), 127.7, 128.6, 131.4, 132.9 (C_{arom.}), 156.4 (C2), 163.6 (C6), 164.0 (C4).

Die NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

7.2.46 2-Phenyl-6-(1-phenylethylamino)-3*H*-pyrimidin-4-on (80)



2.5 g (12.1 mmol) **72** werden mit 3.22 g (26.6 mmol) 1-Phenylethylamin in 15 ml n-Butanol unter Reflux erhitzt. Nach 3.5 h wird die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Produkt durch Zugabe von Ether ausgefällt.

Ausbeute:

2.0 g (54% der Theorie)

Schmelzpunkt:

> 250°C

$C_{18}H_{17}N_3O$

(291.36 g/mol)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

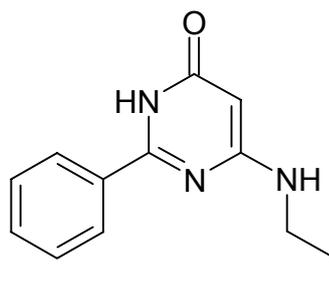
1.43 (d, 3H, Ph-CH-CH₃), 4.2-5.4 (bs, 2H, C5-H+NH-CH-CH₃), 7.20 (t, 1H, H_{arom.}), 7.31 (t, 2H, H_{arom.}), 7.38 (d, 2H, H_{arom.}), 7.46-7.54 (m, 4H, NH-CH-CH₃, H_{arom.}), 8.04 (d, 2H, H_{arom.}), 11.65 (bs, 1H, N3-H).

1H -NMR (DMSO- d_6 +D₂O) δ [ppm]:

1.43 (d, 3H, Ph-CH-CH₃), 4.2-5.4 (bs, 2H, C5-H+NH-CH-CH₃), 7.20 (t, 1H, H_{arom.}), 7.31 (t, 2H, H_{arom.}), 7.36 (d, 2H, H_{arom.}), 7.47 (t, 2H, H_{arom.}), 7.53 (t, 1H, H_{arom.}), 8.01 (d, 2H, H_{arom.}).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

23.7 (Ph-CH-CH₃), 50.9 (Ph-CH-CH₃), 83.5 (C5), 126.0, 126.8, 127.5, 128.5, 128.6, 131.4, 133.1, 145.3 (C_{arom.}), 156.7 (C2), 162.1 (C6), 163.9 (C4).

7.2.47 2-Phenyl-6-propylamino-3*H*-pyrimidin-4-on (77)²⁰⁷

1.28 g (6 mmol) **72** werden nach Yoneda et al.²⁰⁷ mit 800 mg (13.2 mmol) Propylamin in 15 ml *n*-Butanol unter Reflux erhitzt. Nach 3.5 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Nach einigen Stunden Kühlen wird der Feststoff abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute:

650 mg (46% der Theorie); Lit.: 91%²⁰⁷)

Schmelzpunkt:

147°C; Lit.: 163°C²⁰⁷, 143-144°C¹⁹⁹

C₁₃H₁₅N₃O

(229.28 g/mol)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

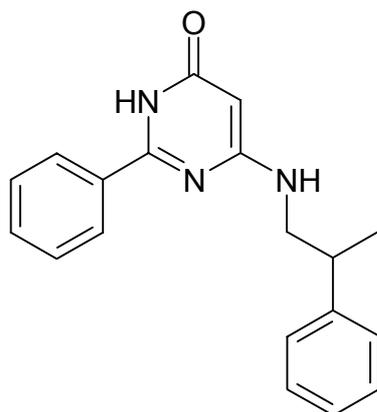
0.90 (t, J=7.3 Hz, 3H, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 1.54 (sx, J=7.3 Hz, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 3.09 (bs, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 5.00 (s, 1H, C5-H), 6.97 (t, 1H, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 7.48 (t, 2H, H_{arom.}), 7.53 (t, 1H, H_{arom.}), 8.07 (d, 2H, H_{arom.}), 11.08 (bs, 1H, N3-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

11.6 (NH-CH₂-CH₂-CH₃), 21.9 (NH-CH₂-CH₂-CH₃), 42.9 (NH-CH₂-CH₂-CH₃), 81.9 (C5), 127.7, 128.6, 131.4, 133.2 (C_{arom.}), 156.7 (C2), 162.9 (C6), 163.9 (C4).

Die NMR-Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.¹⁹⁹

7.2.48 6-(2-Methyl-2-phenylethylamino)-2-phenyl-3H-pyrimidin-4-on (81)



1.47 g (7.1 mmol) **72** werden mit 2.1 g (2.2 eq) 2-Methyl-2-phenylethylamin in 30 ml n-Butanol unter Reflux erhitzt. Nach 3.5 h wird die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Produkt durch Zugabe von Ether ausgefällt.

Ausbeute:

450 mg (21% der Theorie)

Schmelzpunkt:

165°C

$C_{19}H_{19}N_3O$

(305.38 g/mol)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

1.24 (t, 3H, Ph-CH-CH₃), 3.05 (sx, 1H, Ph-CH-CH₃), 3.29 (bs, 2H, NH-CH₂), 5.07 (s, 1H, C5-H), 6.97 (bs, 1H, NH-CH₂), 7.19 (t, 1H, H_{arom.}), 7.27-7.31 (m, 4H, H_{arom.}), 7.48 (t, 2H, H_{arom.}), 7.53 (t, 1H, H_{arom.}), 8.07 (d, 2H, H_{arom.}), 11.60 (bs, 1H, N3-H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

19.6 (Ph-CH-CH₃), 45.1 (Ph-CH-CH₃), 48.2 (NH-CH₂), 81.6 (C5), 126.3, 127.3, 127.7, 128.5, 128.6, 131.4, 133.0, 145.0 (C_{arom.}), 156.5 (C2), 162.9 (C6), 164.0 (C4).

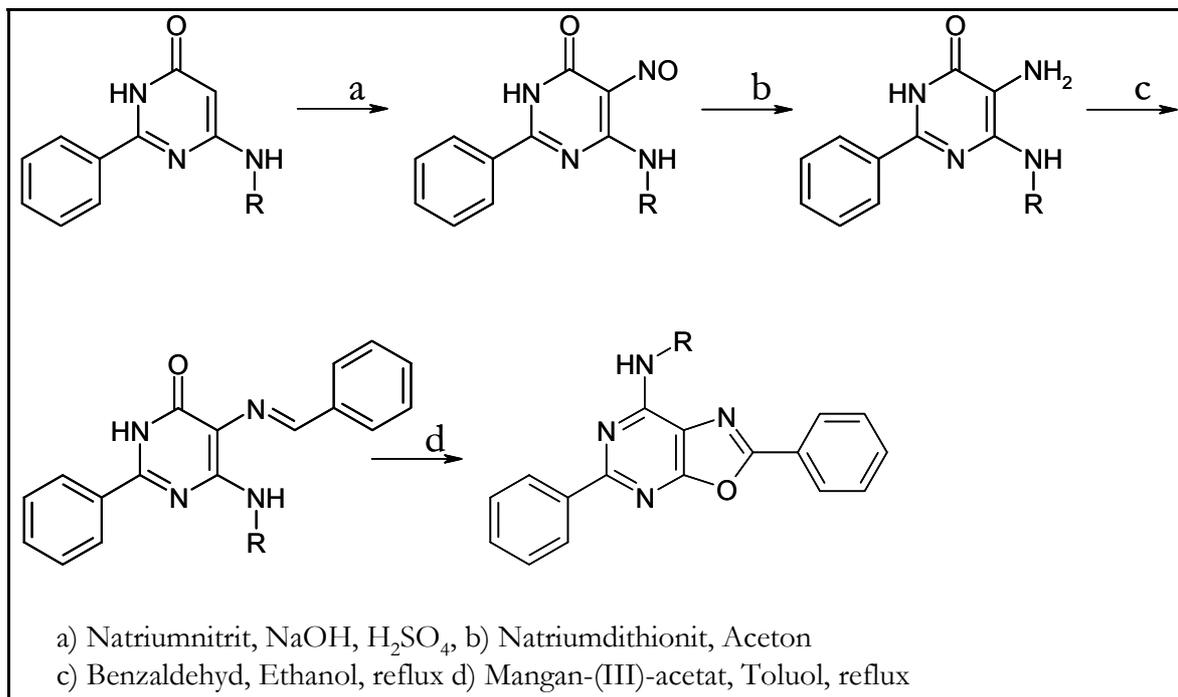
(2,5-Diphenyl-oxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7-yl)-(aryl)-alkylamine (217-222)

Abb. 113. Reaktionsschema für die Synthese der Oxazolopyrimidine 217-222

Allgemeine Vorschrift:

1.2 - 9.3 mmol 4-(Aryl)alkylamino-2-phenyl-1H-pyrimidin-6-on (**76-81**) werden in 10-30 ml 1M Natronlauge gelöst und es werden 1.1 eq Natriumnitrit, in wenig Wasser (5-8 ml) gelöst, zugegeben. Unter stetigem Rühren wird bis zur schwach sauren Reaktion 1M Schwefelsäure zugepft und nach erfolgter Zugabe 1 h weitergerührt.

Die Rohprodukte (**83-87, 95**) werden zur Reinigung in Ethanol/Wasser (1:4) gerührt, abfiltriert und getrocknet. Sie werden in einem Gemisch aus Wasser/Aceton 1:4 in der Wärme gelöst und man gibt unter kräftigem Rühren festes Natriumdithionit zu bis die Grünfärbung der Lösung vollständig verschwunden ist.

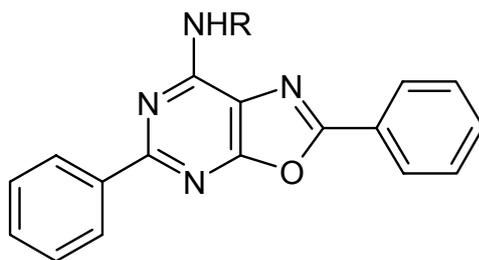
Anschließend wird bis zur beginnenden Kristallisation (im Fall des Propyl- (**90**), 1-Phenylethyl- (**94**) und 1-Methyl-2-phenylethyl-Derivates (**93**) entsteht ein Öl) eingengt und der Niederschlag nach mehreren Stunden Kühlen abfiltriert und getrocknet. Die substituierten Diamine (**89-94**) werden in Ethanol (evtl. in der Hitze) gelöst und mit 2 eq Benzaldehyd und 5 Tropfen Eisessig

versetzt. Die Mischung wird 5 h unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen wird der Rückstand abfiltriert und mit Petrolether gründlich gewaschen.

Anschließend werden die Rohprodukte in Toluol in der Hitze gelöst und 4 eq (bezogen auf das entsprechende Benzyliden-Zwischenprodukt) Mangan(III)acetat zugesetzt und bis zum Refluxieren erhitzt, wobei sich die Lösung dunkelbraun färbt. Nach 4 h wird bis zur Trockne eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch mit basischem Aluminiumoxid als stationärer Phase und CH_2Cl_2 als Eluens gereinigt.

Auf diese Weise werden die Oxazolopyrimidine **217-222** und die Purin-Nebenprodukte **162**, **180** und **215** dargestellt.

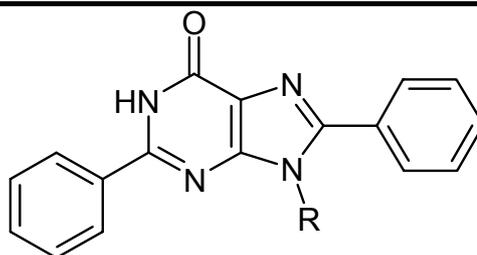
Tab. 16 Darstellung der Oxazolopyrimidine 217-222



Verbindung	R	M_G [g/mol]	Ansatz (bez. auf Ausbeute		Schmelzpunkt [°C]
			Aminopyrimidinon in mmol)	in mg (%)	
219	CH_2Ph	378.44	7.5	340 (12%)	143
217	CH_3	302.34	7.7	110 (5%)	170
220	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$	392.46	6.4	530 (21%)	158
221	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	392.46	0.9	80 (22%)	132
218	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	330.39	2.8	121 (13%)	144
222	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$	406.49	1.1	160 (36%)	113

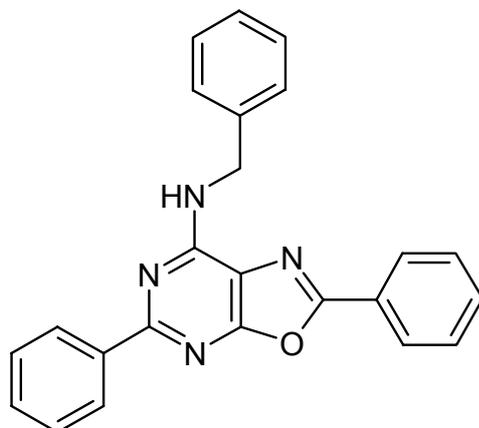
Bei der säulenchromatographischen Reinigung werden bei den jeweiligen Reaktionsansätzen zusätzlich zu den Oxazolopyrimidinen **219**, **221** und **222** die Purinderivate **180**, **215** und **162** isoliert.

Tab. 17. Purin-Nebenprodukte der Oxazolopyrimidin-Synthese



Verbindung	R	M _G [g/mol]	Korrespondierendes Oxazolopyrimidin	Ausbeute in mg (%)	Schmelzpunkt [°C]
180	CH ₂ Ph	378.44	219	141 (5%)	> 250
215	CH ₂ CH ₂ Ph	392.46	221	36 (10%)	> 250
162	CH ₂ CH(CH ₃)Ph	406.49	222	40 (9%)	276

7.2.49 Benzyl-(2,5-diphenyloxazo[5,4-*d*]pyrimidin-7-yl)-amin (219)



Ausbeute:

340 mg (12% der Theorie bez. auf **78**)

Schmelzpunkt:

143°C

Elementaranalyse:

$C_{24}H_{18}N_4O$	Ber.:	C 76.17 %	H 4.79 %	N 14.80 %
(378.44 g/mol)	Gef.:	C 75.85 %	H 4.88 %	N 14.62 %

1H -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

5.00 (bs, 2H, $NH-CH_2$), 5.99 (bt, 1H $\underline{NH-CH_2}$), 7.29 (t, 1H, $H_{arom.}$), 7.35 (t, 2H, $H_{arom.}$), 7.44-7.53 (m, 8H, $H_{arom.}$), 8.17 (d, 2H, $H_{arom.}$), 8.47 (bd, 2H, $H_{arom.}$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

44.9 ($NH-CH_2$), 115.7 (C7a), 126.7, 127.2, 127.7, 128.0, 128.3, 128.4, 128.8, 129.0, 130.4, 131.6, 137.7, 138.5 ($C_{arom.}$), 154.5 (C7), 158.5 (C5), 159.6 (C3a), 160.6 (C2).

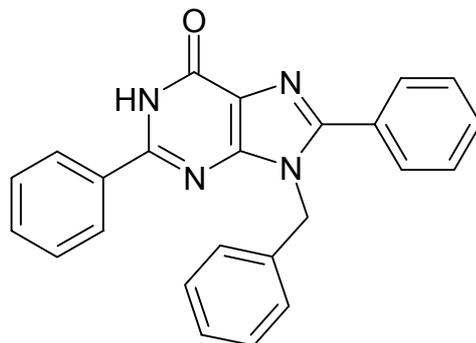
1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ [ppm]:

4.84 (bs, 2H, $NH-CH_2$), 7.22 (t, 1H, $H_{arom.}$), 7.32 (t, 2H, $H_{arom.}$), 7.46-7.49 (m, 5H, $H_{arom.}$), 7.61-7.63 (m, 3H, $H_{arom.}$), 8.14 (dd, 2H, $H_{arom.}$), 8.35 (dd, 2H, $H_{arom.}$), 8.91 (bs, 1H $\underline{NH-CH_2}$).

^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$) δ [ppm]:

43.7 (NH-CH₂), 115.3 (C7a), 126.4, 126.9, 127.6, 128.0, 128.4, 128.6, 129.5, 130.5, 131.9, 137.6, 139.9 (C_{arom}), 154.4 (C7), 158.5 (C5), 159.5 (C3a), 164.9 (C2).

7.2.50 9-Benzyl-2,8-diphenyl-1,9-dihydropurin-6-on (180)



Ausbeute:

141 mg (5% der Theorie bezogen auf **78**)

Schmelzpunkt:

> 250°C

Elementaranalyse:

$C_{24}H_{18}N_4O \cdot 0.25 H_2O$	Ber.:	C 75.28 %	H 4.87 %	N 14.63 %
(378.44 g/mol)	Gef.:	C 75.23 %	H 4.82 %	N 14.60 %

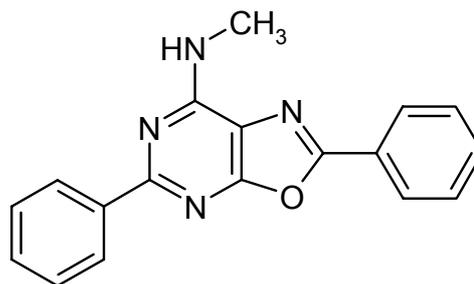
1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

5.59 (s, 2H, $\underline{CH_2}$ -Ph), 7.04 (d, 2H, $H_{arom.}$), 7.22 (t, 1H, $H_{arom.}$), 7.27 (t, 2H, $H_{arom.}$), 7.46-7.57 (m, 6H, $H_{arom.}$), 7.68 (d, 2H, $H_{arom.}$), 8.13 (d, 2H, $H_{arom.}$), 12.57 (bs, 1H, N1-H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

46.6 ($\underline{CH_2}$ -Ph), 122.6 (C5), 126.6, 127.7, 127.9, 128.7, 128.8, 128.88, 128.89, 129.8, 130.0, 131.5, 132.4, 149.7 ($C_{arom.}$), 149.7 (C8), 150.6 (C4), 153.4 (C2), 157.5 (C6).

7.2.51 (2,5-Diphenyl-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl)-methylamin (217)



Ausbeute:

110 mg (4.7 % der Theorie bez. auf **76**)

Schmelzpunkt:

170°C

Elementaranalyse:

$C_{18}H_{14}N_4O$	Ber.:	C 71.51 %	H 4.67 %	N 18.53 %
(302.34 g/mol)	Gef.:	C 71.64 %	H 4.89 %	N 18.41 %

1H -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

3.33 (bs, 3H, NH-CH₃), 5.68 (bqa, $J=4.6$ Hz, 1H, NH-CH₃), 7.49-7.51 (m, 6H, $H_{arom.}$), 8.17 (d, 2H, $H_{arom.}$), 8.49 (d, 2H, $H_{arom.}$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

28.0 (NH-CH₃), 115.7 (C7a), 126.7, 127.2, 128.3, 128.3, 129.0, 130.3, 131.5, 137.8 ($C_{arom.}$), 155.4 (C7), 159.3 (C3a), 160.6 (C2).

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ [ppm]:

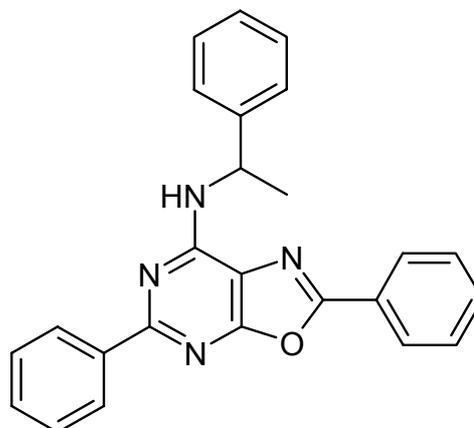
3.11 (bs, 3H, NH-CH₃), 7.46-7.51 (m, 3H, $H_{arom.}$), 7.58-7.63 (m, 3H, $H_{arom.}$), 8.12-8.14 (m, 2H, $H_{arom.}$), 8.22 (bs, 1H, NH-CH₃), 8.39 (bs, 2H, $H_{arom.}$).

^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$) δ [ppm]:

27.2 (NH-CH₃), 115.4 (C7a), 126.4, 126.8, 128.0, 128.5, 129.5, 130.5, 131.2, 137.7 ($C_{arom.}$), 155.1 (C7), 158.2 (C5), 159.5 (C3a), 164.6 (C2).

MS (EI):

$m/z = 302$	$M^{+\bullet}$ (100)
$m/z = 274$	$[M - CH_2=N^{\bullet}]^+$ (35)
$m/z = 199$	$[M - PhCN]^{+\bullet}$ (12)
$m/z = 171$	$[M - CH_2=N^{\bullet} - PhCN]^+$ (8)
$m/z = 104$	$[Ph-CN H]^+$ (25)

7.2.52 (2,5-Diphenyloxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7-yl)-(1-phenylethyl)-amin (220)

Ausbeute:

530 mg (21 % bezogen auf **80**)

Schmelzpunkt:

158°C

Elementaranalyse:

$C_{25}H_{20}N_4O$	Ber.:	C 76.51 %	H 5.14 %	N 14.28 %
(392.46 g/mol)	Gef.:	C 76.11 %	H 5.24 %	N 14.11 %

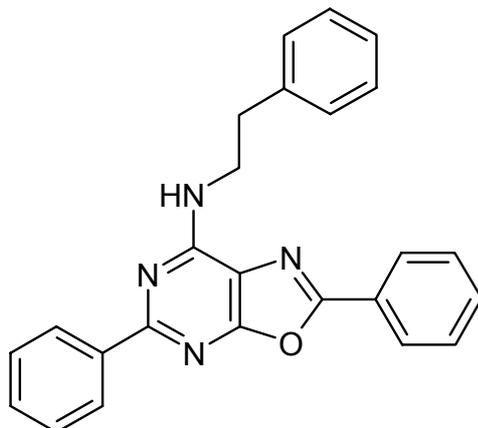
1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

1.62 (d, 3H, CH-CH₃), 5.63 (bqi, 1H, NH-CH-CH₃), 7.19 (t, 1H, H_{arom.}), 7.32 (t, 2H, H_{arom.}), 7.47-7.48 (m, 3H, H_{arom.}), 7.56 (d, 2H, H_{arom.}), 7.60-7.63 (m, 3H, H_{arom.}), 8.15 (dd, 2H, H_{arom.}), 8.32 (d, 2H, H_{arom.}), 8.81 (bd, 1H, NH).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

22.5 (CH₃), 49.9 (NH-CH), 115.2 (C7a), 126.4, 126.8, 126.9, 128.0, 128.4, 128.5, 129.5, 130.5, 131.8, 137.6, 145.3 (C_{arom.}), 153.7 (C7), 158.4 (C5), 159.3 (C3a), 165.0 (C2).

7.2.53 (2,5-Diphenyloxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7-yl)-phenethylamin (221)



Ausbeute:

80 mg (22 % bezogen auf **79**)

Schmelzpunkt:

132°C

Elementaranalyse:

$C_{25}H_{20}N_4O \cdot 0.3 H_2O$	Ber.:	C 75.36 %	H 5.23 %	N 14.06 %
(392.46 g/mol)	Gef.:	C 75.75 %	H 5.14 %	N 13.97 %

1H -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

3.07 (t, 2H, Ph- CH_2), 4.05 (bs, 2H, NH - $\underline{CH_2}$), 5.78 (t, 1H, \underline{NH} - CH_2), 7.24 (t, 1H, $H_{arom.}$), 7.29-7.35 (m, 4H, $H_{arom.}$), 7.46-7.51 (m, 6H, $H_{arom.}$), 8.17 (d, 2H, $H_{arom.}$), 8.48 (bs, 2H, $H_{arom.}$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ [ppm]:

36.0 (Ph- CH_2), 42.3 (NH - $\underline{CH_2}$), 115.4 (C7a), 126.6, 126.7, 127.2, 128.3, 128.7, 128.9, 129.0, 130.3, 131.5, 137.8, 138.8 ($C_{arom.}$), 154.7 (C7), 158.0 (C5), 159.3 (C3a), 160.5 (C2).

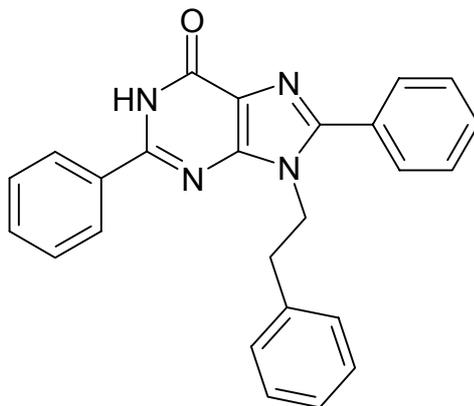
1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ [ppm]:

3.03 (t, 2H, Ph- CH_2), 3.85-4.12 (bs, 2H, NH - $\underline{CH_2}$), 7.20 (t, 1H, $H_{arom.}$), 7.29-7.32 (m, 4H, $H_{arom.}$), 7.49-7.51 (m, 3H, $H_{arom.}$), 7.61-7.62 (m, 3H, $H_{arom.}$), 8.14 (dd, 2H, $H_{arom.}$), 8.39 (bs, 3H, $H_{arom.}$, \underline{NH} - CH_2).

^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$) δ [ppm]:

35.1 (Ph-CH₂), 42.0 (NH-CH₂), 115.3 (C7a), 126.3, 126.4, 126.9, 127.9, 128.5, 128.6, 128.8, 129.5, 130.5, 131.8, 137.7, 139.6 (C_{arom.}), 154.6 (C7), 158.3 (C5), 159.5 (C3a), 164.8 (C2).

7.2.54 9-Phenethyl-2,8-diphenyl-1,9-dihydro-purin-6-on (215)



Ausbeute:

36 mg (10% der Theorie bezogen auf **79**)

Schmelzpunkt:

> 250°C

$C_{25}H_{20}N_4O$

(392.46 g/mol)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

3.01 (t, 2H, $\underline{CH_2}$ -Ph), 4.55 (t, 2H, N- $\underline{CH_2}$), 6.94 (d, 2H, $H_{arom.}$), 7.10-7.17 (m, 3H, $H_{arom.}$), 7.52-7.61 (m, 8H, $H_{arom.}$), 8.15 (dd, 2H, $H_{arom.}$), 12.45 (bs, 1H, N1-H)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

35.1 (Ph- CH_2), 45.0 (NH- $\underline{CH_2}$), 122.5 (C5), 126.6, 127.9, 128.4, 128.7, 128.8, 129.8, 130.1, 131.3, 137.6 ($C_{arom.}$), 149.7 (C8), 150.3 (C4), 152.9 (C2), 157.5 (C6).

MS (EI)

$m/z = 392$ $M^{+\bullet}$ (100)

$m/z = 301$ $[M - Ph-CH_2\bullet]^+$ (15)

$m/z = 288$ $[M - Ph-CH=CH_2]^{+\bullet}$ (80)

$m/z = 185$ $[M - Ph-CH=CH_2 - Ph-CN]^{+\bullet}$ (35)

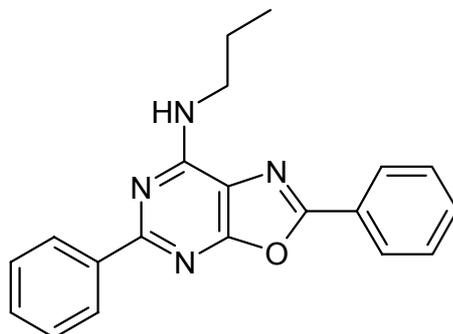
$m/z = 104$ $[Ph-CN\dot{H}]^+$ (40)

$m/z = 103$ [Ph-C=CH₂]⁺ (5)

Berechnete Masse : 392.4207 g/mol

HR-MS (EI) (m/z) : 392.1634

Berechnete Summenformel : C₂₅H₁₀N₄O

7.2.55 (2,5-Diphenyloxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7-yl)-propylamin (218)

Ausbeute:

121 mg (13 % bezogen auf 77)

Schmelzpunkt:

144°C

Elementaranalyse:

$C_{20}H_{18}N_4O \cdot 0.3 H_2O$	Ber.:	C 71.41 %	H 5.59 %	N 16.65 %
(330.39 g/mol)	Gef.:	C 71.49 %	H 5.55 %	N 16.52 %

1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

0.97 (t, 3H, $CH_2-CH_2-\underline{CH_3}$), 1.79 (sx 2H, $CH_2-\underline{CH_2}-CH_3$), 3.53-3.87 (m, 2H, $\underline{CH_2}-CH_2-CH_3$), 7.48-7.52 (m, 3H, $H_{arom.}$), 7.60-7.63 (m, 3H, $H_{arom.}$), 8.13 (dd, 2H, $H_{arom.}$), 8.32 (bs, 1H, NH), 8.38 (m, 2H, $H_{arom.}$).

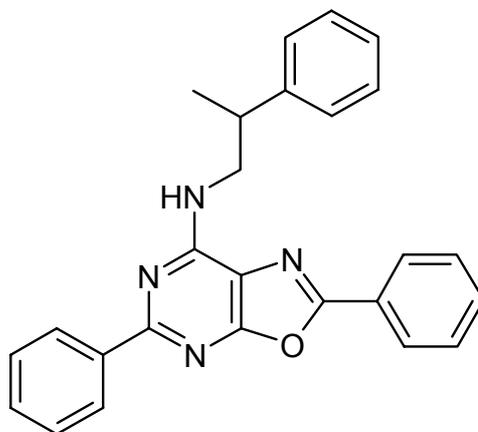
^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

11.6 ($CH_2-CH_2-\underline{CH_3}$), 22.3 ($CH_2-\underline{CH_2}-CH_3$), 42.2 ($\underline{CH_2}-CH_2-CH_3$), 115.2 (C7a), 126.5, 126.9, 127.9, 128.5, 129.5, 130.5, 131.8, 137.7 ($C_{arom.}$), 154.7 (C7), 158.2 (C5), 159.5 (C3a), 164.8 (C2).

MS (EI):

$m/z = 330$	$M^{+\bullet}$ (100)
$m/z = 315$	$[M - CH_3]^+$ (25)
$m/z = 301$	$[M - C_2H_5]^+$ (50)
$m/z = 288$	$[M - C_3H_6]^{+\bullet}$ (70)
$m/z = 105$	$[Ph-CO]^+$ (20)
$m/z = 104$	$[Ph-CN H]^+$ (25)

**7.2.56 (2,5-Diphenyloxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7-yl)-(2-phenylpropyl)-amin
(222)**



Ausbeute

160 mg (36% der Theorie bezogen auf **81**)

Schmelzpunkt:

113°C

Elementaranalyse:

$C_{26}H_{22}N_4O$	Ber.:	C 76.83 %	H 5.46 %	N 13.78 %
(406.49 g/mol)	Gef.:	C 76.21 %	H 5.51 %	N 13.55 %

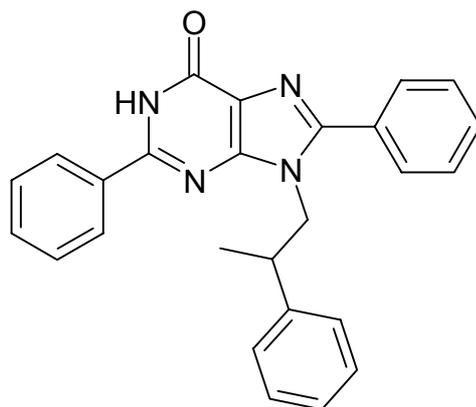
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ [ppm]:

1.31 (d, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$), 3.31-3.37 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$), 3.66-3.72, 3.84-3.90 (2x m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$), 7.18 (t, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.29-7.35 (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.51-7.52 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.60-7.63 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.13 (dd, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.30-8.42 (m, 3H, NH, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ [ppm]:

19.5 (CH-CH_3), 39.0 ($\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$), 47.4 ($\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$), 115.2 (C7a), 126.4, 126.4, 126.9, 127.3, 127.9, 128.5, 128.6, 129.5, 130.5, 131.8, 137.7, 145.0 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 154.6 (C7), 158.3 (C5), 159.4 (C3a), 164.8 (C2).

7.2.57 2,8-Diphenyl-9-(2-phenylpropyl)-1,9-dihydropurin-6-on (162)



Ausbeute:

40 mg (9% der Theorie bezogen auf **81**)

Schmelzpunkt:

276°C*

Elementaranalyse:

$C_{26}H_{22}N_4O \cdot 0.25 H_2O$	Ber.:	C 75.98 %	H 5.52 %	N 13.63 %
(406.49 g/mol)	Gef.:	C 76.05 %	H 5.48 %	N 13.65 %

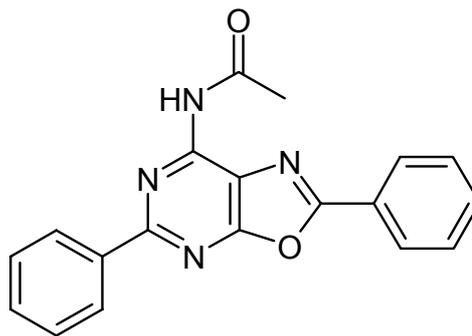
1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

1.11 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2 -CH-CH₃), 3.07 (sx, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_2 -CH- CH_3), 4.47-4.57 (m, 2H, CH₂-CH- CH_3), 6.89 (d, 2H, $H_{arom.}$), 7.05-7.11 (m, 3H, $H_{arom.}$), 7.54-7.64 (m, 8H, $H_{arom.}$), 8.16 (d, 2H, $H_{arom.}$), 12.42 (bs, 1H, N1-H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

18.4 (CH -CH₃), 39.3 (CH_2 -CH- CH_3), 50.2 (CH₂-CH- CH_3), 122.2 (C5), 126.8, 127.0, 127.9, 128.3, 128.80, 128.81, 128.83, 129.8, 130.4, 131.4, 132.4, 142.4 ($C_{arom.}$), 149.8 (C8), 150.4 (C4), 152.7 (C2), 157.4 (C6).

7.2.58 N-(2,5-Diphenyloxazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl)-acetamid (182)



93 mg (0.32 mmol) **181** werden in 15 ml Toluol gelöst und 35 mg (0.32 mmol) Acetanhydrid werden zutropft. Nach 12 h Erhitzen unter Reflux wird der Ansatz abgekühlt und der gebildete weiße Niederschlag abfiltriert. Es wird mit viel (ca. 150 ml) Petrolether gewaschen und der Niederschlag getrocknet.

Ausbeute:

98 mg (94% der Theorie)

Schmelzpunkt::

242°C

Elementaranalyse:

$C_{19}H_{14}N_4O_2$	Ber.:	C 69.08%	H 4.27%	N 16.96%
(330.35 g/mol)	Gef.:	C 69.03 %	H 4.30 %	N 16.91 %

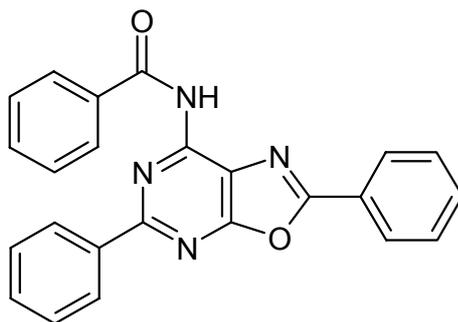
1H -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

2.36 (s, 3H, CO-CH₃), 7.52-7.55 (m, 3H, H_{arom.}), 7.62-7.69 (m, 3H, H_{arom.}), 8.20 (dd, 2H, H_{arom.}), 8.42 (dd, 2H, H_{arom.}), 10.91 (bs, 1H, CO-NH).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ [ppm]:

24.1 (CO-CH₃), 120.1 (C7a), 125.6, 127.3, 127.9, 128.4, 129.2, 130.6, 132.3, 136.5 (C_{arom.}), 149.8 (C7), 159.1 (C5), 160.1 (C3a), 166.5 (C2), 168.6 (CO-CH₃).

7.2.59 N-(2,5-Diphenyloxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7-yl)-benzamid (183)



50 mg (0.17 mmol) **181** werden in Toluol gelöst und 90 mg (0.34 mmol) Benzoësäureanhydrid werden zugetropft. Nach 12 h Erhitzen unter Reflux wird der Ansatz abgekühlt und der gebildete weiße Niederschlag abfiltriert und mit viel (ca. 150 ml) Petrolether gewaschen.

Ausbeute:

27 mg (40% der Theorie)

Schmelzpunkt:

> 250°C

¹H-NMR (DMF-*d*₇) δ [ppm]:

7.56-7.58 (m, 3H, H_{arom.}), 7.62 (t, 2H, H_{arom.}), 7.65-7.72 (m, 4H, H_{arom.}), 8.23-8.28 (m, 4H, H_{arom.}), 8.49 (dd, 2H, H_{arom.}), 11.27 (bs, 1H, CO-NH).

¹³C-NMR (DMF-*d*₇) δ [ppm]:

122.8 (C7a), 127.0, 128.4, 129.0, 129.2, 129.3, 129.4, 130.1, 131.6, 133.2, 133.3, 134.8, 137.9 (C_{arom.}), 152.0 (C7), 160.6, 161.6 (C5/C3a), 168.1 (Ph-CO).

MS (EI)

m/z = 392 M⁺• (30)

m/z = 363 [M - OH]⁺ (20)

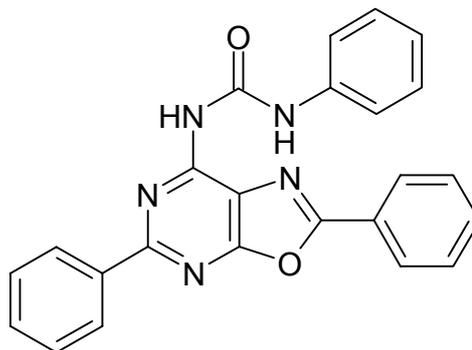
m/z = 315 [M - Ph]⁺ (5)

m/z = 105 [Ph-CO]⁺ (100)

Berechnete Masse : 392.4207 g/mol

HR-MS (EI) (m/z) : 392.1282

Berechnete Summenformel : C₂₄H₁₆N₄O₂

7.2.60 1-(2,5-Diphenyloxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7-yl)-3-phenylharnstoff (185)

53 mg (0.18 mmol) **181** werden in Toluol gelöst und 27 mg (0.24 mmol) Phenylisocyanat werden hinzugegeben. Nach 24 h Erhitzen unter Reflux wird der Ansatz abgekühlt und der gebildete weiße Niederschlag abfiltriert und mit viel (150 ml) Petrolether gewaschen.

Ausbeute:

40 mg (55% der Theorie)

Schmelzpunkt:

253°C*

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

7.11 (t, 1H, H_{arom}), 7.37-7.40 (m, 2H, H_{arom}), 7.58-7.63 (m, 5H, H_{arom}), 7.64-7.69 (m, 3H, H_{arom}), 8.23 (dd, 2H, H_{arom}), 8.39 (dd, 2H, H_{arom}), 10.19 (bs, 1H, CO-NH-Ph), 10.78 (bs, 1H, CO-NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

113.9 (C_{arom}), 117.6 (C7a), 119.2, 123.1, 127.3, 127.8, 128.6, 128.8, 129.2, 130.9, 132.3, 136.5, 138.3, 150.1 (C_{arom}), 150.4 (C7), 154.9 (NH-CO-NH), 158.9 (C5), 160.2 (C3a), 165.9 (C2).

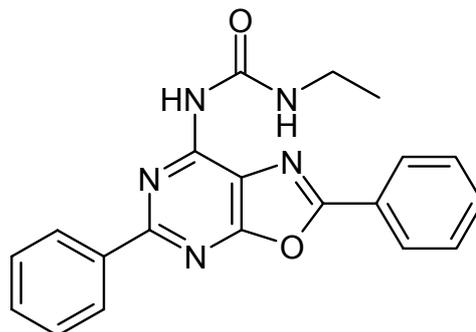
MS (EI)

m/z = 407	M ⁺ • (10)
m/z = 314	[M-Ph-NH ₂] ⁺ • (100)
m/z = 288	[M-PhNCO] ⁺ • (80)
m/z = 119	[Ph-NCO] ⁺ • (80)
m/z = 105	[Ph-CO] ⁺ (40)
m/z = 93	[Ph-NH ₂] ⁺ • (40)

Berechnete Masse : 407.4354 g/mol

MS (EI) (m/z) : 407.1383

Berechnete Summenformel : $C_{24}H_{17}N_5O_2$

7.2.61 1-(2,5-Diphenyloxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7-yl)-3-ethylharnstoff (184)

140 mg (0.5 mmol) **181** werden in 20 ml Toluol gelöst und 0.16 ml (0.75 mmol) Ethylisocyanat werden hinzugegeben. Nach 8 h Erhitzen unter Reflux werden weitere 0.75 mmol Ethylisocyanat hinzugefügt und der Ansatz weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete weiße Niederschlag wird abfiltriert und mit 60 ml Toluol gewaschen.

Ausbeute:

165 mg (95% der Theorie)

Schmelzpunkt:

215°C

Elementaranalyse:

$C_{20}H_{17}N_5O_2$	Ber.:	C 66.84 %	H 4.77 %	N 19.49 %
(359.39 g/mol)	Gef.:	C 66.75 %	H 4.71 %	N 19.33 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ [ppm]:

1.26 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.37 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 7.55-7.56 (m, 3H, H_{arom}), 7.63-7.67 (m, 3H, H_{arom}), 8.20 (d, 2H, H_{arom}), 8.29 (d, 2H, H_{arom}), 8.80 (bs, 1H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_3$), 9.68 (bs, 1H, NH-CO-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ [ppm]:

14.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 34.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 116.9 (C7a), 125.6, 127.2, 127.6, 128.6, 129.2, 130.8, 132.2, 136.4 (C_{arom}), 150.7 (C7), 152.5 (C5), 158.7, 160.0 (C3a, NH-CO-NH), 165.5 (C2).

7.3 Pharmakologische Studien an Tiermodellen

7.3.1 ZNS-Aktivität und Auswirkungen auf das Verhalten

7.3.1.1 Photo-Actometer-Test:

Dosisabhängig

Die Substanzen **161** und **N3-Phenacyluridin** werden in 0.8%iger Kochsalzlösung suspendiert oder gelöst, so dass sich eine Konzentration von 20 mg/ml ergibt. Es werden Mäuse mit einem Körpergewicht von ca. 35 g ausgewählt, die paarweise eine Einzeldosis (20, 15, 10 und 5 mg/je Maus oder 571 mg, 429 mg, 286 mg und 143 mg/kg Körpergewicht) der zu prüfenden Substanz durch intraperitoneale Injektion erhalten. Eine Stunde nach der Injektion wird die Aktivität der Tiere mit dem Photo-Actometer bestimmt, wobei ein Beobachtungszeitraum von 60 s angesetzt wird.

Tab. 18. Dosisabhängiger Photo-Actometer-Test

	Mittelwert (counts/60 s)	SEM	n (Anzahl der Tiere)	P-Wert gegen Kontrolle	Signifikanz
Kontrolle	49.5	4.8	4	-	-
161 (20 mg)	11.5	4.5	2	0.004	**
161 (15 mg)	38.0	7.0	2	0.122	ns
161 (10 mg)	53.0	2.0	2	0.329	ns
161 (5 mg)	47.5	5.5	2	0.408	ns
N3 (20 mg)	22.5	2.5	2	0.011	*
N3 (15 mg)	19.0	8.0	2	0.013	*
N3 (10 mg)	14.0	6.0	2	0.006	**
N3 (5 mg)	23.5	8.5	2	0.022	*

Zeitabhängig

Die Substanzen **161**, **216**, **PSB 63** und **N3-Phenacyluridin (N3)** werden in 0.8%iger Kochsalzlösung suspendiert oder gelöst, so dass sich eine Konzentration von 6 mg/ml ergibt. Es

werden Mäuse mit einem Körpergewicht von ca. 30 g ausgewählt, die in Gruppen zu sechs Tieren eingeteilt werden und eine Dosis von 0.8 ml (entspricht einer Einzeldosis von 4.8 mg/Maus oder 0.16 mg/g Körpergewicht) der zu prüfenden Substanz durch intraperitoneale Injektion erhalten. 45 Minuten nach der Injektion wird die Aktivität der Tiere mit dem Photo-Actometer bestimmt, wobei ein Beobachtungszeitraum von 300 s angesetzt wird.

Da die untersuchten Tiere jeweils als Gruppe in den Versuchsraum eingebracht werden ergibt sich für jede Messung nur ein Wert und eine statistische Betrachtung kann nicht erfolgen.

Tab. 19. Zeitabhängiger Photo-Actometer-Test

Probe	45 min. [counts]	75 min. [counts]	105 min. [counts]	135 min. [counts]
Kontrolle	460	353	302	189
216	267	124	57	16
161	332	214	64	39
PSB 63	369	310	211	195
N3-Ph	290	234	166	202

7.3.1.2 Rota-Rod Experiment:

Die Substanz **216** wird in 0.8%iger Kochsalzlösung suspendiert, so dass sich eine Konzentration von 6 mg/ml ergibt. Es werden neun Mäuse mit einem Körpergewicht von 30 bis 40 g ausgewählt, wobei fünf Tiere, die eine Dosis von 0.16 mg/g Körpergewicht der zu prüfenden Substanz durch intraperitoneale Injektion erhalten, die Testgruppe darstellen und die weiteren vier Tiere die Kontrollgruppe sind. 15 Minuten nach der Gabe werden die Mäuse in der beschriebenen Weise (Kapitel 5.2.1.1b) mit dem Rota-Rod untersucht und die Zeiten notiert. Dieses Procedere wird nach 45 und 60 min. wiederholt.

Tab. 20. Rota-Rod-Experiment

	Mittelwert (Verweildauer in s)	SEM	n (Anzahl der Tiere)	P-Wert gegen Kontrolle	Signifikanz
Kontrolle + 15 min	102.5	66.9	4		
216 + 15 min	44.0	20.3	5	0.192	ns
Kontrolle + 45 min	88.8	41.8	4		
216 + 45 min	24.0	15.8	5	0.078	ns
Kontrolle + 60 min	89.5	41.3	4		
216 + 60 min	15.0	11.6	5	0.047	*

Drei der fünf mit **216** behandelten Mäuse sind nach 60 min. nicht mehr in der Lage, sich an dem Balken festzuhalten.

7.3.1.3 Pentobarbital-induzierte Schlafdauer

Je 120 mg der Substanzen **161** und **N3-Phenacyluridin** werden in 20.0 ml dest. Wasser mit Zusatz von 0.05 ml Tween 80[®] suspendiert oder gelöst, so dass sich eine Konzentration von 6 mg/ml ergibt. Es werden Mäuse mit einem Körpergewicht von ca. 35 bis 40 g ausgewählt, die in drei Gruppen zu je sechs Tieren eingeteilt werden. Gruppe I erhält eine Dosis von 2.4 mg/g Körpergewicht **161**, Gruppe II erhält 2.4 mg/g Körpergewicht **N3-Phenacyluridin** durch intraperitoneale Injektion. Alle drei Gruppen erhalten 30 Minuten nach der Injektion eine i.p.

Gabe von 0.04 mg/g Körpergewicht Pentobarbital in dest. Wasser. Die Schlafdauer wird mittels "Righting Test" bestimmt und festgehalten.

Tab. 21. Durch Pentobarbital induzierter Schlaf und Auswirkungen von 161 und N3 auf die Schlafdauer

	Mittelwert (Schlafdauer in min.)	SEM	n (Anzahl der Tiere)	P-Wert gegen Kontrolle	Signifikanz
Kontrolle	36.7	11.3	6	-	-
161	80.6	13.9	5	0.017	*
N3	71.8	18.3	5	0.062	ns

7.3.2 Mydriatische oder miotische Effekte

Von den Substanzen **161** und **N3-Phenacyluridin** wird eine Suspension bzw. Lösung der Konzentration 10 µg/ml hergestellt. Als Positiv-Vergleich dient eine 10%ige Lösung von Phenylephrin-Hydrochlorid. Es werden drei Kaninchen ausgewählt und bei jedem der Tiere zwischen das untere linke Augenlid und das Auge jeweils 0.1 ml der entsprechenden Lösung eingeträufelt. Das rechte Auge eines jeden Tieres dient als Negativ-Kontrolle. Es wird für einen Zeitraum von insgesamt drei Stunden zunächst alle fünf Minuten während der ersten Stunde, dann alle 30 min., die Größe der Pupillen sowie die Reaktion der Augen auf Lichteinfall und auf Berührung der Cornea verglichen. Die Berührung der Augen erfolgt mit einem Bleistift, der von hinten an das Auge herangeführt wird, um das Erschrecken und die unerwünschte Reaktion der Tieres durch eine Bewegung von vorne auf das Auge zu vermeiden.

Außer bei der Positiv-Kontrolle Phenylefrin, das erwartungsgemäß eine Dilatation der Pupillen bewirkt, werden keinerlei Effekte am Auge beobachtet. Positiv zu vermerken bleibt, dass auch keine Rötungen oder sonstige Reaktionen, die auf eine Schädigung des Auges hindeuten, zu sehen waren.

7.3.3 Antinociceptive Effekte

Je 120 mg der Substanzen **161** und **N3-Phenacyluridin** werden in 20.0 ml dest. Wasser mit Zusatz von 0.05 ml Tween 80[®] suspendiert oder gelöst, so dass sich eine Konzentration von 6 mg/ml ergibt. Es werden Mäuse mit einem Körpergewicht von ca. 35 bis 40 g ausgewählt, die in fünf Gruppen zu je sechs Tieren eingeteilt werden. Gruppe I erhält eine Dosis von 2.4 mg/g Körpergewicht **161**, Gruppe II erhält 2.4 mg/g Körpergewicht **N3-Phenacyluridin** und Gruppe III 2.4 mg/g Körpergewicht **216** durch intraperitoneale Injektion. Gruppe IV dient als Negativkontrolle und erhält 0.8%ige Kochsalzlösung mit 0.05 ml Tween 80[®], Gruppe V ist die Positivkontrolle und erhält 18 mg/kg Pethidin. Alle Mäuse werden gruppenweise nach 30 Minuten nacheinander mit einer Klemme am Schwanz versehen und die Zeit festgehalten, nach der die Tiere auf den Fremdkörper reagieren ("tail-clip-Methode"). Anschließend werden wiederum gruppenweise die Schwänze aller Tiere nacheinander in 50° C warmes Wasser gehalten und die Zeit notiert, bis die Mäuse durch ein kräftiges Zucken des Schwanzes aus dem Wasser heraus versuchen, der Wärmequelle zu entkommen ("tail-dip-Methode").

Tab. 22. Untersuchung auf antinociceptive Effekte

	Mittelwert (Reaktionszeit in s)	SEM	n (Anzahl der Tiere)	P-Wert gegen Kontrolle	Signifikanz
Kontrolle (Tail clip)	6.8	0.5	6	-	-
161	9.8	1.1	6	0.016	*
N3	12.5	2.0	6	0.011	*
216	7.8	1.6	6	0.277	ns
pos. Kontrolle (Pethidin)	38.0	17.0	6	0.048	*
Kontrolle (Tail-Dip)	8.8	1.3	6	-	-
161	10.8	1.4	6	0.158	ns
N3	11.3	0.6	6	0.051	ns
216	7.3	1.3	6	0.213	ns
pos. Kontrolle (Pethidin)	19.2	5.3	6	0.044	*

7.3.4 Cardiovasculäre Aktivität

Ein Froschherz wird nach der Sektion entnommen und wie in Kapitel 5.2.1.4 beschrieben via Vena cava inferior an einer Symes-Kannüle befestigt sowie die Perfusion mit Frogs Ringer Solution (FRS) bei gleichbleibenden Druckverhältnissen gewährleistet. Nach Äquilibration des Systems für ca. 10 min. werden die Normalwerte für die Schlagfrequenz des Herzens (HR = Heart Rate), das Schlagvolumen in ml (CO = Cardiac Output) und die Kontraktionskraft (CF = Contraction Force) für 60 Sekunden bestimmt.

Als Testsubstanzen werden **216** (als Suspension in 0.8 % Kochsalzlösung der Konzentrationen 1 mg/ml und 5 mg/ml mit jeweils 2% Tween[®]80), **N3-Phenacyluridin** (als Lösung in 0.8 % Kochsalzlösung der Konzentration 6 mg/ml), **161** (als Suspension in 0.8 % Kochsalzlösung der Konzentration 6 mg/ml) und **PSB 63** (als Suspension in 0.8 % Kochsalzlösung der Konzentration 6 mg/ml) Zusätzlich werden zwei Lösungen von Tween[®]80 mit 0.4% und 2% Gehalt untersucht.

Vor jeder Testsubstanz wird der Normalwert durch anhaltende Perfusion mit FRS, wodurch alle Reste der Testsubstanzen ausgespült werden, wiederhergestellt und durch eine Neubestimmung bestätigt.

Tab. 23. Ergebnisse der Tests auf cardiovaskuläre Effekte

Probe	N	216 (0.3 ml, 1 mg/ml)	216 (1.0 ml, 1 mg/ml)	216 (0.3 ml, 5 mg/ml)	216 (1.0 ml, 5 mg/ml)
HR	46	45	38	42	37
CO[ml]	22	20	17	19	18
CF[%]	100	80	50	50	Herzstillstand

Probe	N	Tween [®] 80 (2%)	Tween [®] 80 (0.4%)	Tween [®] 80 (2%)
HR	45	44	43	43
CO[ml]	22	18	19	19
CF[%]	100	30	70	60

Probe	N	N3-Ph (0.1 ml, 6 mg/ml)	N3-Ph (0.3 ml, 6 mg/ml)	N3-Ph (0.6 ml, 6 mg/ml)
HR	59	59	59	58
CO[ml]	30	39	30	30
CF[%]	100	100	100	100

Probe	N	PSB 63 (0.1 ml, 6 mg/ml)	PSB 63 (0.3 ml, 6 mg/ml)	PSB 63 (0.6 ml, 6 mg/ml)
HR	67	63	63	60
CO[ml]	23	23	25	24
CF[%]	100	100	100	100

Probe	N	161 (0.1 ml, 6 mg/ml)
HR	48	50
CO[ml]	25	28
CF[%]	100	150

7.4 Radioligandbindungsstudien an Adenosinrezeptoren

7.4.1 Kompetitions-Experimente mit [³H]CCPA an nativen Ratten-A₁-Adenosinrezeptoren¹⁸⁷

Ansatz			
Parameter	Substanz	Endkonzentration	Volumen
Testsubstanz:	Inhibitor	s.u.	
Unspezifische Bindung	CADO in DMSO	10 µM	25 µL
Gesamtbindung:	DMSO	2,5 %	
Inkubationspuffer	TRIS/pH 7,4	50 mM	775 µL
Radioligand	[³ H]CCPA (K _D = 0,2 nM) ¹⁹²	0,5 nM	100 µL
Protein	Ratten-Cortex + ADA	75 µg	100 µL
Gesamtvolumen			1000 µL

Die Testsubstanzen werden in DMSO gelöst und eine Verdünnungsreihe von 7 Konzentrationen in DMSO hergestellt, die einen Konzentrationsbereich von mindestens 3 Zehnerpotenzen abdeckt. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung, der Gesamtbindung und der Testsubstanz-Konzentrationen werden Dreifachbestimmungen der jeweiligen Substanz durchgeführt, die in Polypropylen-Reagenzgläsern vorgelegt wird. Dann werden der Inkubationspuffer und die in TRIS-Puffer hergestellte Radioligand-Lösung zugegeben. Das Ratten-Cortex-Homogenat wird in TRIS-Puffer suspendiert und nach Zugabe von 1 I.U. Adenosindesaminase pro mg Protein 15 min bei 25°C inkubiert. Das Gewebehomogenat wird dem Ansatz zuletzt hinzugefügt und alle Komponenten gut mit Hilfe eines Schüttelmixers durchmischt. Nach 90 Minuten Inkubation bei 25°C wird die Suspension mit einem Zellharvester über GF/B-Glasfaserfilter filtriert und dreimal mit je 1-2 ml eiskaltem TRIS-Puffer (50 mM, pH 7.4) nachgespült. Dadurch werden der gebundene und der freie Radioligand voneinander getrennt. Die Filter werden ausgestanzt, in 4 ml Szintillationsvials überführt und mit je 2 ml Ultima-Gold-Szintillations-Cocktail versetzt. Zur besseren Aufnahme der wässrigen Phase durch den Cocktail werden die Proben geschüttelt und nach 9 h Präinkubation je 3 min im LSC-Counter gezählt.

7.4.2 Kompetitions-Experimente mit [³H]MSX-2 an nativen Ratten-A_{2A}-Adenosinrezeptoren¹⁸⁷

Ansatz			
Parameter	Substanz	Endkonzentration	Volumen
Testsubstanz:	Inhibitor	s.u.	
Unspezifische Bindung	NECA in DMSO	50 µM	25 µL
Gesamtbindung:	DMSO	2,5 %	
Inkubationspuffer	TRIS/pH 7,4	50 mM	775 µL
Radioligand	[³ H]MSX-2 (K _D = 8,0 nM) ¹⁹³	1,0 nM	100 µL
Protein	Ratten-Striatum + ADA	75 µg	100 µL
Gesamtvolumen			1000 µL

Die Testsubstanzen werden in DMSO gelöst und eine Verdünnungsreihe von 7 Konzentrationen in DMSO hergestellt, die einen Konzentrationsbereich von mindestens 3 Zehnerpotenzen abdeckt. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung, der Gesamtbindung und der Testsubstanz-Konzentrationen werden Dreifachbestimmungen der jeweiligen Substanz durchgeführt, die in Polypropylen-Reagenzgläsern vorgelegt wird.

Dann werden der Inkubationspuffer und der Radioligand zugefügt. Das Ratten-Striatum-Homogenat wird in TRIS-Puffer suspendiert, nach Zugabe von 1 I.U. Adenosin-desaminase pro mg Protein 15 min bei 25°C inkubiert und als letztes zum Ansatz gegeben, der mit einem Schüttelmixer durchmischt wird.

Ein GF/B-Glasfaserfilter wird für 30 Minuten bei 4°C in 0,5%iger wässriger Polyethylenimin-Lösung eingelegt, um die unspezifische Bindung des Radioliganden zu verringern. Der Bindungsassay wird nach 30 Minuten Inkubation bei 25°C mit einem Zellharvester über den PEI-getränkten GF/B-Glasfaserfilter filtriert und schnell dreimal mit je 1 ml eiskaltem TRIS-Puffer nachgespült, um den gebundenen und den freien Radioliganden voneinander zu trennen. Die Filter werden ausgestanzt, in 4 ml Szintillationsvials überführt und mit je 2 ml Ultima-Gold-Szintillations-Cocktail versetzt. Zur besseren Aufnahme der wässrigen Phase durch den Cocktail werden die Proben geschüttelt und nach 9 h Präinkubation je 3 min im LSC-Counter gezählt.

7.4.3 Kompetitions-Experimente mit [³H]PSB-298 an rekombinanten humanen A_{2B}-Adenosinrezeptoren¹⁸⁷

Ansatz			
Parameter	Substanz	Endkonzentration	Volumen
Testsubstanz:	Inhibitor	s.u.	
Unspezifische Bindung	NECA in 20 % DMSO	1 mM	10 µL
Gesamtbindung:	20 % DMSO	1,0 %	
Inkubationspuffer	TRIS/pH 7,4	50 mM	100 µL
Radioligand	[³ H]PSB-298 (K _D = 60 nM)	1,0 nM	50 µL
Protein	A _{2B} (h)-Membranen + ADA	50 µg	40 µL
Gesamtvolumen			200 µL

Die Testsubstanzen werden in DMSO gelöst und daraus durch 1 zu 5 Verdünnung mit TRIS-Puffer (50 mM/pH 7,4) eine Stammlösung mit 5 % DMSO erhalten. Dann wird eine Verdünnungsreihe von 7 Konzentrationen mit 5 %iger DMSO-Lösung hergestellt, die einen Konzentrationsbereich von mindestens 3 Zehnerpotenzen abdeckt. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung, der Gesamtbindung und der Testsubstanz-Konzentrationen werden von der jeweiligen Substanz, die in Polypropylen-Reagenzgläsern vorgelegt wird, Doppelbestimmungen durchgeführt.

Dann werden der Inkubationspuffer und die in TRIS-Puffer hergestellte Radioligand-Lösung zugegeben. Die rekombinanten A_{2B}-Membranen werden in TRIS-Puffer suspendiert und nach Zugabe von 1 I.U. Adenosindesaminase pro mg Protein 15 min bei 25°C inkubiert. Die Proteinsuspension wird dem Ansatz als letzte Komponenten hinzugefügt, der anschließend mit Hilfe eines Schüttelmixers gut durchmischt wird.

Der Bindungsassay wird nach 60 Minuten Inkubation bei 25°C mit einem Zellharvester über einen GF/B-Glasfaserfilter filtriert und schnell dreimal mit je 1 ml eiskaltem TRIS-Puffer nachgespült, um den gebundenen und den freien Radioliganden voneinander zu trennen. Die Filter werden ausgestanzt, in 4 ml Szintillationsvials überführt und mit je 2 ml Ultima-Gold-Szintillations-Cocktail versetzt. Zur besseren Aufnahme der wässrigen Phase durch den Cocktail werden die Proben geschüttelt und nach 9 h Präinkubation je 3 min im LSC-Counter gezählt.

7.4.4 Kompetitions-Experimente mit [³H]PSB-11 an rekombinanten humanen A₃- Adenosinrezeptoren¹⁸⁷

Ansatz			
Parameter	Substanz	Endkonzentration	Volumen
Testsubstanz:	Inhibitor	s.u.	
Unspezifische Bindung	R-PIA in DMSO	100 µM	10 µL
Gesamtbindung:	DMSO	2,0 %	
Inkubationspuffer	TRIS/pH 7,4	50 mM	350 µL
Radioligand	[³ H]PSB-11 (K _D = 4,9 nM) ¹⁹⁴	0,5 nM	40 µL
Protein	A ₃ (h)-Membranen + ADA	50 - 75 µg	100 µL
Gesamtvolumen			500 µL

Die Testsubstanzen werden in DMSO gelöst und eine Verdünnungsreihe von 7 Konzentrationen in DMSO hergestellt, die einen Konzentrationsbereich von mindestens 3 Zehnerpotenzen abdeckt. Zur Bestimmung der unspezifische Bindung, der Gesamtbindung und der Testsubstanz-Konzentrationen werden Doppelbestimmungen der jeweiligen Substanz durchgeführt, die in Polypropylen-Reagenzgläsern vorgelegt wird.

Dann werden der Inkubationspuffer und die in TRIS-Puffer hergestellte Radioligand-Lösung zugegeben. Die rekombinanten A₃-Membranen werden in TRIS-Puffer suspendiert und nach Zugabe von 1 I.U. Adenosindesaminase pro mg Protein 15 min bei 25°C inkubiert. Die Proteinsuspension wird dem Ansatz als letzte Komponenten hinzugefügt, der anschließend mit Hilfe eines Schüttelmixers gut durchmischt wird.

Der Bindungsassay wird nach 45 Minuten Inkubation bei 25°C mit einem Zellharvester über einen GF/B-Glasfaserfilter filtriert und schnell dreimal mit je 1 ml eiskaltem TRIS-Puffer nachgespült, um den gebundenen und den freien Radioligand voneinander zu trennen. Die Filter werden ausgestanzt, in 4 ml Szintillationsvials überführt und mit je 2 ml Ultima-Gold-Szintillations-Cocktail versetzt. Zur besseren Aufnahme der wässrigen Phase durch den Cocktail werden die Proben geschüttelt und nach 9 h Präinkubation je 3 min im LSC-Counter gezählt.

8 Kristallographische Daten von Verbindung 181

Table 1. Crystal data and structure refinement for ab32.

Identification code	ab32	
Empirical formula	C ₃₄ H ₂₄ N ₈ O ₂	
Formula weight	576.61	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71069 Å	
Crystal system, space group	monoclinic, C 2/c (No. 15)	
Unit cell dimensions	a = 31.1175(16) Å	alpha = 90.000(16) deg.
	b = 7.2999(16) Å	beta = 104.838(17) deg.
	c = 12.872(4) Å	gamma = 90.000(11) deg.
Volume	2826.5(10) Å ³	
Z, Calculated density	4, 1.355 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.089 mm ⁻¹	
F(000)	1200	
Crystal size	? x ? x ? mm	
Theta range for data collection	2.71 to 25.04 deg.	
Limiting indices	-36<=h<=36, -8<=k<=8, -15<=l<=15	
Reflections collected / unique	9592 / 2506 [R(int) = 0.0169]	
Completeness to theta = 25.04	99.9 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2506 / 0 / 248	
Goodness-of-fit on F ²	1.071	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0345, wR2 = 0.0856	
R indices (all data)	R1 = 0.0486, wR2 = 0.0915	
Extinction coefficient	0.0000(4)	
Largest diff. peak and hole	0.115 and -0.130 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ab32.

$U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	270 (1)	2340 (1)	4382 (1)	48 (1)
N(2)	36 (1)	2259 (2)	5905 (1)	46 (1)
N(3)	1013 (1)	1314 (2)	5051 (1)	48 (1)
N(4)	707 (1)	1003 (2)	8008 (1)	62 (1)
N(5)	1203 (1)	688 (2)	6952 (1)	48 (1)
C(1)	622 (1)	1758 (2)	5195 (1)	43 (1)
C(2)	480 (1)	1722 (2)	6118 (1)	44 (1)
C(3)	794 (1)	1138 (2)	7045 (1)	47 (1)
C(4)	-494 (1)	3247 (2)	4214 (1)	45 (1)
C(5)	1294 (1)	788 (2)	5992 (1)	46 (1)
C(6)	-571 (1)	3390 (2)	3104 (1)	56 (1)
C(7)	1752 (1)	286 (2)	5954 (1)	51 (1)
C(8)	2038 (1)	-584 (2)	6822 (1)	63 (1)
C(9)	-980 (1)	3957 (2)	2493 (1)	67 (1)
C(10)	1905 (1)	650 (3)	5057 (2)	73 (1)
C(11)	-69 (1)	2613 (2)	4883 (1)	43 (1)
C(12)	-832 (1)	3702 (2)	4694 (1)	55 (1)
C(13)	2609 (1)	-692 (3)	5891 (2)	87 (1)
C(14)	-1312 (1)	4397 (2)	2972 (2)	68 (1)
C(15)	-1239 (1)	4276 (2)	4071 (2)	64 (1)
C(16)	2331 (1)	182 (4)	5030 (2)	92 (1)
C(17)	2462 (1)	-1067 (3)	6785 (2)	77 (1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for ab32.

O(1)-C(1)	1.3728(16)
O(1)-C(11)	1.3860(16)
N(2)-C(11)	1.2979(18)
N(2)-C(2)	1.3942(17)
N(3)-C(1)	1.3191(17)
N(3)-C(5)	1.3555(17)
N(4)-C(3)	1.3397(18)
N(5)-C(5)	1.3380(18)
N(5)-C(3)	1.3476(18)
C(1)-C(2)	1.3692(19)
C(2)-C(3)	1.4007(19)
C(4)-C(12)	1.388(2)
C(4)-C(6)	1.391(2)
C(4)-C(11)	1.4569(19)
C(5)-C(7)	1.4835(19)
C(6)-C(9)	1.377(2)
C(7)-C(10)	1.384(2)
C(7)-C(8)	1.390(2)
C(8)-C(17)	1.380(2)
C(9)-C(14)	1.369(3)
C(10)-C(16)	1.378(2)
C(12)-C(15)	1.379(2)
C(13)-C(17)	1.371(3)
C(13)-C(16)	1.376(3)
C(14)-C(15)	1.377(3)
C(1)-O(1)-C(11)	104.08(10)
C(11)-N(2)-C(2)	103.63(11)
C(1)-N(3)-C(5)	110.55(11)

C (5) -N (5) -C (3)	119.80 (11)
N (3) -C (1) -C (2)	129.16 (12)
N (3) -C (1) -O (1)	123.56 (11)
C (2) -C (1) -O (1)	107.27 (11)
C (1) -C (2) -N (2)	110.30 (11)
C (1) -C (2) -C (3)	115.79 (12)
N (2) -C (2) -C (3)	133.89 (12)
N (4) -C (3) -N (5)	118.93 (13)
N (4) -C (3) -C (2)	123.23 (14)
N (5) -C (3) -C (2)	117.84 (12)
C (12) -C (4) -C (6)	119.23 (14)
C (12) -C (4) -C (11)	119.26 (12)
C (6) -C (4) -C (11)	121.51 (13)
N (5) -C (5) -N (3)	126.85 (13)
N (5) -C (5) -C (7)	116.72 (12)
N (3) -C (5) -C (7)	116.43 (12)
C (9) -C (6) -C (4)	119.99 (16)
C (10) -C (7) -C (8)	118.20 (15)
C (10) -C (7) -C (5)	121.26 (14)
C (8) -C (7) -C (5)	120.53 (14)
C (17) -C (8) -C (7)	120.66 (18)
C (14) -C (9) -C (6)	120.42 (16)
C (16) -C (10) -C (7)	120.83 (18)
N (2) -C (11) -O (1)	114.72 (11)
N (2) -C (11) -C (4)	128.18 (12)
O (1) -C (11) -C (4)	117.11 (11)
C (15) -C (12) -C (4)	120.08 (15)
C (17) -C (13) -C (16)	119.49 (18)
C (9) -C (14) -C (15)	120.16 (16)
C (14) -C (15) -C (12)	120.12 (17)
C (13) -C (16) -C (10)	120.4 (2)

C(13)-C(17)-C(8) 120.43(19)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for ab32.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	47(1)	58(1)	36(1)	2(1)	8(1)	2(1)
N(2)	47(1)	50(1)	40(1)	1(1)	9(1)	0(1)
N(3)	48(1)	55(1)	38(1)	-2(1)	7(1)	-1(1)
N(4)	65(1)	83(1)	37(1)	9(1)	13(1)	15(1)
N(5)	50(1)	52(1)	40(1)	0(1)	5(1)	1(1)
C(1)	46(1)	45(1)	35(1)	-1(1)	5(1)	-2(1)
C(2)	48(1)	45(1)	38(1)	-1(1)	8(1)	-3(1)
C(3)	53(1)	48(1)	38(1)	-1(1)	8(1)	0(1)
C(4)	47(1)	41(1)	45(1)	0(1)	7(1)	-4(1)
C(5)	49(1)	44(1)	42(1)	-3(1)	6(1)	-3(1)
C(6)	55(1)	63(1)	47(1)	3(1)	8(1)	-1(1)
C(7)	48(1)	52(1)	49(1)	-8(1)	6(1)	-4(1)
C(8)	50(1)	71(1)	61(1)	-1(1)	2(1)	-1(1)
C(9)	65(1)	74(1)	52(1)	7(1)	-2(1)	1(1)
C(10)	55(1)	104(2)	59(1)	1(1)	14(1)	7(1)
C(11)	48(1)	42(1)	40(1)	-2(1)	11(1)	-4(1)
C(12)	57(1)	55(1)	51(1)	1(1)	13(1)	2(1)
C(13)	49(1)	116(2)	90(2)	-26(1)	10(1)	6(1)
C(14)	55(1)	67(1)	72(1)	8(1)	-4(1)	5(1)
C(15)	51(1)	64(1)	78(1)	2(1)	15(1)	6(1)
C(16)	61(1)	145(2)	72(1)	-7(1)	20(1)	6(1)

C(17) 54(1) 86(1) 80(1) -4(1) -3(1) 6(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ab32.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	-1484(6)	4570(20)	4399(14)	74(5)
H(2)	1926(6)	-870(20)	7467(15)	79(5)
H(3)	-1607(6)	4820(30)	2494(14)	83(5)
H(4)	1028(6)	4050(20)	3318(15)	84(5)
H(5)	-340(5)	3100(20)	2784(13)	63(5)
H(6)	429(6)	1370(20)	8105(13)	68(5)
H(7)	-773(5)	3600(20)	5452(13)	60(4)
H(8)	2911(7)	-1020(30)	5832(15)	93(6)
H(9)	1721(6)	1260(30)	4485(16)	86(6)
H(10)	907(6)	410(30)	8555(15)	82(6)
H(11)	2431(7)	430(30)	4384(18)	114(8)
H(12)	2648(6)	-1700(30)	7400(16)	91(6)

Table 6. Hydrogen bonds for ab32 [\AA and deg.].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
---------	--------	----------	----------	----------------

9 Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenylatcyclase
ADA	Adenosindesaminase
ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
amu	atomic mass unit
Ar	Aryl
ATP	Adenosintriphosphat
Bn	Benzyl
BOC	tert-Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CMV	Cytomegalie-Virus
CTP	Cytidintriphosphat
DAG	Diacylglycerol
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DiBOC	tert-Butyloxycarbonyl.Anhydrid
DME	Dimethoxyethan (Glyme)
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonucleic acid
EBV	Epstein-Barr-Virus
Et	Ethyl
GC/MS	Gaschromatographie-Massenspektroskopie
GDP	Guanidindiphosphat
GTP	Guanidintriphosphat
HHV	human herpes virus
HIV	human immunodeficiency virus
HMBC	heteronuclear multiple bond quantum correlation
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan

HSV	Herpes-simplex-Virus
IAN	Isoamylnitrit
IP ₃	Inositoltriphosphat
mCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
NBS	N-Bromsuccinimid
NECA	5'-N-Ethylcarboxamidoadenosin
NMR	nuclear magnetic resonance
PIP	Phosphatidylinositolbisphosphat
PLC	Phospholipase C
Pr	Propyl
PTAD	4-Phenyl-1.2,4-triazolin-3,5-dion
RNA	ribonucleic acid
RNR	Ribonucleotidreduktase
TEBA	Triethylbutylammonium
THF	Tetrahydrofuran
UDP	Uridindiphosphat
UTP	Uridintriphosphat
VZV	Varizella-Zoster-Virus
XO	Xanthinoxidase
Zers.	Zersetzung
ZNS	zentrales Nervensystem

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1.	Übersicht über P1- und P2-Rezeptoren _____	17
Tab. 2.	Einteilung der G-Proteine _____	19
Tab. 3.	Übersicht über die dargestellten 6-(Aryl)alkylamino-2-phenylpyrimidin-4-one 76 - 81 _____	39
Tab. 4.	Übersicht über die dargestellten 5-Nitrosopyrimidinone und 5,6-Diaminopyrimidinone _____	44
Tab. 5.	¹³ C-NMR-Verschiebungen von O ⁶ ,N7-disubstituierten 9-Benzylpurin-8-onen in CDCl ₃ _____	53
Tab. 6.	Dargestellte N7-monoalkylierte 2-Phenylpurin-6,8-dione _____	60
Tab. 7.	Verschiebung einiger quartärer ¹³ C-NMR-Signale von 2,8-Diphenylpurin-6-onen _____	75
Tab. 8.	Übersicht über die dargestellten N ⁷ -unsubstituierte Oxazolo[5,4- <i>d</i>]pyrimidine _____	85
Tab. 9.	Vollständige Zuordnung der ¹³ C-Signale in Propyl-Derivaten des 5-Phenyltriazolopyrimidin-7-ons _____	97
Tab. 10.	Übersicht der Affinitäten der 2-Phenylpurin-6,8-dione und ausgewählter verwandter Verbindungen an Adenosinrezeptoren _____	106
Tab. 11.	Übersicht der Affinitäten der 2,8-Diphenylpurin-6-one an Adenosinrezeptoren _____	109
Tab. 12.	Übersicht der Affinitäten N ⁷ -unsubstituierter 2,5-Diaryloxazolopyrimidine an Adenosinrezeptoren _____	111
Tab. 13.	Übersicht der Affinitäten N ⁷ -substituierter 2,5-Diaryloxazolopyrimidine an Adenosinrezeptoren _____	113
Tab. 14.	Im Rahmen der Kooperation mit der Kakatiya University untersuchte Substanzen _____	116
Tab. 15.	Bedeutung der P-Werte _____	120
Tab. 16.	Darstellung der Oxazolopyrimidine 217-222 _____	200
Tab. 17.	Purin-Nebenprodukte der Oxazolopyrimidin-Synthese _____	201
Tab. 18.	Dosisabhängiger Photo-Actometer-Test _____	220
Tab. 19.	Zeitabhängiger Photo-Actometer-Test _____	221
Tab. 20.	Rota-Rod-Experiment _____	222
Tab. 21.	Durch Pentobarbital induzierter Schlaf und Auswirkungen von 161 und N3 auf die Schlafdauer _____	223
Tab. 22.	Untersuchung auf antinociceptive Effekte _____	225
Tab. 23.	Ergebnisse der Tests auf cardiovaskuläre Effekte _____	227

11 Literaturverzeichnis

- ¹ Conradt, M. Sternstunden der Medizin. *Einborn-Press Verlag* **1997**, 1. Aufl., 145.
- ² http://www.alzheimers.org/rmedia/IMAGES/LOW/DNA_LOW.JPG.
- ³ Stryer, L. Biochemie. *Spektrum Akademischer Verlag* **1999**, 4. Auflage, 84, 789.
- ⁴ Chargaff, E. Chemical Specificity of Nucleic Acids and Mechanism of their Enzymatic Degradation. *Experientia* **1950**, 6, 201-209.
- ⁵ Wilkins, M. H. F.; and Randall, J. T. *Biochim. et Biophys. Acta* **1953**, 10, 192.
- ⁶ Gribbin, J. Almost Everyone's Guide to Science. *Yale NB Yale University Press* **2000**, 93 ff.
- ⁷ Watson, J. D.; Crick, F. H. C. Molecular structure of nucleic acids. *Nature* **1953**, 171, 737.
- ⁸ Gassen, H. G.; Minol, K. (Hrsg.) Gentechnik. *Gustav Fischer Verlag* **1996**, 4. Aufl., 39-47, 64-69, 76-83.
- ⁹ Römpf Chemie Lexikon. *Thieme Verlag Stuttgart* **1990**, 9. Auflage.
- ¹⁰ Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Schäfer-Korting, M. Mutschler Arzneimittelwirkungen. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart* **2001**, 8. Aufl., 842-843, 884 -887.
- ¹¹ Pratt, W. B.; Ruddon, R. W. The Anticancer Drugs. *Oxford University Press* **1979**, 14-15.
- ¹² Fenner, H. Antimetaboliten als Arzneimittel. *Pharmazie i. u. Zeit* **1972**, 81-89.
- ¹³ Elion, G. B.; Burgi, E.; Hitchings, G. H. Studies on Condensed Pyrimidine Systems. IX. the synthesis of some 6-substituted purines. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 411.
- ¹⁴ Burchenal, J. H.; Murphy, M. L.; Ellison, R. R.; Karnofsky, D. A.; Sykes, M. P.; Tan, T. C.; Leone, L. A.; Craver, L. F.; Dargeon, H. W.; Rhoads, C. P. Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercaptopurine, in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood* **1953**, 8, 965.
- ¹⁵ Heidelberger, C. Fluorinated Pyrimidines. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology. New York Academic Press* **1965**, 1-50.
- ¹⁶ Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Förstermann, U.; Starke, K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. *Urban & Fischer Verlag* **2001**, 8. Aufl., 886-902, 964-965.
- ¹⁷ Roth, H. J.; Fenner, H. Arzneistoffe. *Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart* **2000**, 3. Auflage, 182-187.
- ¹⁸ Dinnendahl, V.; Fricke, U. Arzneistoff-Profile. *Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag* **1982**, 18. Erg. **2003**.
- ¹⁹ Estey, E. H.; Kurzrock, R.; Kantarjian, H. M.; O'Brien, S. M.; McCredie, K. B.; Beran, M.; Koller, C.; Keating, M. J.; Hirsch-Ginsberg, C.; Huh, Y. O. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA). *Blood* **1992**, 79, 882-887.
- ²⁰ Tallman, M. S.; Hakimian, D.; Variakojis, D.; Koslow, D.; Sisney, G. A.; Rademaker, A. W.; Rose, E.; Kaul, K. A single cycle of 2-chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia. *Blood* **1992**, 80, 2203-2209.
- ²¹ Carson, D. A.; Watsson, D. B.; Taetle, R.; Yu, A. Specific toxicity of 2-chlorodesoxyadenosine toward resting and proliferating human lymphocytes. *Blood* **1983**, 62, 737-743.
- ²² Carson, D. A.; Seto, S.; Watsson, D. B.; Carrera, C. J. DNA strand breaks, NAD metabolism, and programmed cell death. *Expl. Cell Res.* **1986**, 164, 273-281.
- ²³ Reichard, P.; Ehrenberg, A. Ribonucleotide reductase - a radical enzyme. *Science* **1983**, 221, 514.
- ²⁴ Wolf, E. Capecitabin zur peroralen Tumorthherapie. *Pharm. Ztg.* **2001**.

- 25 Kuschinsky, G.; Lüllmann, H.; Mohr, K. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. *Georg Thieme Verlag* **1993**, 13. Aufl., 557.
- 26 Wallace, H. L. 2nd; Natelson, B.; Gause, W.; Hay, J. Human herpesviruses in chronic fatigue syndrome. *Clin. Diagn. Lab. Immun.* **1999**, 6, 216.
- 27 Levy, J. A. Three new herpesviruses (HHV6, 7 and 8). *Lancet* **1997**, 349, 558.
- 28 Davison, A. J. Evolution of the herpesviruses. *Vet. Microbiol.* **2002**, 86, 69.
- 29 Bridgen, D.; Whiteman, P. The mechanism of action, pharmacokinetics and toxicity of aciclovir. *J. Infect.* **1983**, (Suppl.1), 3-9.
- 30 Furman, P. A.; St. Clair, P. A.; Fyfe, J. A.; Rideout, J. L.; Keller, P.; Elion, G. B. Inhibition of herpes simplex virus induced DNA polymerase activity and viral DNA replication by 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine and its triphosphate. *J. Virol.* **1979**, 32, 72-77.
- 31 Schaefer, H. J.; Beauchamp, L.; De Miranda, P.; Elion, G. B.; Bauer, D. J.; Collins, P. 9-(2-hydroxyethoxymethyl)-guanine activity against viruses of the herpes group. *Nature* **1987**, 272, 583-585.
- 32 Plosker, G. L.; Noble, S. Cidofovir: a review of its use in cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Drugs.* **1999**, 58, 325-45.
- 33 Harrigan, P. R.; Miller, M. D.; McKenna, P.; Brumme, Z. L.; Larder, B. A. Phenotypic susceptibilities to tenofovir in a large panel of clinically derived human immunodeficiency virus type 1 isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46, 1067-72.
- 34 Marcellin, P.; Chang, T. T.; Lim, S. G.; Tong, M. J.; Sievert, W.; Shiffman, M. L.; Jeffers, L.; Goodman, Z.; Wulfsohn, M. S.; Xiong, S.; Fry, J.; Brosgart, C. L. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* **2003**, 348, 808-16.
- 35 Dienstag, J. L.; Schiff, E. R.; Wright, T. L.; Perrillo, R. P.; Hann, H. W.; Goodman, Z.; Crowther, L.; Condreay, L. D.; Woessner, M.; Rubin, M.; Brown, N. A. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N. Engl. J. Med.* **1999**, 341, 1256-63.
- 36 Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch. *Walter de Gruyter Verlag* **1990**, 256. Aufl., 708, 1443.
- 37 Fischl, M.; Burnside, A.; Farthing, C.; Thompson, M.; Bellos, N.; Williams, V.; Shaefer, M. Efficacy of Combivir (COM) (Lamivudine 150 mg/ Zidovudine 300 mg) plus Ziagen (Abacavir (ABC) 300mg) BID Compared to Trizivir (TZV) (3TC 150 mg/ZDV 300 mg/ABC 300mg) BID in Patients Receiving Prior COM plus ABC. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Chicaco* **2001**, Abstract 315.
- 38 Hitchings, G. H.; Elion, G. B.; Falco, E. A.; Russel, P. B.; Sherwood, M. B.; van der Werff, H. J. *Biol. Chem.* **1950**, 183, 1.
- 39 Elion, G. B.; Hitchings, G. H.; van der Werff, H. J. *Biol. Chem.* **1951**, 192, 505.
- 40 Elion, G. B.; Hitchings, G. H.; Falco, E. A.; *J. Biol. Chem.* **1948**, 174, 765.
- 41 Eichler, O.; Farha, A.; Herken, H.; Welch, A. D. (Eds.); Montgomery, J. A. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. *Springer Heidelberg* **1974**, 28, 76.
- 42 Bergmann, E. D.; Pullmann, B. (Eds.); Montgomery, J. A.; Thomas, H. J. The Purines - Theory and Experiment., *The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry* **1972**, Vol IV, 446.
- 43 Mizumo, Y.; Itoh, T.; Nomura, A. *Heterocycles* **1982**, 17, 61.
- 44 Drury, A. N.; Szent-Györgyi, A. The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart. *J. Physiol. (London)* **1929**, 68, 213-237.
- 45 Sattin, A.; Rall, T. W. The effect of adenosine and adenine nucleotides on the cyclic adenosine 3',5'-phosphate content of guinea pig cerebral cortex slices. *Mol. Pharmacol.* **1970**, 6, 13-23.

- 46 De Gubareff, T.; Sleator, W. jr. Effects of Caffeine on Mammalian Atrial Muscle, and its Interaction with Adenosine and Calcium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1965**, *148*, 202-214.
- 47 Van Calker, D.; Müller, M.; Hamprecht, B. Adenosine regulates *via* two different types of receptors, the accumulation of cyclic AMP in cultured brain cells. *J. Neurochem.* **1979**, *33*, 999-1005.
- 48 Londos, C.; Cooper, D. M. F.; Wol, J. Subclasses of external adenosine receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, *77*, 2551-2554.
- 49 Daly, J. W.; Butts-Lamb, P.; Padgett, W. Subclasses of adenosine receptors in the central nervous system: Interaction with caffeine and related methylxanthines. *Cell. Mol. Neurobiol.* **1983**, *3*, 69-80.
- 50 Elfmann, L.; Lindgren, E.; Walum, E.; Fredholm, B. B. Adenosine analogues stimulate cyclic AMP-accumulation in cultured neuroblastoma and glioma cells. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* **1984**, *55*, 297-302.
- 51 Bruns, R. F.; Lu, G. H.; Pugsley, T. A. Characterization of the A₂ adenosine receptor labeled by [3H]NECA in rat striatal membranes. *Mol. Pharmacol.* **1986**, *29*, 331-346.
- 52 Reppert, S. M.; Weaver, D. R.; Stehle, J. H.; Rivkees, S. A. Molecular Cloning and Characterization of a Rat A₁-Receptor that is Widely Expressed in Brain and Spinal Cord. *Mol. Endocrinol.* **1991**, *5*, 1037-1048.
- 53 Townsend-Nicholson, A.; Shine, J. Molecular Cloning and Characterisation of a Human Brain A₁ Adenosine Receptor cDNA. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **1992**, *16*, 365-370.
- 54 Fink, J. S.; Weaver, D. R.; Rivkees, S. A.; Peterfreund, R.; Pollak, R.; Adler, E.; Reppert, S. M. Molecular Cloning of a Rat A₂ Adenosine Receptor: Selective Co-Expression with D₂ Dopamine Receptors in Rat Striatum. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **1992**, *14*, 186-195.
- 55 Furlong, T. J.; Pierce, K. D.; Selbie, L. A.; Shine, J. Molecular Characterization of a Human Brain A₂ Receptor. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **1992**, *15*, 62-66.
- 56 Stehle, J.H.; Rivkees, S. A.; Lee, J. J.; Weaver, D. R.; Deeds, J. D.; Reppert, S. M. Molecular Cloning and Expression of the cDNA for a Novel A₂-Adenosine Receptor Subtype. *Mol. Endocrinol.* **1992**, *6*, 384-393.
- 57 Pierce, K. D.; Furlong, T. J.; Selbie, L.-A.; Shine, J. Molecular Cloning and Expression of an Adenosine A_{2B} Receptor from Human Brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, *187*, 86-93.
- 58 Zhou, Q. Y.; Li, C.; Olah, M. E.; Johnson, R. A.; Stiles, G. L.; Civelli, O. Molecular cloning and characterization of an adenosine receptor: The A₃ adenosine receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 7432-7436.
- 59 Salvatore, C. A.; Jacobson, M. A.; Taylor, H. E.; Linden, J.; Johnson, R. G. Molecular Cloning and Characterization of the Human A₃ Adenosine Receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1992**, *90*, 10365-10369.
- 60 Holton, P. The liberation of adenosine triphosphate on antidromic stimulation of sensory nerves. *J. Physiol. (London)* **1959**, *145*, 494-504.
- 61 Gaarder, A.; Honsen, J.; Laland, S.; Hellem, A.; Owren, P. A. Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets. *Nature (London)* **1961**, *192*, 531-532.
- 62 Burnstock, G. A basis for distinguishing two types of purinergic receptors. In *Cell Membrane Receptors for Drugs and Hormones*. **1978**, edited by Bolls, L. and Straub, R. W. pp 107-118, Raven Press, New York.
- 63 Lin, T. A.; Lustig, K. D.; Sportiello, M. G.; Weismann, G. A.; Sun, G. Y. *J. Neurochem.* **1993**, *60* (3), 1115-1125.
- 64 Fredholm, B. B.; Abbracchio, M. P.; Burnstock, G.; Daly, J. W.; Harden, K. T.; Jacobson, K. A.; Leff, P.; Williams, M. Nomenclature and Classification of Purinoreceptors. *Pharmacol. Rev.* **1994**, *46*, 143-156.
- 65 Abbracchio, M. P.; Burnstock, G. Are there Families of P2X and P2Y Purinoreceptors? *Pharmacol. Ther.* **1994**, *64*, 445-475.
- 66 Bourne, H. R.; Meng, E. C. Rhodopsin Sees the Light. *Science* **2000**, *289*, 733-734.

- ⁶⁷ Trumpp-Kallmeyer, S.; Hoflack, J.; Bruinvels, A.; Hibert, M. Modeling of G-protein-coupled Receptors: Application to Dopamine, Adrenaline, Serotonin, Acetylcholine, and Mammalian Opsin receptors. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3448-62.
- ⁶⁸ Kraus, G. Biochemistry of Signal Transduction and Regulation. ISBN 3527303774, *Wiley/VCH Verlag: Weinheim* **2001**, 2. Auflage.
- ⁶⁹ Zimmermann, H. Cellular and Molecular Basis of Synaptic Transmission, ISBN 3540185623, *Springer Verlag: Heidelberg*, **1997**.
- ⁷⁰ Neubig, R. R.; Siderovski, D. P. Regulators of G-Protein Signalling as New Central Nervous System Drug Targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 187-197.
- ⁷¹ Simonds, W. F. G Protein Regulation of Adenylate Cyclase, *Trends Pharmacol. Sci.* **1999**, *20*, 66-7.
- ⁷² Williams, M.; Jarvis, M. F. Purinergic and pyrimidinergic receptors as potential drug targets. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59*, 1173-1185.
- ⁷³ Baraldi, P. G.; Cacciari, B.; Romagnoli, R.; Spalluto, G. A₁ and A₃ adenosine receptor agonists: an overview. *Exp. Opin. Ther. Patents*, **1999**, *9*, 515-527.
- ⁷⁴ Ongini, E.; Fredholm, B. B. Pharmacology of Adenosine A_{2A} Receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* **1996**, *17*, 364-372.
- ⁷⁵ Schiffmann, S. N.; Libert, F.; Vassart, G.; Dumont, J. E.; Vanderhaegen, J.-J. A Cloned G Protein-coupled Protein with a Distribution Restricted to Striatal Medium-sized Neurons: Possible Relationship with D₁ Dopamine Receptor. *Brain Res.* **1990**, *519*, 333-337.
- ⁷⁶ Nagel, J.; Schladebach, H.; Koch, M.; Schwienbacher, I.; Müller, C. E.; Hauber, W. Effects of an Adenosine A_{2A} Receptor Blockade in the Nucleus Accumbens on Locomotion, Feeding, and Prepulse Inhibition in Rats. *Synapse* **2003**, *49*, 279-286.
- ⁷⁷ Fredholm, B. B.; Cunha, R. A.; Svenningsson, P. Pharmacology of adenosine A_{2A} receptors and therapeutic applications. *Curr. Topics Med. Chem.* **2003**, *3*, 413-426.
- ⁷⁸ Müller, C. E. A_{2A} adenosine receptor antagonists – future drugs for parkinson's disease? *Drugs Fut.* **2000**, *25*, 1043-1052.
- ⁷⁹ Strömberg, I.; Popoli, P.; Müller, C. E.; Ferre, S.; Fuxe, K. Electrophysiological and behavioural evidence for an antagonistic modulatory role of adenosine A_{2A} receptors in Dopamine D₂ receptor regulation in the rat dopamine-denervated striatum. *Eur. J. Neurosci.* **2000**, *12*, 4033-4037.
- ⁸⁰ Pintor, J.; Miras-Portugal, M. T.; Fredholm, B. B. Research on purines and their receptors comes of age. *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, *21*, 453-456.
- ⁸¹ Blum, D.; Galas, M.-C.; Pintor, A.; Brouillet, E.; Ledent, C.; Müller, C. E.; Bantubungi, K.; Galluzzo, M.; Gall, D.; Cuvelier, L.; Rolland, A.-S.; Popoli, P.; Schiffmann, S. N. A Dual Role of Adenosine A_{2A} receptors in 3-Nitropropionic Acid-Induced Striatal Lesions: Implications for the Neuroprotective Potential of Adenosine A_{2A} Antagonists. *J. Neurosci.* **2003**, *12*, 5361-5369.
- ⁸² Hancock, D. L.; Coupar, I. M. Functional characterization of the adenosine receptor mediating inhibition of intestinal secretion. *Br. J. Pharmacol.* **1995**, *114*, 152-166.
- ⁸³ Müller, C.E. Adenosine receptor ligands – recent developments part I. Agonists. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1269-1288.
- ⁸⁴ Fredholm, B.B.; Irenius, E.; Kull, B.; Schulte, G. Comparison of the potency of adenosine as an agonist at human adenosine receptors expressed in chinese hamster ovary cells. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *61*, 443-448.

- ⁸⁵ Marx, D.; Ezeamuzie, C. I.; Nieber, K.; Szelenyi, I. Therapy of Bronchial Asthma with Adenosine Receptor Agonists or Antagonists. *Drug News Perspect.* **2001**, *14*, 89-100.
- ⁸⁶ Munro, R.; Ressler, R.; Stone, M.; et al. Differential expression of adenosine A_{2A} and A_{2B} receptor subtypes on myeloid U937 and THP-1 cells: adenosine A_{2B} receptor activation selectively stimulates cAMP formation and inhibition of TNF- α release in THP-1 cells. *Drug Dev. Res.* **1998**, *44*, 41-47.
- ⁸⁷ Clancy, J. P.; Ruiz, F. E.; Sorscher, E. J. Adenosine and its nucleotide activate wildtype and R117H CFTR through an A_{2B} receptor-coupled pathway. *Cell. Physiol.* **1999**, *45*, C361-C369.
- ⁸⁸ Peyot, M. L.; Gadeau, A. P.; Dandre, F.; Belloc, I.; Dupuch, F.; Desgranges, C. Extracellular adenosine induces apoptosis of human arterial smooth muscle cells via A_{2B} purinoceptors. *Circ. Res.* **2000**, *86*, 76-85.
- ⁸⁹ Dubey, R. K.; Gillespie, D. G.; Zaichuan, M.; Jackson, E. K. Adenosine inhibits growth of human aortic smooth muscle cells via A_{2B} receptors. *Hypertension* **1998**, *31*, 516-521.
- ⁹⁰ Chiang, P. H.; Wu, S. N.; Tsai, E. M.; Wu, C. C.; Shen, M. R.; Huang, C. H.; Chiang, C. P. Adenosine modulation of neurotransmission in penile erection. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1994**, *38*, 357-362.
- ⁹¹ Feoktistov, I.; Wells, J. N.; Biaggioni, I. Adenosine A_{2B} receptors as therapeutic targets. *Drug Dev. Res.* **1998**, *45*, 198-206.
- ⁹² Ezeamuzie, C. I.; Phillips, E. Adenosine A₃ receptors on human eosinophils mediate inhibition of degranulation and superoxide anion release. *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *127*, 188-194.
- ⁹³ Gessi, S.; Varani, K.; Merighi, S.; Cattabriga, E.; Ianotta, V.; Leung, E.; Baraldi, P. G.; Borea, P. A. A₃ Adenosine receptors in human Neutrophils and Promyelocytic HL60 Cells: A Pharmacological and Biochemical Study. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 415-424.
- ⁹⁴ Gessi, S.; Varani, K.; Merighi, S.; Morelli, A.; Ferrari, D.; Leung, E.; Baraldi, P. G.; Spalluto, G.; Borea, P. A. Pharmacological and Biochemical Characterisation of A₃ Adenosine receptors in Jurkat T Cells. *Brit. J. Pharmacol.* **2001**, *134*, 116-126.
- ⁹⁵ Parsons, M.; Young, L.; Lee, J. E.; Jacobson, K. A.; Liang, B. T. Distinct cardioprotective Effects of Adenosine Mediated by Differential coupling of Receptor Subtypes to Phospholipases C and D. *FASEB J.* **2000**, *14*, 1423-1431.
- ⁹⁶ Fredholm, B. B.; Ijzerman, A. P.; Jacobson, K. A.; Klotz, K. R.; Linden, J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol. Rev.* **2001**, *53*, 527-552.
- ⁹⁷ Salvatore, C. A.; Tilley, S. L.; Latour, A. M.; Fletcher, D. S.; Koller, B. H.; Jacobson, M. A. Disruption of the A₃ Adenosine receptor Gene in Mice and Its Effect on Stimulated inflammatory cells. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 4429-4434.
- ⁹⁸ Ohana, G.; Bar-Yehuda, S.; Barer, F.; Fishman, P. Differential effect of Adenosine on Tumor and Normal cell growth; Focus on the A₃ Adenosine receptor. *J. Cell Physiol.* **2001**, *186*, 19-23.
- ⁹⁹ Meade, C. J.; Dumont, I.; Worall, L. Why do asthmatic subjects respond so strongly to inhaled adenosine? *Life Sci.* **2001**, *69*, 1225-1240.
- ¹⁰⁰ Müller, C. E. Medicinal chemistry of adenosine A₃ receptor ligands. *Curr Top Med Chem.* **2003**, *3*, 445-62.
- ¹⁰¹ Müller, C. E.; Stein, B. Adenosine Receptor Antagonists: Structures and potential therapeutic applications. *Curr. Pharm. Des.* **1996**, *2*, 501-530
- ¹⁰² Jacobson, K. A.; Ijzerman, A. P.; Linden, J. 1,3-Dialkylxanthine derivatives having high potency as antagonists at human A_{2B} adenosine receptors. *Drug Dev. Res.* **1999**, *47*, 45-53

- ¹⁰³ Hayallah, A. M.; Sandoval-Reamirez, J.; Reith, U.; Schobert, U.; Preiss, B.; Schumacher, B.; Daly, J. W.; Müller, C. E. 1,8-Disubstituted Xanthine Derivatives: Synthesis of Potent A_{2B}-Selective Adenosine Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1500-1510
- ¹⁰⁴ Dooley, M. J.; Kono, M.; Suzuki, F. Theoretical structure-activity studies of adenosine A₁ ligands: Requirements for Receptor affinity. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 923-934.
- ¹⁰⁵ Traube, W. Über eine neue Synthese des Guanins und Xanthins. *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 1371-1383.
- ¹⁰⁶ Traube, W. Der synthetische Aufbau der Harnsäure, des Xanthins, Theobromins, Theophyllins und Caffeins aus der Cyanessigsäure. *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 3035-3056.
- ¹⁰⁷ Traube, W. Der Aufbau der Xanthinbasen aus der Cyanessigsäure. Synthese des Hypoxanthins und Adenins. *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *331*, 64-88.
- ¹⁰⁸ Müller, C. E. General Synthesis and properties of 1-monosubstituted xanthines. *Synthesis* **1993**, 125-128.
- ¹⁰⁹ Pfeleiderer, W. Purine XI. Synthese, Struktur und Eigenschaften der Harnsäure sowie ihrer N-Methylderivate. *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 2030-2045.
- ¹¹⁰ Papesch, V.; Schroeder, E. F. Synthesis of 1-mono- and 1,3-di-substituted 6-amino uracils. Diuretic activity. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1879-1890.
- ¹¹¹ Holland, A.; Jackson D.; Chaplen, P.; Lunt, E.; Marshall, S.; Pain, D.; Wooldridge, K. Antiallergic Activity of 8-Azapurin-6-ones with Heterocyclic 2-Substituents. *Eur. J. Med. Chem.* **1975**, *10*, 447-449.
- ¹¹² Johnson, T. B.; Matsuo, I. Research on pyrimidines. LXXXVII. Alkylation of 5-amino-uracil. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 782-789.
- ¹¹³ Phillips, A. P. Some 5-substituted aminouracils. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1061-1062.
- ¹¹⁴ Hutzenlaub, W.; Pfeleiderer, W. Purine XIII. Vereinfachte Synthesen für 7-Methyl- und 1,7-Dimethylxanthin und -harnsäure. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1847-1854.
- ¹¹⁵ Brown, D. J. Improved synthesis in the pyrimidine series. IV. N-Methyl derivatives of 4,5-diaminopyrimidine. *J. Appl. Chem.* **1955**, *5*, 358-364.
- ¹¹⁶ Traube, W. Über Ortho-diamino-pyrimidine und ihre Überführung in Purine. *Liebigs Ann. Chem.* **1923**, *432*, 266-296.
- ¹¹⁷ Barlin, G. B.; Pfeleiderer, W. Über die Umsetzung heterocyclischer o-Diamino-Verbindungen mit Acetylbrenztraubensäureester. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 4032-4042.
- ¹¹⁸ Baker, B. R.; Santi, D. V. Further observations on the mode of pyrimidyl binding to dihydrofolic reductase and thymidylate synthetase by the 2-amino-5-(3-anilinopropyl)-6-methyl-4-pyrimidinol type of inhibitor. *J. Pharmac. Sci.* **1965**, *54*, 1252-1257.
- ¹¹⁹ Deters, D. Allgemeine Synthese von Paraxanthin- und Isoparaxanthin-Analogen und Darstellung S-substituierter 2-Thioxanthine als Adenosinrezeptor-Antagonisten. Dissertation, Tübingen, **1996**.
- ¹²⁰ Dubé, D.; Scholte, A. A. Reductive N-Alkylation of Amides, Carbamates and Ureas. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2295-2298.
- ¹²¹ Yoneda, F.; Nagamatsu, T. A New, General Synthesis of Purines. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1976**, 1547-1550.
- ¹²² Traube, W.; Herrmann, L. Über 2-Phenylhypoxanthin und 2-Phenyladenin. *Chem. Ber.* **1904**, *37*, 2267-2272.
- ¹²³ Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie. *Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York*, **1991**, *4. Aufl.*, 117.
- ¹²⁴ Müller, C. E. General Synthesis and properties of 1-monosubstituted xanthines. *Synthesis* **1993**, 125-128.
- ¹²⁵ Brown, D. J.; Harper, J. S. Pyrimidine Reactions. Part III. The methylation produkt of 4-amino-6-hydroxy-pyrimidine, and related compounds. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 1298-1303.

- ¹²⁶ Yoneda, F.; Matsumoto, S.; Sakuma, Y. A Synthesis of Alloxazine 5-Oxides by the Reaction of 6-Anilinouracils with Nitric Acid and 4-Phenylurazole. *Chem. Pharm.Bull.* **1975**, *23*, 2425-2427.
- ¹²⁷ Rahat, M.; Bergmann, F.; Tamir, I. Purine-6,8-diones: a Study of their Ionisation and their Methylation Reactions. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1974**, 2229-2236.
- ¹²⁸ Montgomery, J. A.; Thomas, H. J. The Use of the Allyl Group as a Blocking Group for the Synthesis of N-Substituted Purines. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3235-3236.
- ¹²⁹ Zhang, P.; Terefenko, E. A.; Wrobel, J.; Zhang, Z.; Zhu, Y.; Cohen, J.; Marschke, K. B.; Mais, D. Synthesis and Progesterone Receptor Antagonist Activities of 6-Aryl Benzimidazolones and Benzothiazolones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2747-2750.
- ¹³⁰ Harris, R. B.; Wilson, I. B. Synthesis of tert-butyl Aminocarbonate, a new Type of Compound that can be used to Acylate Amines. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 231-232.
- ¹³¹ Gray, B. D.; Jeffs, P. W. Alkylation and Condensation Reactions of N,N-Dibenzylglycine Esters: Synthesis of α -Amino Acid Derivatives. *J. Chem. Soc.* **1987**, 1329-1330.
- ¹³² Yagi, H.; Thakker, D. R.; Lehr, R. E.; Jerina, D. M. Removal of Benzyl-type Protecting Groups from Peptides by Catalytic Transfer Hydrogenation with Formic Acid. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3442-3444.
- ¹³³ Semple, J. E.; Wang, P. C.; Lysenko, Z.; Joullie, M. M. Total Synthesis of (+)-Furanomycin and Stereoisomers. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7505-7510.
- ¹³⁴ Baker, S. R.; Parsons, A. F.; Wilson, M. A Radical Approach to Debenzylation of Amides. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 331-332.
- ¹³⁵ Baggiolini, E. G.; Lee, H. L.; Pizzolato, G.; Uskokovic, M. R. Synthesis of *d*-Biotin from L-Cystine via Intramolecular [3+2] Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6460-6462.
- ¹³⁶ Alonso, E.; Ramon, D. J.; Yus, M. Reductive Deprotection of Allyl, Benzyl and Sulfonyl Substituted Alcohols, Amines and Amides Using a Naphthalene-Catalysed Lithiation. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355-14368.
- ¹³⁷ El Seoud, O. A.; Vieira, R. C.; Farah, J. P. S. (2*S*, 3*S*, 4*R*)-4-Amino-3-hydroxy-2-methylvalerate. Synthesis of an Amino Acid Constituent of Bleomycin from L-Rhamnose. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1232-1234.
- ¹³⁸ Kim, M. Y.; Starrett, J. E. Jr.; Weinreb, S. M. Synthetic Approach to Cytochalasins. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5383-5389.
- ¹³⁹ Maruyama, T.; Kozai, S.; Sasaki, F. Method for the Synthesis of Uric Acid Derivatives. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2000**, *7*, 1193-1203.
- ¹⁴⁰ Schumacher, T. unpublished Results.
- ¹⁴¹ Pfeleiderer, W. Über die Darstellung von 4,5-Diaminopyrimidinen. *Chem. Ber.* **1957**, 2272-2276.
- ¹⁴² Lythgoe, B.; Todd, A. R.; Topham, A. Experiments on the synthesis of purine nucleosides. Part V. The coupling of pyrimidine derivatives with diazonium salts. A method for the preparation of 5-aminopyrimidines. *J. Chem. Soc.* **1944**, 315-317.
- ¹⁴³ Elion, G. B.; Burgi, E.; Hitchings, G. H. Studies on Condensed Pyrimidine Systems. VII. Some 8-Arylpurines. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5235-5239.
- ¹⁴⁴ Fu, S.-C. J.; Chinoporos, E.; Terzian, H. Dehydrocyclization of 4-Amino-5-arylamidopyrimidines to Purines with Polyphosphoric Acid. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1916-1920.
- ¹⁴⁵ Yu, H.; Kawanishi, H.; Koshima, H. Microwave-assisted Synthesis of Aryl and Heteroaryl derivatives of Benzimidazoles. *Heterocycles* **2003**, *60*, 1457-1460.

- ¹⁴⁶ Müller, C. E.; Geis, U.; Hipp, J.; Schobert, U.; Frobenius, W.; Pawlowski, M.; Suzuki, F.; Sandoval-Ramirez, J. Synthesis and structure-activity relationships of 3,7-dimethyl-1-propargylxanthine derivatives, A_{2A}-selective adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4396-4405.
- ¹⁴⁷ Müller, C. E.; Sandoval-Ramirez, J.; Schobert, U.; Geis, U.; Frobenius, W.; Klotz, K.-N. 8-(Sulfostryl)xanthines: Water-soluble A_{2A}-selective adenosine receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 707-719.
- ¹⁴⁸ Müller, C. E.; Schobert, U.; Hipp, J.; Geis, U.; Frobenius, W.; Pawlowski, M. Configurationally stable analogs of styrylxanthines as A_{2A} adenosine receptor antagonists. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 709-719.
- ¹⁴⁹ Hipp, J. Synthese, Eigenschaften, pharmakologische Testung und Struktur-Wirkungsbeziehungen tricyclischer, wasserlöslicher Purinon-derivate und verwandter Verbindungen als Adenosinrezeptor-Antagonisten. Dissertation, Würzburg **1997**.
- ¹⁵⁰ Kempter, F. E.; Rokos, H.; Pfeleiderer, W. Eine neue milde Purinsynthese. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 885-899.
- ¹⁵¹ 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**, *7*, 1123-1126.
- ¹⁵² Perumattam, J. A new and facile Synthesis of 8-Arylxanthines. *Synthetic Communications* **1989**, *19*, 3367-3370.
- ¹⁵³ Nagamitsu, T.; Yamasaki, H.; Yoneda, F. *Heterocycles* **1992**, *33*, 775.
- ¹⁵⁴ Ericson, R. H.; Hiner, R. N.; Feeney, S. W.; Blake, P. R.; Rzeszotarski, J.; Hicks, R. P.; Costello, D. G.; Abreu, M. E. 1,3,8-trisubstituted xanthines. Effects of substitution pattern upon adenosine receptor A₁/A₂ affinity. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1431.
- ¹⁵⁵ Senga, K.; Shimizu, K.; Nishigaki, S. Oxidative cyclization of 6-amino-5-benzylideneamino-1,3-dimethyluracils with thionyl chloride. A convenient synthesis of 8-substituted theophyllines. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *33*, 227-235.
- ¹⁵⁶ Ogura, H.; Sakaguchi, M.; Okamoto, T.; Gonda, K.; Koga, S. *Heterocycles* **1979**, *12*, 359.
- ¹⁵⁷ Daly, J. W.; Padgett, W.; Shamin, M. T.; Butts-Lamb, P.; Waters, J. J. *Med. Chem.* **1985**, *28*, 487.
- ¹⁵⁸ Traube, W.; Nithack, W. Über die Einwirkung von Aldehyden auf Orthodiamine der Pyrimidinreihe. *Chem. Ber.* **1906**, *39*, 227-235.
- ¹⁵⁹ Senga, K.; Soto, J.; Shimizu, K.; Nishigaki, S. *Heterocycles* **1977**, *6*, 1919.
- ¹⁶⁰ de 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.
- ¹⁶¹ Stephens, F. F.; Bower, J. D. The Preparation of benzimidazoles and Benzoxazoles from Schiff's Bases. Part I. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2971-2972.
- ¹⁶² Dang, Q.; Brown, B.S.; Erion, M.D. Efficient synthesis of purine analogues: an FeCl₃-SiO₂-promoted cyclization reaction of 4,5-diaminopyrimidines with aldehydes leading to 6,8,9-trisubstituted purines. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6559-6562.
- ¹⁶³ Pfeleiderer, W.; Blank, H.-U. Neuartige Purinsynthesen. *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 679-680.
- ¹⁶⁴ Taylor, E. C.; Garcia, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4721.
- ¹⁶⁵ Goldner, H.; Dietz, G.; Carstens, E. Eine neue Xanthin-Synthese. *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *691*, 142-158.
- ¹⁶⁶ Kim, B. H.; Han, R.; Kim, J. S.; Jun, Y. M.; Baik, W.; Lee, B. M. Indium-mediated reductive intermolecular coupling reaction of 2-Nitroaniline with aromatic aldehydes to benzimidazoles. *Heterocycles* **2004**, *63*, 41-54.
- ¹⁶⁷ Yoneda, F.; Matsumoto, S.; Higuchi, M. New Synthesis of Purines by the Reaction of Diethyl Azodicarboxylate with 6-Alkylaminouracils. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1975**, 146-147.
- ¹⁶⁸ Müller, C. E.; Shi, D.; Manning, M.; Daly, J. W. Synthesis of paraxanthine analogs (1,7-disubstituted xanthines) and other xanthines unsubstituted at the 3-position: structure-activity relationships at adenosine receptors. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3341-3349.

- ¹⁶⁹ Falco, E. A.; Elion, G. B.; Burgi, E.; Hitchings, G. H. Studies on Condensed Pyrimidine Systems. X. Some 1,3-Oxazolo(5,4-d)pyrimidines. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4897-4902.
- ¹⁷⁰ Dounchis, H. The Structure of Aroyl Isocyanide Trimers. *J. Org. Chem.* **1972**, *16*, 2583-2587.
- ¹⁷¹ Patil, V. D.; Townsend, L. B. The Synthesis of Certain 2,7-Disubstituted Oxazolo[5,4-d]pyrimidines. *J. Org. Chem.* **1971**, 503-505.
- ¹⁷² Sekiya, M.; Suzuki, J. Reactions of 2-Acyamino-2-cyanoacetamides leading to 5-Aminooxazole-4-carboxamides and to Oxazolo[5,4-d]pyrimidines. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 2242-2246.
- ¹⁷³ Chern, J.; Wise, D. S.; Townsend, L.B. A Convenient Synthesis of 2-N-Methoxycarbonylaminooxazolo[5,4-d]pyrimidines. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 1245-1246.
- ¹⁷⁴ Varma, R. S.; Kumar, D. Manganese Triacetate Oxidation of Phenolic Schiff's Bases: Synthesis of 2-Arylbenzoxazoles. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 1539-1540.
- ¹⁷⁵ Hollemann, A. F.; Wiberg, N. Lehrbuch der Anorganischen Chemie. *Walter de Gruyter Verlag* **1985**, *91.-100. Aufl.*, 1113.
- ¹⁷⁶ Euler, H.; Kirfel, A.; Bauer, A.; Müller, C. E. Crystal structure of 9-benzyl-6-ethoxy-7-ethyl-2-phenyl-7,9-dihydropurin-8-one, C₂₂H₂₂N₄O₂. *Z. Kristallogr. NCS* **2003**, 218.
- ¹⁷⁷ Leistner, S.; Gütschow, M.; Stach, J. 2-Amino-4-oxo-4H-3,1-benzothiazine: Darstellung, *Dimroth*-Umlagerung zu 4-Oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolinen und MS/MS-Fragmentierung. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1990**, *323*, 857-862.
- ¹⁷⁸ Nishigaki, S.; Sato, J.; Shimizu, K.; Senga, K. Synthesis of 9-Substituted 8-Phenyltheophyllines. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1905-1908.
- ¹⁷⁹ Seela, F.; Mersmann, K. 8-Azaguanine 2',3'-Dideoxyribonucleosides: Glycosylation of the 5-Amino-7-methoxy-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidinyl Anion with 2,3-Dideoxy-D-*glycero*-pentofuranosyl Chloride. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2184-2193.
- ¹⁸⁰ Matsumoto, N.; Takahashi, M. Synthesis of 2H-1,2,3-Triazolopyrimidine-5,7-diones from Uracils using cyclization reaction of β -Azo- α,β -unsaturated Sulfilimines. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2677-2684.
- ¹⁸¹ Kokel, B.; Boussouira, N. Reaction of N,N-Dimethylazidochloromethyleniminium Chloride (Azidophosgeniminium Chloride) with 1,3-Dimethyl-4-aminouracils. A New "One Pot" Synthesis of 3-Aryl-(and 3-alkyl)-4,6-dimethyl-5,7-dioxo-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidines (8-Azatheophyllines) *via* a Diazo Group Transfer Process. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 1493-1498.
- ¹⁸² Kaiya, T.; Aoyama, S.; Kohda, K. Reactions of Chloride Salts of 7-Amino-9-ethylguanine and 1-Amino-3-methylbenzimidazoles with Lead(IV)acetate: Formation of 8-Aza-9-ethylguanine and 1-Methyl-1H-Benzotriazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 961-964.
- ¹⁸³ Albert, A.; Taguchi, H. *v*-Triazolo[4,5-d]pyrimidines (8-Azapurines). Part VIII. Synthesis, from 1,2,3-Triazoles, of 1- and 2-Methyl Derivatives of 5,7-Disubstituted *v*-Triazolo[4,5-d]pyrimidines (7- and 8-Methyl 2,6-Disubstituted 8-Azapurines). *J. Chem. Soc. Perkin I* **1972**, 449-456 und darin zitierte Literatur.
- ¹⁸⁴ Betti, L.; Biagi, G.; Giannaccini, G.; Giorgi, I.; Livi, O.; Lucachini, A.; Manera, C.; Scartoni, V. New amino derivatives of 1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidines and their affinity towards A₁ and A_{2A} adenosine receptors. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 867-875.
- ¹⁸⁵ Vicentini, C. B.; Veronese, A. C.; Poli, T.; Guarneri, M.; Giori, P. Synthesis of N-Alkyl-N-(4-diazo-5-pyrazolyl)ureas and their Conversion into Pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazole and Pyrazolo[3,4-d][1,2,3]oxazole Derivatives. *Heterocycles* **1991**, *32*, 727-734.
- ¹⁸⁶ Fischer, E. Über das Trichlorpurin. *Chem. Ber.* **1897**, *30*, 2220-2225

- ¹⁸⁷ Diekmann, M. Charakterisierung neuer Radioliganden als pharmakologische Werkzeuge für A_{2B}- und A₃-Adenosinrezeptoren, Identifizierung neuer Leitstrukturen und Analyse von Struktur-Wirkungs-Beziehungen durch Radioligand-Rezeptor-Bindungsstudien **2003**, Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
- ¹⁸⁸ Cheng, Y.-C.; Prusoff, W. H. Relationship Between the Inhibition Constant (K_i) and the Concentration of Inhibitor Which Causes 50 Percent Inhibition (IC₅₀) of an Enzymatic Reaktion. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099-3108.
- ¹⁸⁹ Lohse, M. J.; Lenschow, V.; Schwabe, U. Interaction of Barbiturates with Adenosine Receptors in Rat Brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **1984**, *326*, 69-74.
- ¹⁹⁰ Bruns, R. F.; Lu, G. H.; Pugsley, T. A. Characterization of the A₂ Receptor Labeled by [³H]-NECA in Rat Striatal Membrans. *Mol. Pharmacol.* **1986**, *29*, 331-346.
- ¹⁹¹ Klotz, K.-N.; Hessling, J.; Hegler, J.; Owman, C.; Kull, B.; Fredholm, B. B.; Lohse, M. J. Comparative Pharmacology of Human Adenosine Receptor Subtypes – Characterization of Stably Transfected Receptors in CHO Cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **1998**, *357*, 1-9.
- ¹⁹² Klotz, K.-N.; Lohse, M. J.; Schwabe, U.; Cristalli, G.; Vittori, S.; Grifantini, M. 2-Chloro-N⁶-[³H]cyclopentyladenosine ([³H]CCPA) - a high affinity agonist radioligand for A₁ adenosine receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **1989**, *340*, 679-683.
- ¹⁹³ Müller, C. E.; Maurinsh, J.; Sauer, R. Binding of [³H]MSX-2 (3-(3-hydroxypropyl)-7-methyl-8-(m-methoxystyryl)-1-propargylxanthine) to Rat Striatal Membranes – a New, Selective Antagonist Radioligand for A_{2A} Adenosine Receptor. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2000**, *10*, 259-265.
- ¹⁹⁴ Müller, C. E.; Diekmann, M.; Thorand, M.; Ozola, V. [³H]8-Ethyl-4-methyl-2-phenyl-(8R)-4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[2,1-*i*]purin-5-one ([³H]PSB-11), a Novel High-Affinity Antagonist Radioligand for Human A₃ Adenosine Receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 501-503.
- ¹⁹⁵ Ralevic, V.; Burnstock, G. Receptors for Purines and Pyrimidines. *Pharmacol. Rev.* **1998**, *50*, 413-492.
- ¹⁹⁶ Hendry, J. A.; Homer, R. F. New Cytotoxic Agents with Tumour-inhibitory Activity. Part I. Some Aziridinopyrimidine Derivatives. *J. Chem. Soc.* **1952**, 328-333.
- ¹⁹⁷ Stahl, Q.; Lehmkuhl, F.; Christensen, B. E. Reaction of 4,6-dimethoxy-5-nitropyrimidine with methylhydrazine. Formation of 4-hydrazino-6-ydroxypyrimidine. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2462-2466.
- ¹⁹⁸ Yoneda, F.; Kawamura, M.; Matsumoto, S.; Higuchi, M. Synthesis of purines by cyclization of the michael-type adducts from 6-aminopyrimidines and 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 2285-2288.
- ¹⁹⁹ Frobenius, W. 2-Arylpurin-6,8-dione und verwandte Verbindungen. Dissertation, Bayerische Julius-Maxilians-Universität Würzburg, **2000**.
- ²⁰⁰ Agostini, O.; Bonacchi, G.; Coppini, G.; Di Marco, G.; Paoli, P.; Toja, E. Synthesis and Analytical Profile of the New Potent Antibronchospastic Agent 7-[(2,2-dimethylpropyl)-1-methyl-Xanthine *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1995**, *45*, 684-688.
- ²⁰¹ Bergmann, F.; Kalmus, A.; Ungar-Waron, H.; Kwietny-Govrin, H. 2-Phenylpurines, their Chemical and Enzymological Reactivity. *J. Chem. Soc.* **1963**, *28*, 3729-3735.
- ²⁰² Marchal, A.; Melguizo, M.; Noguerras, M.; Sanchez, A.; Low J. N. Novel procedure for selective C-Nitrosation of aminopyrimidine derivatives under neutral conditions. Scope and synthetic applications. *Synlett* **2002**, *2*, 255-258.
- ²⁰³ Yoneda, F.; Koga, R.; Higuchi, M. A one-step Synthesis of Purine Derivatives by the Reaction of Phenylazomalonalamidamide with Aryl Aldehydes. *Chem. Lett.* **1982**, 365-368.

- ²⁰⁴ Broughton, B. J.; Chaplen, P.; Knowles, P.; Lunt, E.; Marshall, S. M.; Pain, D.; Wooldridge, K. R. H. Antiallergic Activity of 2-Phenyl-8-azapurin-6-ones. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1117-1122.
- ²⁰⁵ Parkin, A.; Harnden, M. R. Acyclic Analogues of Purine and Imidazole Nucleosides. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 33-40.
- ²⁰⁶ Thorand, M. unpublished results.
- ²⁰⁷ Nagamatsu, T.; Yamato, H.; Ono, M.; Takarada, S.; Yoneda, F. Autorecycling oxidation of alcohols catalysed by pyridopyrimidines as an NAD(P)⁺ model. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 2101-2109.

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Pharmazeutischen Instituts bedanken, die alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Herrn Dr. Euler vom Mineralogischen Institut für das Durchführen der röntgenspektroskopischen Untersuchungen und Herrn Dr. Eckhard für die Messung der Massenspektren.

Insbesondere möchte ich mich bei meinen Semesterkollegen Dr. Ralf Mayer, Till Schumacher und Manuela Meusel bedanken für die angenehme Zusammenarbeit in Semesterangelegenheiten und ein stets offenes Ohr in persönlichen Dingen. Gemeinsam sind uns viele detaillierte und tiefgründige Einblicke in die menschliche Psyche im Allgemeinen und die studentische Psyche im Besonderen zuteil geworden.

Ich bedanke mich bei Birgit Preiß, Sonja Hinz und Svenja Lacher für das Testen meiner Substanzen sowie bei allen Mitarbeitern des Isolabors, die dazu beigetragen haben.

Vielen Dank an Georg Windscheif, bei dem mir stets eine gastfreundliche Aufnahme im Chemischen Institut sicher war, und an Dr. Christoph Schalley, der meine ersten Schritte auf dem Gebiet der Massenspektroskopie sehr erleichtert hat.

Mein Dank gilt auch der Kaffeerrunde im Keller, bestehend aus Sven Freudenthal, Marcus Limbeck, Alaa Hayallah, Stefanie Weyler, Martina Diekmann, Heiko Kiefer, Markus Pietsch, Ralf Mayer und wechselnden Gastrednern, die zur physischen, fachlichen und persönlichen Vor- und Nachbereitung der Montags-Seminare unverzichtbar war. Ebenfalls danke ich der Tee-Runde des letzten Jahres, namentlich Gunawan Wibisono, Carolin Roegler, Matthias Andrä und Mark Thorand für anregende fachliche Gespräche und erbauliche Unterhaltung gegen das Nachmittags-Tief.

Vielen Dank auch an meinen Laborkollegen Huu Phuoc Le, mit dem ich gerne mehr Zeit verbracht hätte, der mit seiner erfrischend unkomplizierten Art das "Zusammenleben" in Labor und Büro sehr angenehm geprägt hat.

Ich bedanke mich bei Agnieszka Ambrożak, Manuela Meusel, Sonja Kolp, Reik Löser und Markus Pietsch aus dem Arbeitskreis von Prof. Gütschow, die mir stets bereitwillig (auch zu unchristlichen Zeiten) Asyl angeboten haben und häufig eine Quelle der Inspiration waren. Außerdem gebührt ihnen Lob für das Ausrichten und Organisieren des traditionellen Advents-Grillens sowie einiger anderer denkwürdiger Festivitäten.

Vielen Dank an Stefanie Weyler und Björn Rinker, die mir stets geholfen haben, Frust und Alltagsstress auf spielerische Weise zu bewältigen, sei es auf dem Feld der Ehre (Badmington-Court) oder bei diversen Spieleabenden.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, dafür, dass sie mir alles das mitgegeben haben, was mich auf meinem Lebensweg so weit gebracht hat, und dafür, dass sie immer für mich da sind.

Last but not least bedanke ich mich bei Martina, dafür, dass sie alle meine Launen erträgt und mich immer wieder zusätzlich motiviert, und dafür, dass sie jeden Tag Sonne in mein Leben bringt.