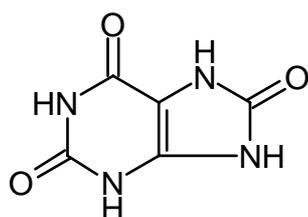


## 2 Chemisch-theoretischer Teil

### 2.1 Allgemeines<sup>[31,32]</sup>

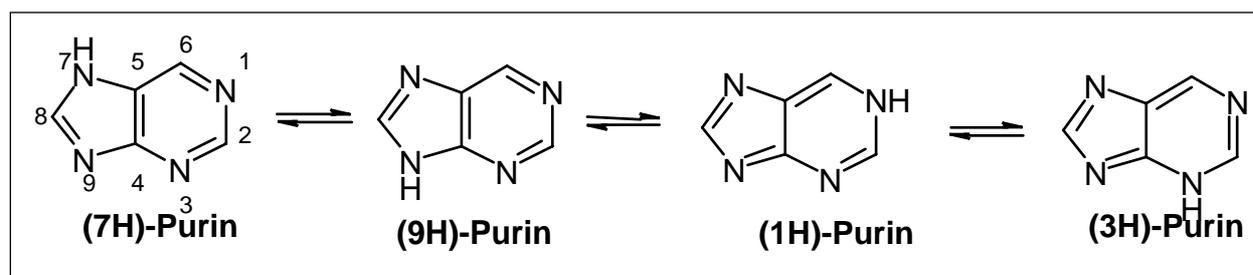
Die Purin-Forschung begann mit der Entdeckung der Harnsäure in den Blasensteinen und im Harn des Menschen im Jahre 1776 durch Scheele und Bergmann. Knapp 60 Jahre später gelang es Liebig und Mitscherlich endgültig, die elementare Zusammensetzung der **Harnsäure** festzustellen und daraus die Formel  $C_5H_4N_4O_3$  abzuleiten. Die noch heute verwendete Struktur (siehe Abb. 5) geht auf Medicus (1875) zurück. Um 1884 führte dann Fischer<sup>[33]</sup>, der maßgeblich an der Untersuchung der Harnsäure und ihrer Derivate beteiligt war, den Namen „Purin“ ein, der sich aus den lateinischen Wörtern „purum“ und „uricum“ ableitet.



**Harnsäure**

**Abb. 5:** Strukturformel von **Harnsäure**

Der Puringrundkörper setzt sich aus den Heterocyclen Pyrimidin und Imidazol zusammen. Sein systematischer Name lautet (9H)-Imidazo[4,5-d]pyrimidin. Die IUPAC<sup>[34]</sup> läßt aber den Namen „Purin“ aufgrund des hohen Bekanntheitsgrades zu. Daher wird er durchgängig in dieser Arbeit verwendet. Die Zählweise im aromatischen System ist, wie in Abb. 6 angegeben, unsystematisch.



**Abb. 6:** NH-Tautomere von **Purin**

In Abbildung 6 auf Seite 7 werden die vier möglichen NH-Tautomere des **Purins** vorgestellt. Diese wurden schon von Fischer beschrieben. Befindet sich das Proton in 7- bzw. 9-Position, besitzt der Heterocyclus eine deutlich höhere Stabilität als in 1- bzw. 3-Position, da der Pyrimidin-Ring seinen aromatischen Charakter behält. Es werden daher nach N-Alkylierung bevorzugt die 7- bzw. 9-Alkylderivate erwartet. Die Einführung von Amino- (z.B. **Adenin**) oder Hydroxy-Gruppen (z.B. **Hypoxanthin**) in 2-, 6- und/oder 8-Position führt zur Erhöhung der Anzahl der Tautomere. Es werden Amino-Imino- bzw. Lactam-Lactim-Tautomere gebildet (siehe Abb. 7).

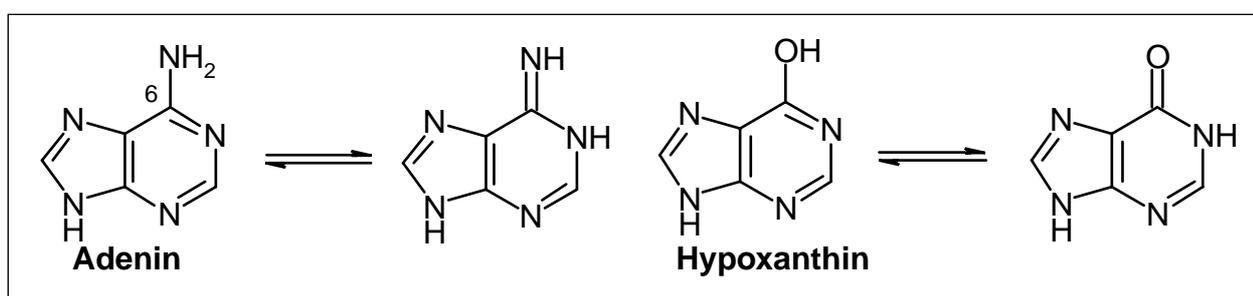


Abb. 7: Amino-Imino- (**Adenin**) und Lactam-Lactim- (**Hypoxanthin**) Tautomerie

Purin-Derivate kommen oft in der Natur vor und werden sowohl von Mensch und Tier als auch von Pflanzen gebildet. Ein klassischer Vertreter ist **Adenin** (siehe Abb. 7).

Purin-Derivate zeigen sehr vielseitige pharmakologische Aktivitäten wie z.B. zytostatische, virustatische, bronchodilatierende, hypotone, antikonvulsive und antipsychotische Eigenschaften. Die auf dem Arzneimittelmarkt befindlichen Substanzen mit Purin-Grundkörper sind u.a. **Theophyllin** (ein Bronchodilatator, der in der Asthma-Therapie verwendet wird), **Aciclovir** (Zovirax®) (gegen Herpes-simplex-Viren) und **Abacavir** (Ziagen®) (gegen HI-Viren „human immunodeficiency virus“).

Für diese Arbeit wurde in Anlehnung an **YC-1**, einem direkten sGC-Aktivator und **Sildenafil** (Viagra®), einem PDE-5-Inhibitor, das Purin-Grundgerüst als stickstoffreicher Heterocyclus ausgewählt. Wie in Abb. 8 dargestellt, sollte dieser in 2- und 6-Position nach Einfügen des lipophilen Restes (Benzyl-Gruppe) folgendermaßen variiert werden:

- R<sup>1</sup>: Amine mit basischen, neutralen oder sauren Resten, auch mit Carboxamiden (Spacer mit H-Brückenbildner)
- R<sup>2</sup>: NH<sub>2</sub>-, OH-Gruppe oder 4-Chlorbenzolsulfonamid (ermöglicht H-Brücken auszubilden)

Die dargestellten Substanzen sollten auf gerinnungsphysiologische Aktivitäten überprüft und gegebenenfalls Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden.

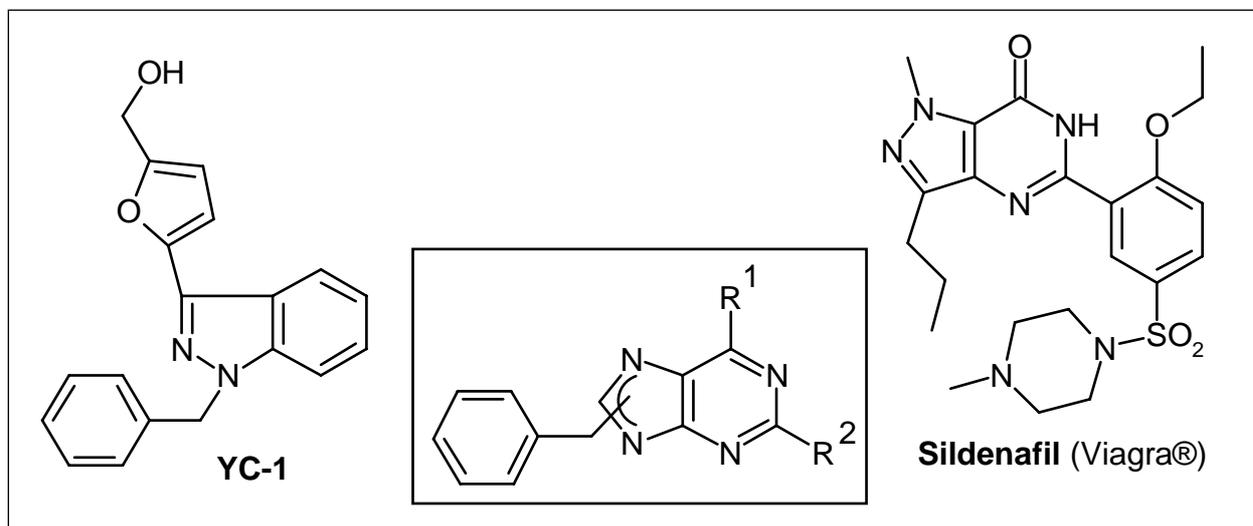


Abb. 8: Strukturverwandschaft der Purin-Derivate mit YC-1 und Sildenafil (Viagra®)

Während der Arbeit stellte sich heraus, daß durch Variation von Carbonsäureamiden (**25-28**) in 2-Position die antiaggregatorischen Eigenschaften erhöht werden können. Dazu wurden die Substanzen **7b** bzw. **7c** (in 6-Position substituiert mit 3-Pyrrolidinypropylamin) ausgewählt und mit diversen Benzolcarbonsäurechloriden umgesetzt (siehe Abb. 9).

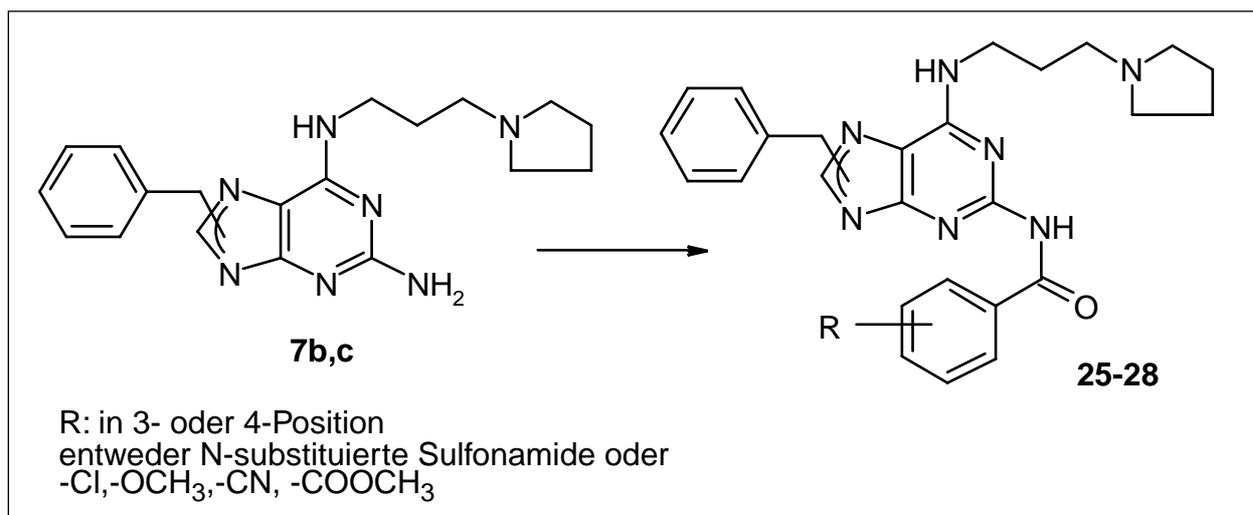


Abb. 9: Carbonsäureamide vom Typ **25-28**

## 2.2 6-Chlor-phenylmethyl-purin-2-amine

### 2.2.1 Darstellung der 6-Chlor-phenylmethyl-purin-2-amine

Aus der Natur sind zahlreiche N-alkylierte Purine bekannt, wie z. B. **Coffein**, **Theophyllin** isoliert u.a. aus *Thea sinensis* L. und **Eritadenin** aus dem japanischen Pilz *Lentinus edodes* (siehe Abb. 10).

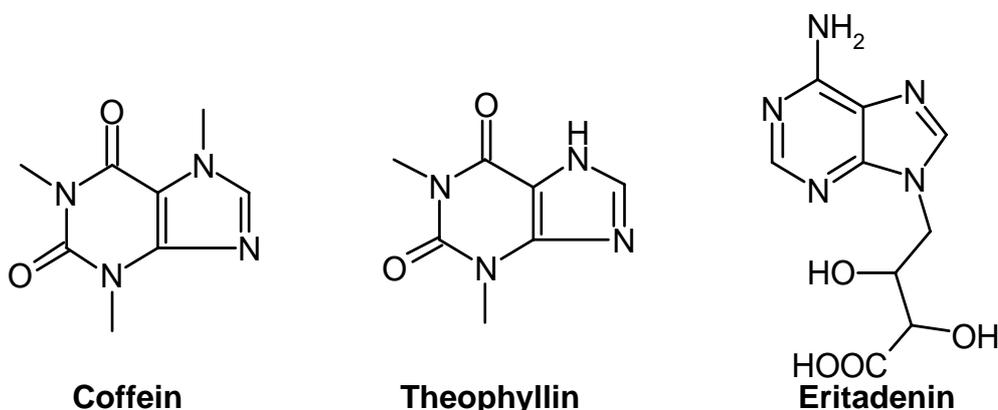


Abb. 10: Strukturen von **Coffein**, **Theophyllin** und **Eritadenin**

Die Methylierung von 2,6,8-Trichlorpurin in wäßrig-alkalischer Lösung wurde schon von Fischer<sup>[31,35,36]</sup> beschrieben. Er beobachtete dabei die Bildung des Isomerengemisches aus 7- und 9-Methyl-2,6,8-trichlorpurin, das durch fraktionierte Kristallisation nur schlecht getrennt werden konnte. Das Verhältnis der 7- und 9-Alkylpurine kann, wie u.a. von Kjellberg und Johansson<sup>[37]</sup> untersucht, durch Variation der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Reaktionszeit, zugesetzte Hilfsbase, Lösungsmittel) stark beeinflußt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde 6-Chlor-(9H)-purin-2-amin (**1**), das kommerziell zu erwerben ist, mit Benzylchlorid in Gegenwart von Dimethylformamid/ $K_2CO_3$  alkyliert (siehe Abb. 11)<sup>[38-41]</sup>. Das dabei entstandene Gemisch aus zwei Substanzen (DC-Kontrolle) konnte leicht durch Säulenchromatographie getrennt werden. Die Substanzen **2a** : **2b** wurden in einem Verhältnis von 5 : 1 erhalten.

Aufgrund der höheren Ausbeute der Substanz **2a** wurde überwiegend mit dieser Substanz weitergearbeitet. Nur vielversprechende Substituenten wurden in **2b** eingeführt.

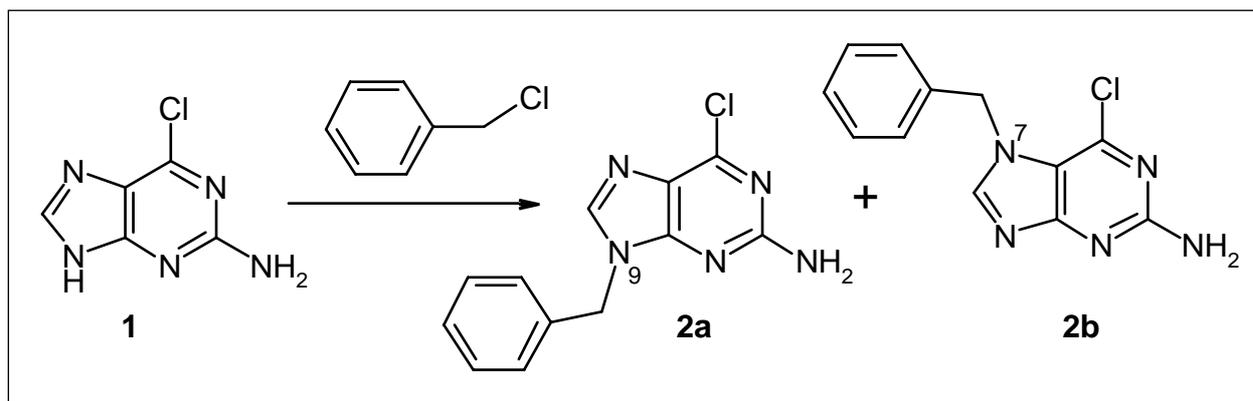
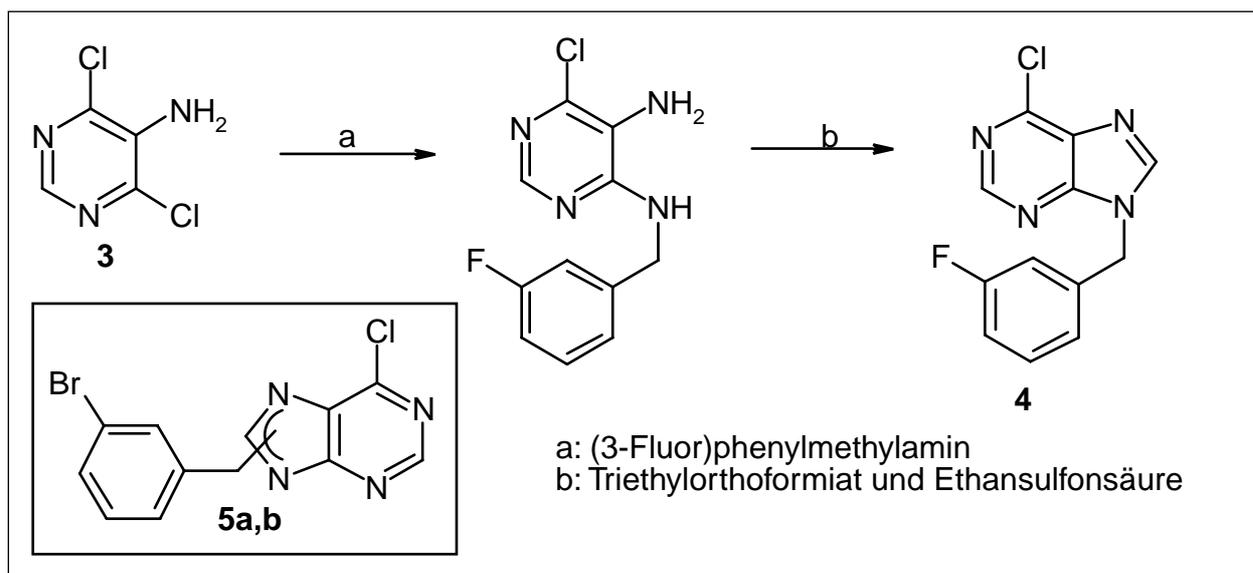


Abb. 11: Synthese der Substanzen 2a und 2b

### 2.2.2 Struktursicherung der 6-Chlor-phenylmethyl-purin-2-amine

Die Substanzen **2a** und **2b** wurden in der Literatur ausführlich beschrieben<sup>[38,41,42]</sup> und durch Vergleich der von Langli et al.<sup>[41]</sup> und Holy et al.<sup>[42]</sup> veröffentlichten <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Daten zugeordnet. Das Purin-Proton in 8-Position und die benzyliche Methylene-Gruppe des 7-Isomers wurden dabei bei tieferem Feld detektiert. Eindeutige Synthesewege zur Darstellung von N-alkylierten Purinen wurden bereits beschrieben<sup>[43-46]</sup>. Kelley et al.<sup>[47]</sup> synthetisierten das 6-Chlor-9-(3-fluor)phenylmethyl-(9H)-purin (**4**) aus 4,6-Dichlorpyrimidin-5-amin (**3**) durch Substitution mit (3-Fluor)phenylmethylamin und Kondensation mit Triethylorthoformiat und Ethansulfonsäure (siehe Abb. 12). Der direkte Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Daten von **4** und **2a,b** ist nicht

Abb. 12: Synthese von 6-Chlor-9-(3-fluor)phenylmethylpurin (**4**) und die Struktur von 5a,b

möglich. Daher werden die Substanzen 9-(**5a**) und 7-(3-Brom)phenylmethyl-6-chlorpurin (**5b**), die von Kelley et al.<sup>[47]</sup> aus 6-Chlor-(9H)-purin dargestellt wurden, zu Hilfe genommen. Vergleicht man nun das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **4** mit **5a** und **5b**, werden die Signale des Purin-Protons in 8-Position und der benzyllischen Methylen-Gruppe des 9-Isomers **5a** bei höherem Feld registriert. Dies entspricht auch der Zuordnung von **2a** und **2b** nach Literaturangaben.

In Tabelle 2 sind die wichtigsten <sup>1</sup>H-NMR-Daten von **2a,b**, **4** und **5a,b** zusammengefaßt. Auf eine weitere Diskussion der analytischen Daten der Substanzen **2a** und **2b** soll verzichtet werden, da diese in der Literatur ausführlich beschrieben wurden. Die kompletten analytischen Daten befinden sich im chemisch-experimentellen Teil (Seite 91, Kapitel 4.2.1).

Tab. 2: Vergleichende <sup>1</sup>H-NMR-Daten von **2a,b**, **4** und **5a,b**

<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO) [ppm]	9-Isomere			7-Isomere		
	<b>4</b>	<b>5a</b>	<b>2a</b>	<b>5b</b>	<b>2b</b>	
δ PurinH-8	8.87	8.86	8.23	---	9.02	8.55
δ NHCH <sub>2</sub>	5.59	5.55	5.29	---	5.79	5.56

## 2.3 Purin-2,6-diamine

### 2.3.1 Purin-2,6-diamine mit basischem Zentrum in der N<sup>6</sup>-Alkylseitenkette

In Anlehnung an die Arbeiten von Johnsen<sup>[48]</sup> und Yildiz<sup>[49]</sup> sollten Purin-2,6-diamine mit an N<sup>6</sup>-substituierte Alkylseitenkette und basischem Zentrum synthetisiert und Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden. Die Struktur dieser Verbindungsklasse wurde, wie in Abbildung 13 auf Seite 13 dargestellt, variiert.

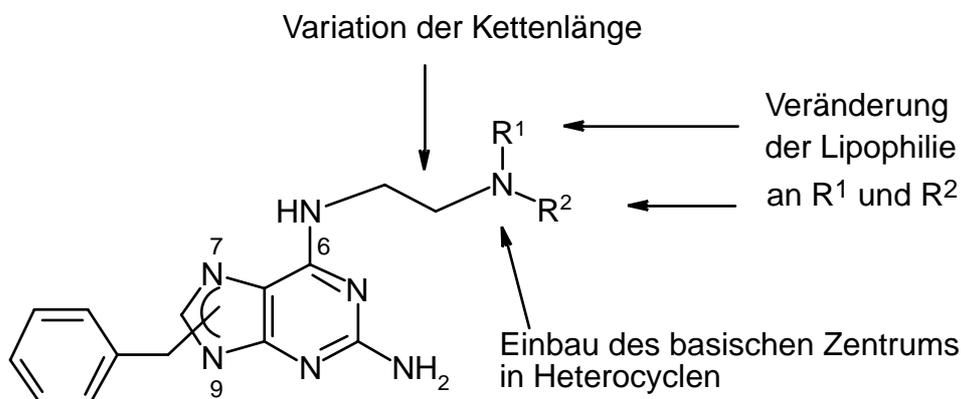


Abb. 13: Strukturvariationen der Purin-2,6-diamine mit basischem Zentrum in der N<sup>6</sup>-Alkylseitenkette

### 2.3.1.1 N<sup>6</sup>-Alkylaminoalkylpurin-2,6-diamine

Zunächst sollte untersucht werden, welchen Einfluß gemäß Tabelle 3 die Variation der Parameter n, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> auf die Thrombozytenaggregation hat.

Tab. 3: Purin-2,6-diamine vom Typ 6

Nr.	Isomer	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Nr.	Isomer	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
6a	9	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6e	9	2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
6b	9	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6f	7	2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
6c	9	2	CH <sub>3</sub>	H	6g	9	2	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H
6d	9	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6h	7	2	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H

#### 2.3.1.1.1 Synthese der N<sup>6</sup>-Alkylaminoalkylpurin-2,6-diamine

Die Verbindung **2a** konnte mit primären aliphatischen Aminen in Ethanol bei 60 °C nucleophil substituiert werden<sup>[47]</sup>. Die 7-Benzylverbindung reagierte aufgrund der schlechten Löslichkeit in

Ethanol unter diesen Bedingungen kaum. Deshalb wurde **2b** direkt in dem jeweiligen Amin gelöst und bei 100 °C umgesetzt (siehe Abb. 14).

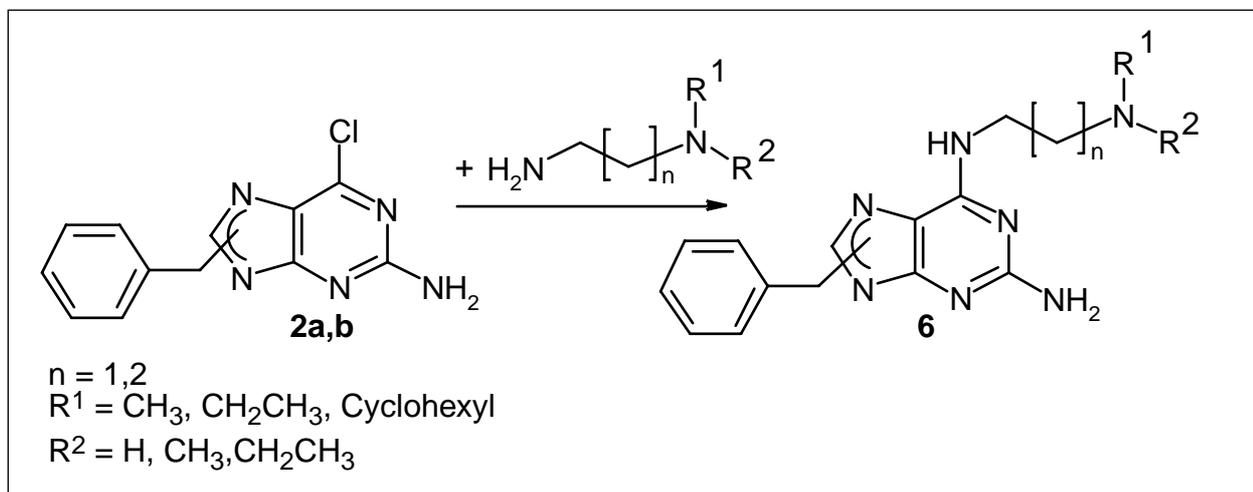


Abb. 14: Synthese der Verbindungsklasse 6

### 2.3.1.1.2 Analytik der N<sup>6</sup>-Alkylaminoalkylpurin-2,6-diamine

Die Substanzen **6a-h** sind in der Literatur bisher nicht bekannt. Daher sollen wichtige struktursichernde Daten an den Beispielen **6d** und **6e** vorgestellt und diskutiert werden. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die wichtigsten analytischen Daten. Eine ausführliche Beschreibung befindet sich im chemisch-experimentellen Teil (siehe Seite 93, Kapitel 4.2.2.1.1).

Tab. 4: Charakteristische analytische Daten der Verbindungsklasse 6 (\* gemessen in CF<sub>3</sub>COOD; \*\* siehe Abb. 16)

Nr.	Isomer	<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO) [ppm]		MS (m/z [%])	
		δ PurinH-8	δ NHCH <sub>2</sub>	M <sup>+</sup>	Onium A <sup>**</sup>
<b>6a</b>	9	7.77	3.43	311 (1)	58 (100)
<b>6b</b>	9	7.76	3.46	339 (1)	86 (100)
<b>6c</b>	9	7.71	3.95-4.00	311 (32)	44 (28)
<b>6d</b>	9	7.76	3.37 - 3.53	325 (1)	58 (100)
<b>6e</b>	9	7.76	3.43	353 (12)	86 (100)
<b>6f</b>	7	8.03	3.77 - 3.81*	353 (8)	86 (100)
<b>6g</b>	9	7.76	3.44	379 (8)	112 (4)
<b>6h</b>	7	8.03	3.37	379 (25)	112 (4)

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

Die  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten der Verbindungsklasse **6** werden am Beispiel von **6e** näher erläutert (siehe Abb. 15).

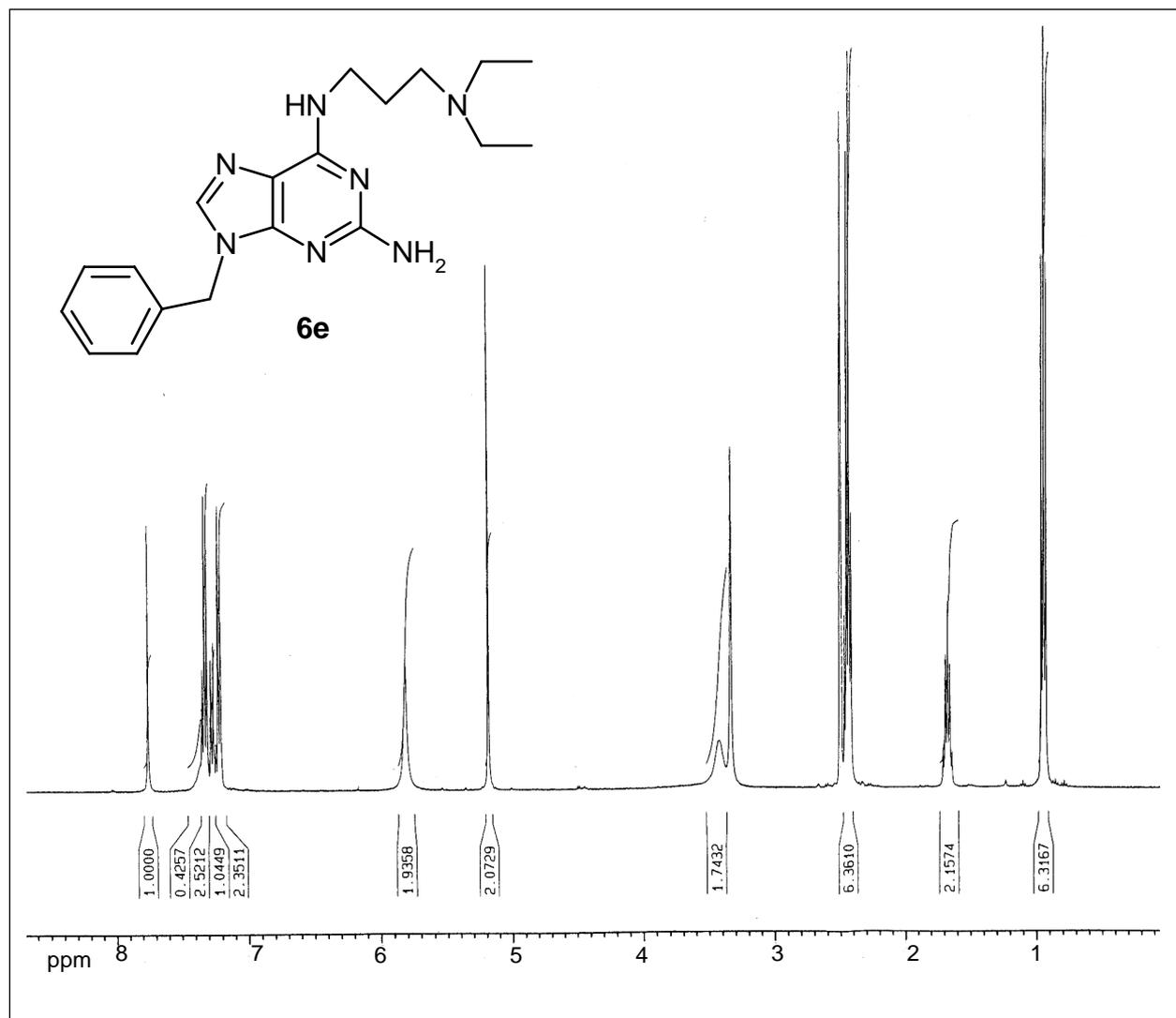


Abb. 15:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in  $[\text{D}_6]$  DMSO von **6e**

Im Protonenresonanzspektrum der Verbindung **6e** erscheinen die sechs Protonen der beiden äquivalenten Methyl-Gruppen im Bereich von  $\delta = 0.93\text{-}0.97$  ppm als Triplet durch Kopplung mit den äquivalenten Protonen der benachbarten Methylen-Gruppen. Die  $\beta$ -ständige Methylen-Gruppe der Alkylkette erscheint als Doppeltriplett durch Kopplung mit den benachbarten Methylen-Gruppen bei  $\delta = 1.64\text{-}1.71$  ppm. Neben dem Signal des Lösungsmittels  $[\text{D}_6]$  DMSO werden sechs Protonen als Multiplet bei  $\delta = 2.45$  ppm registriert. Diese können den drei Methylen-Gruppen am

tertiären Amin zugeordnet werden. Fast vom Wasser-Signal überlagert, treten die Protonen der Methylen-Gruppe des sekundären Amins bei  $\delta = 3.43$  ppm als breites Singulett in Resonanz. Die benzyliche Methylen-Gruppe wird als Singulett bei  $\delta = 5.19$  ppm gefunden. Bei  $\delta = 5.82$  ppm befinden sich die Protonen des primären Amins als breites Singulett, die mit  $D_2O$  austauschen. Im Bereich von  $\delta = 7.21-7.35$  ppm absorbieren die fünf aromatischen Protonen und das austauschbare NH-Proton als breites Multiplett. Das Singulett des Purin-Protons in 8-Position befindet sich bei  $\delta = 7.76$  ppm.

Die erfolgreiche Synthese zeigt sich nicht nur durch das Erscheinen der Protonen der  $N^6$ -Alkylseitenkette im  $^1H$ -NMR-Spektrum, sondern auch durch die Verschiebung des Purin-Protons in 8-Position zu hohem Feld um 0.47 ppm. Durch den Austausch des Chlor-Atoms gegen eine weniger elektronegative Stickstoffverbindung werden die Protonen weniger entschirmt und treten dadurch bei höherem Feld in Resonanz.

### Massenspektrometrie

Bei allen Verbindungen konnte der Molpeak mit relativen Intensitäten von 1 bis 32 % gefunden werden. Die wichtigsten Fragmente von **6d** werden in Abb. 16 exemplarisch vorgestellt und im Folgenden diskutiert.

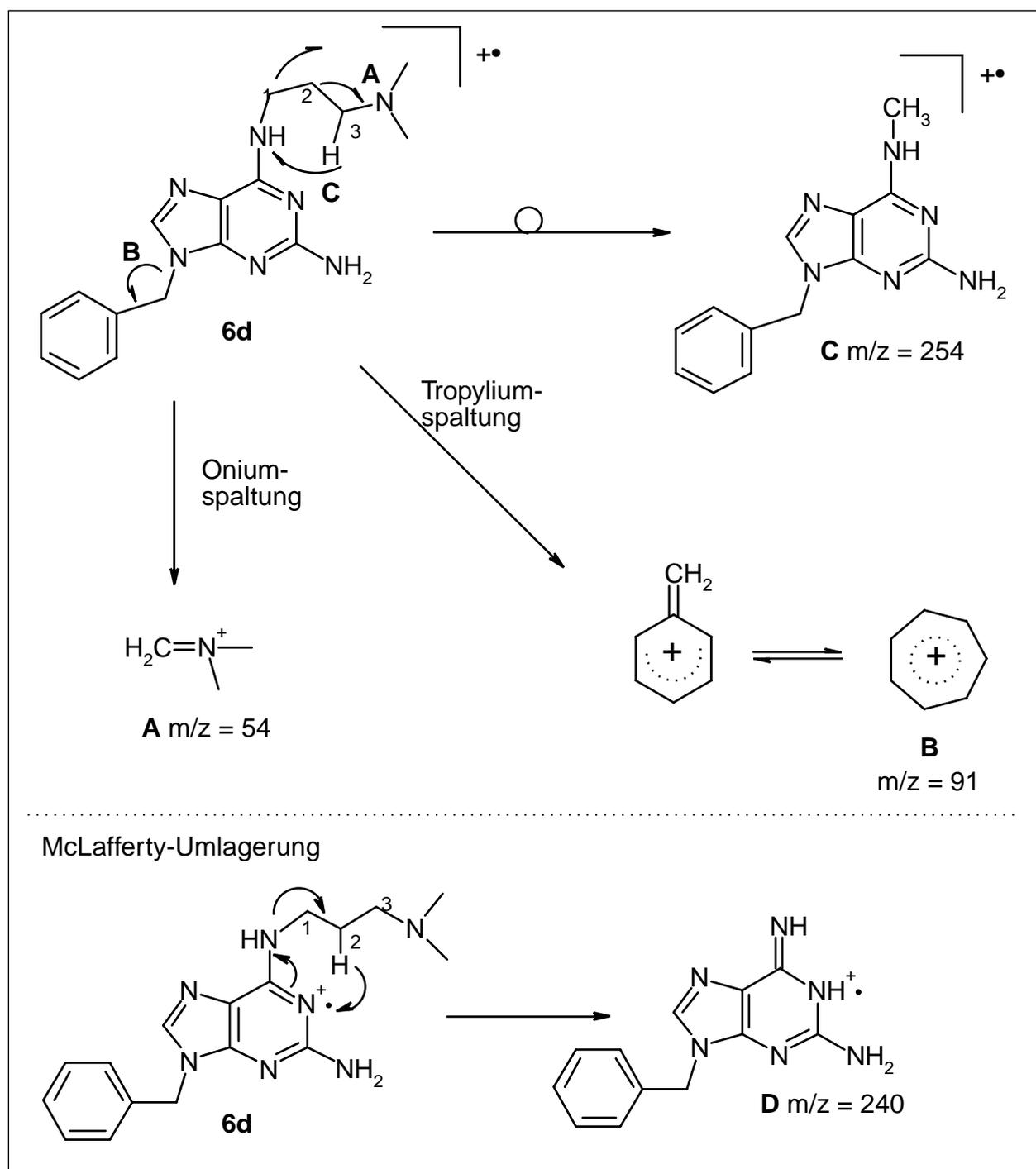


Abb. 16: Charakteristische Fragmentierung von **6d**

Im EI-MS-Spektrum der Substanz **6d** wird das durch Oniumspaltung gebildete Fragment **A**  $[\text{CH}_2=\text{N}(\text{CH}_3)_2^+]$   $m/z = 58$  als Basispeak registriert. Durch Abspaltung des benzyliischen Restes bildet sich das Tropylium-Ion **B**  $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$   $m/z = 91$ . Dieses Kation ist sehr stabil und wird daher in hoher Intensität (80%) detektiert. Das nur bei den Propylaminverbindungen **6c-h** erfaßte Fragment **C**  $m/z = 254$  (17-100 %) entsteht vermutlich durch Bildung eines fünfgliedrigen Übergangszustandes der Alkylkette. Dabei wird das Wasserstoffatom in 3-Stellung auf das sekundäre Amin übertragen und die Bindung zwischen C-1 und C-2 ( $\beta$ -Spaltung) bricht. Zur Stabilisierung wandert vermutlich der Wasserstoff weiter zum Kohlenstoff, und es bildet sich die Methylamino-Verbindung **C**  $m/z = 254$  aus. Bei den Ethylamino-Derivaten **6a,b** müßte sich dann ein viergliedriger Übergangszustand bilden. Dieser ist aufgrund der hohen Ringspannung nicht zu erwarten. Das Fragment  $m/z = 254$  wird daher bei **6a** und **6b** nicht registriert.

Sehr interessant im Spektrum von **6d** ist der Peak  $m/z = 240$  in einer relativen Intensität von 21 %. Dieses Signal kann vermutlich dem Fragment **D** zugeordnet werden<sup>[50]</sup>, das sich durch McLafferty-Umlagerung bildet. Dabei wird das Wasserstoffatom in 2-Stellung der Aminoseitenkette über einen sechsgliedrigen Übergangszustand auf den doppeltgebundenen Stickstoff im Puringrundkörper an Position 1 übertragen. Gleichzeitig verlagern sich die Doppelbindungen und ein durch EI-MS nicht erfaßbares neutrales Teilchen wird abgespalten<sup>[51]</sup>.

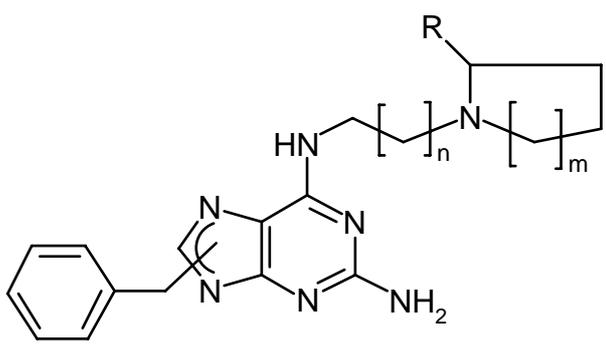
### 2.3.1.2 Purin-2,6-diamine mit Pyrrolidin- und Piperidin-Substituenten

Die Alkyl-Gruppen im basischen Zentrum sollten durch cyclische Alkyl-Gruppen ausgetauscht und auf ihre gerinnungsphysiologische Aktivität getestet werden. Dazu wurden fünf- (Pyrrolidin) und sechsgliedrige (Piperidin) Heterocyclen eingeführt. Anlass zu diesem Schritt gab die Variation an YC-1 von Straub et al.<sup>[52]</sup>, da die Aktivität der löslichen Guanylatcyclase (sGC) durch Einführung von basischen Heterocyclen gesteigert werden konnte.

### 2.3.1.2.1 Synthese der Purin-2,6-diamine mit Pyrrolidin- und Piperidin-Substituenten

Purin-2,6-diamine mit Pyrrolidin- und Piperidin-Rest (**7**) wurden in guten Ausbeuten (59-89 %) aus den 6-Chlor-Derivaten (**2a,b**) durch nucleophile Substitution synthetisiert (Seite 13, Kapitel 2.3.1.1.1). Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung der dargestellten Substanzen vom Typ **7**.

Tab. 5: Purin-2,6-diamine der Substanzklasse **7**

				
Nr.	Isomer	n	m	R
<b>7a</b>	9	1	1	H
<b>7b</b>	9	2	1	H
<b>7c</b>	7	2	1	H
<b>7d</b>	9	1	2	H
<b>7e</b>	9	2	2	CH <sub>3</sub>

### 2.3.1.2.2 Struktursicherung der Purin-2,6-diamine mit Pyrrolidin- und Piperidin-Substituenten

Die Substanzen **7a-e** sind in der Literatur noch nicht beschrieben. Daher werden im Folgenden die wichtigsten struktursichernden Ergebnisse diskutiert. Einen Überblick darüber gibt die Tabelle 6.

Tab. 6: Zusammenfassung der wichtigsten struktursichernden Daten von **7** (\* gemessen in [D<sub>6</sub>] DMSO/D<sub>2</sub>O)

Nr.	Isomer	<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO) [ppm]		MS (m/z [%])	
		δ PurinH-8	δ NHCH <sub>2</sub>	M <sup>+</sup>	Onium A
<b>7a</b>	9	7.77	3.52	337 (3)	84 (100)
<b>7b</b>	9	7.76	3.44	351 (32)	84 (100)
<b>7c</b>	7	8.03	3.33-3.36*	351 (35)	84 (74)
<b>7d</b>	9	7.77	3.51	351 (3)	98 (100)
<b>7e</b>	9	7.76	3.43	279 (23)	112 (100)

### <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

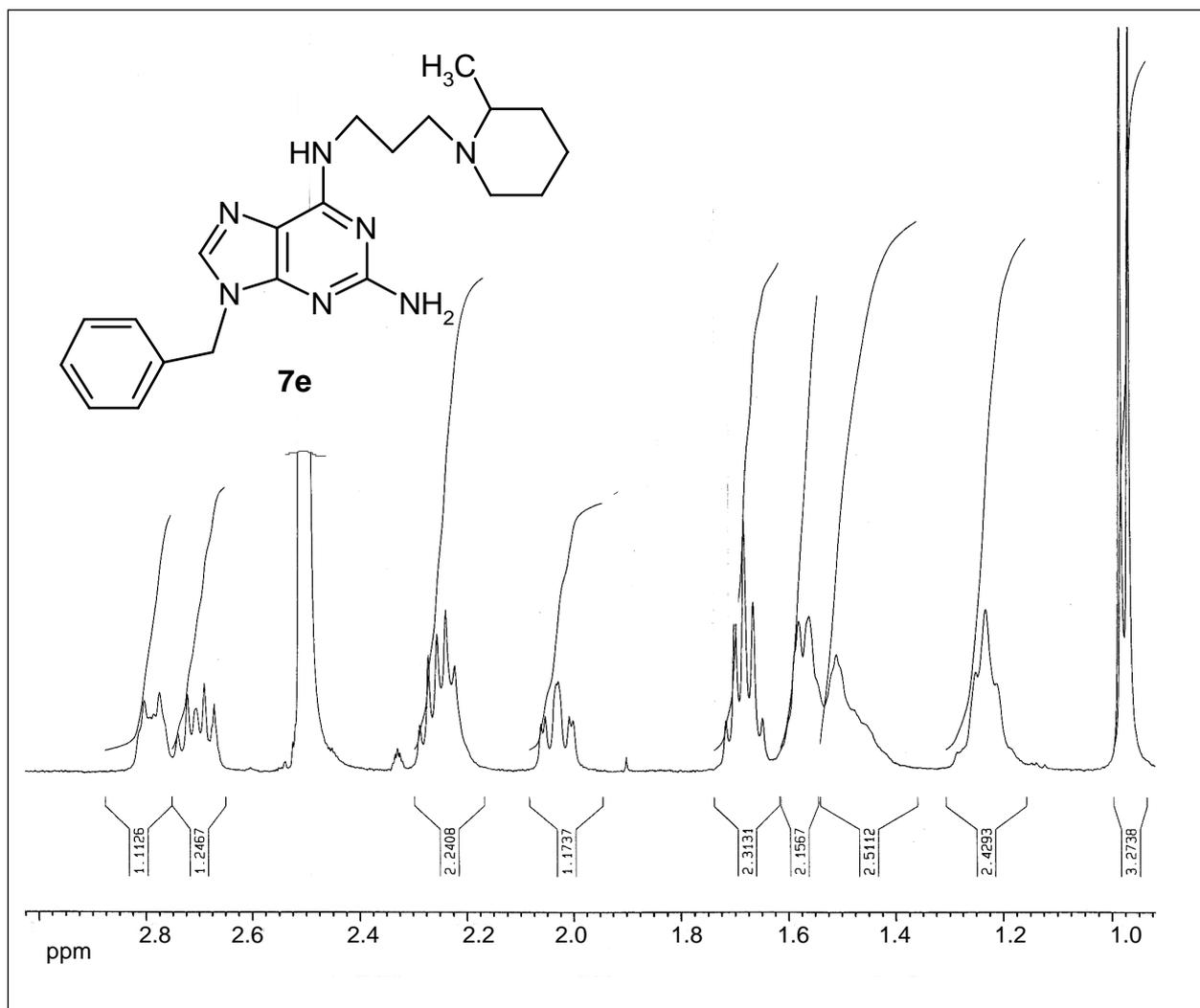
Bei den 9-Benzylverbindungen **7a,b,d,e** tritt das Proton in 8-Position des Puringrundkörpers als Singulett bei  $\delta = 7.77$  ppm in Resonanz. Die beiden Amino-Gruppen, NH in 6-Position ( $\delta = 6.86$ - $7.38$  ppm) und NH<sub>2</sub> in 2-Position ( $\delta = 5.82$  ppm) werden als breites Singulett registriert und tauschen stets mit D<sub>2</sub>O aus. Die benzyliche Methylen-Gruppe absorbiert als Singulett bei  $\delta = 5.19$  ppm. Im Spektrum des 7-Benzyl-Derivates **7c** werden das Purinproton in 8-Position und die Protonen der Methylen-Gruppe jeweils um etwa  $\delta = 0.3$  ppm tieffeld und die Protonen der NH<sub>2</sub>-Gruppe um ca.  $\delta = 0.2$  ppm hochfeld verschoben. Das austauschbare Proton des sekundären Amins erscheint als Triplett bei  $\delta = 6.14$  ppm.

Die zur Struktursicherung entscheidend beitragende CH<sub>2</sub>-Gruppe am sekundären Amin der Seitenkette absorbiert stets als breites Singulett bei etwa  $\delta = 3.4$  ppm (teilweise erst nach Austausch mit D<sub>2</sub>O zu erkennen).

Abbildung 17 auf Seite 21 zeigt das Protonenresonanzspektrum der Seitenkette der Substanz **7e**. Es soll aufgrund der unerwarteten Zuordnung einiger Protonen und des interessanten Aufspaltungsmusters der Methylen-Gruppe am Heterocyclus näher erläutert werden.

Die Protonen der Methylen-Gruppe am tertiären Stickstoff (Heterocyclus) befinden sich bei  $\delta = 2.67$ - $2.80$  ppm und spalten in zwei Protonen auf. Die Aufspaltung ist im Vergleich mit den Spektren von **7a-d** überraschend und läßt sich damit erklären, daß die Nachbarschaft von chiralen Zentren zur Nichtäquivalenz der Protonen einer CH<sub>2</sub>-Gruppe führen kann. Bei **7a-d** sind die Protonen durch die schnelle Inversion am N-Atom jedoch chemisch äquivalent (enantiotop)<sup>[53]</sup>. Bei der in Abb. 17 dargestellten Substanz **7e** wird die Inversion am Stickstoff-Atom durch den behindernden Einfluß der Methyl-Gruppe in 2-Position verlangsamt. Die Protonen der CH<sub>2</sub>-Gruppe sind daher chemisch nicht äquivalent (diastereotop).

Bei  $\delta = 2.22$ - $2.29$  ppm erscheint ein Multiplett, das zwei Protonen entspricht. Das Signal bei  $\delta = 2.04$  ppm ist ein Dublett eines Triplettts (dt  $J = 10/3$  Hz) und entspricht einem Proton. Das unerwartete Aufspaltungsmuster deutet schon darauf hin, daß das Signal des einzelnen Protons nicht dem erwarteten Piperidin-Proton in 2-Position zuzuordnen ist. Durch Aufnahme eines <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-Cosy-Spektrums (zweidimensionale Protonenkorrelation) zeigt sich, daß das zwei Protonen entsprechende Multiplett mit der Methyl-Gruppe ( $\delta = 0.98$  ppm) koppelt (siehe Abbildung 18 auf Seite 22), d.h. das Piperidin-Proton in Position 2 befindet sich bei  $\delta = 2.22$ - $2.29$  ppm im Multiplett. Die zwei weiteren Protonen entsprechen den Piperidin-Protonen in 6-Position. Auch diese



**Abb. 17:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  von **7e** (Ausschnitt)

Protonen sind wegen der verlangsamten Inversion am Stickstoff-Atom diastereotop. Sie spalten in axial und äquatorial auf. Aufgrund der Kopplungskonstante von  $J = 10\text{ Hz}$  ist das axiale Proton **6a** vermutlich dem Signal bei  $\delta = 2.04\text{ ppm}$  zuzuordnen. Die  $\beta$ -ständige Methylen-Gruppe absorbiert bei  $\delta = 1.65\text{-}1.72\text{ ppm}$  als Doppeltriplett. Die vier Piperidin-Protonen in 3- und 5-Position werden als Multipllett bei  $\delta = 1.51\text{-}1.58\text{ ppm}$  registriert. Die zwei Protonen an Position 4 treten als breites Signal bei  $\delta = 1.24\text{ ppm}$  in Resonanz. Erwartungsgemäß bei hohem Feld zeigt sich die Methyl-Gruppe als Dublett  $\delta = 0.98\text{ Hz}$ .

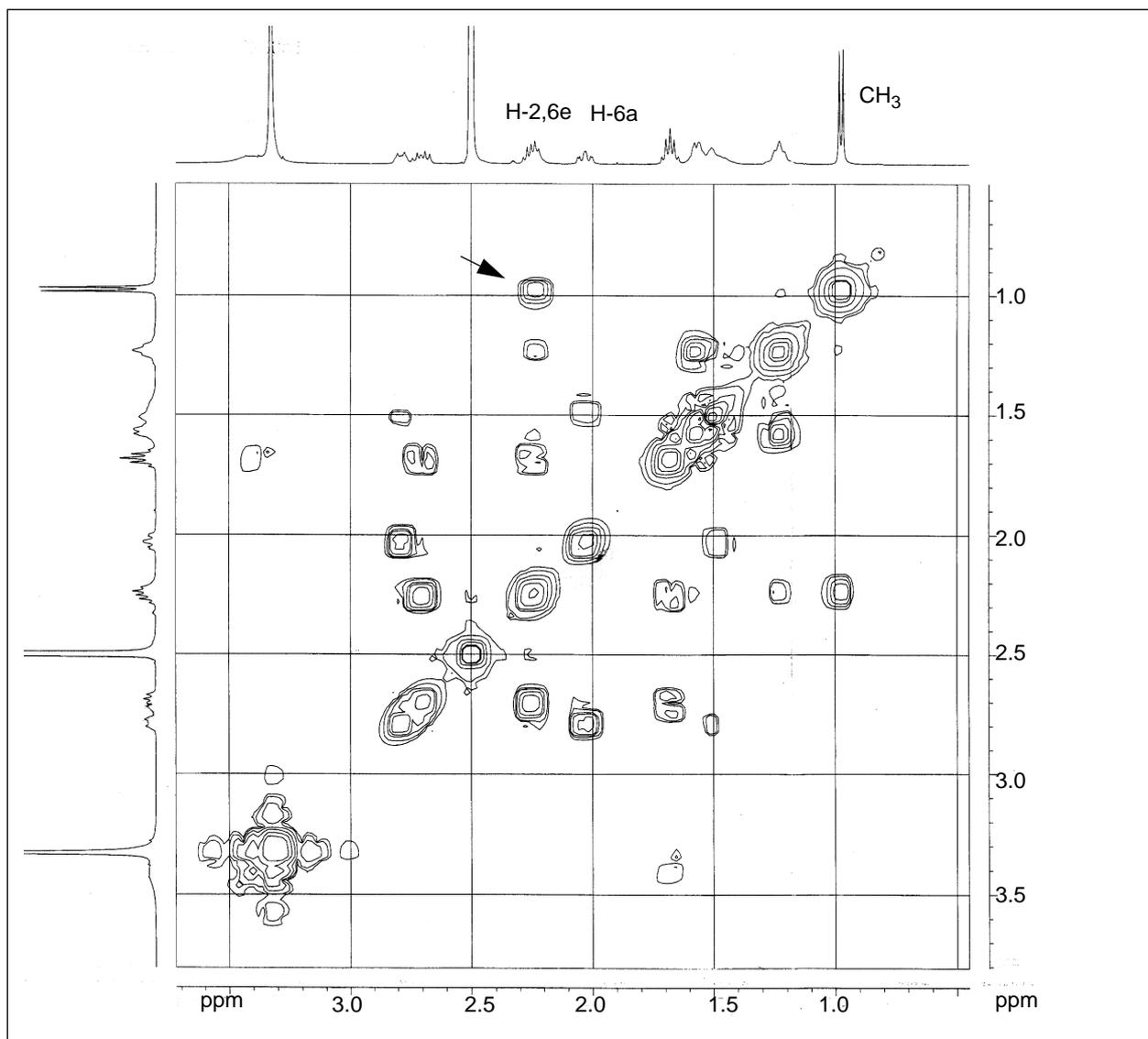


Abb. 18:  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Cosy-Spektrum in  $[\text{D}_6]$  DMSO von **7e** (Ausschnitt)

### Massenspektrometrie

Bei allen Verbindungen vom Typ **7** wird der Molpeak in relativen Intensitäten von 3 bis 35 % registriert. Die massenspektrometrische Fragmentierung ist analog der Abbildung 16 auf Seite 17. Das nach Oniumspaltung gebildete Fragment-Kation **A** [ $\text{CH}_2=\text{Heterocyclus}^+$ ] wird bei **7a-e** erfaßt und ist außer bei **7c** ( $m/z = 84$  (74 %)) der Basispeak. Das Tropylium-Kation [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ] wird in relativen Intensitäten von 21-86 % detektiert. Ferner wird das Fragment **C** (Methylamino-Derivat gebildet durch  $\beta$  Spaltung)  $m/z = 254$  bei den Propylamino-Verbindungen **7b** und **7c** in relativen Intensitäten von 61 und 100 % und das durch McLafferty-Umlagerung entstehende Fragment **D**  $m/z = 240$  bei **7a,b,d** in relativen Intensitäten von 11-31 % erfaßt.

### 2.3.1.3 Synthese und Analytik der Purin-2,6-diamine mit Morpholin- und Piperazin-Substituenten

Die Einführung von weiteren Heteroatomen (N, O) in den Cyclus sollte aufgrund der Arbeit von Straub et. al.<sup>[52]</sup> zu einer Steigerung der antithrombotischen Wirkung führen. Die Synthese der Substanzen **8a** bis **8g** erfolgte in Ausbeuten von 29-99 % analog der Darstellung der N<sup>6</sup>-Alkylaminoalkylpurin-2,6-diamine (Seite 13, Kapitel 2.3.1.1.1).

In Tabelle 7 sind die Strukturen der Substanzklasse **8** und eine Zusammenfassung über ihre charakteristischen analytischen Daten angegeben. Alle Substanzen wurden in der Literatur noch nicht beschrieben.

**Tab. 7:** Strukturen und charakteristische analytische Daten der Substanzen vom Typ **8** (\* gemessen in [D<sub>5</sub>] Pyridin, \*\* gemessen in [D<sub>6</sub>] DMSO/D<sub>2</sub>O, \*\*\* gemessen in CF<sub>3</sub>COOD)

Nr.	Iso- mer	n	X	R	<sup>1</sup> H-NMR		MS (m/z [%]) M <sup>+</sup>
					([D <sub>6</sub> ] DMSO) [ppm]		
					δ PurinH-8	δ NHCH <sub>2</sub>	
<b>8a</b>	9	1	O		7.77	3.92*	353 (1)
<b>8b</b>	7	1	O		8.06	3.39-3.45	353 (1)
<b>8c</b>	9	2	O		7.76	3.45	367 (4)
<b>8d</b>	7	2	O		8.04	3.32-3.35**	367 (14)
<b>8e</b>	9	1	N	H	7.82	2.65	352 (7)
<b>8f</b>	9	2	N	CH <sub>3</sub>	7.76	3.93-3.96***	380 (9)
<b>8g</b>	7	2	N	CH <sub>3</sub>	8.04	3.74-3.83***	380 (8)

#### <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

Die erfolgreiche Synthese wird durch die Lage der Methylen-Gruppe am sekundären Amin angezeigt. Ihr Signal erscheint bei etwa δ = 3.5 ppm (**8e** δ = 2.65 ppm). Es wurden unterschiedliche Lösungsmittel verwendet, da das Signal der NHCH<sub>2</sub> häufig vom Wasserpeak oder den Morpholin-

protonen überlagert wurde. Das Purin-Proton in 8-Position erscheint bei **8a,c,e,f** bei ca.  $\delta = 7.77$  ppm und ist bei den 7-Benzyl-Derivaten **8b,d,g** um etwa  $\delta = 0.3$  ppm zu tiefem Feld verschoben.

### Massenspektrometrie

Der Molpeak wurde in allen EI-MS-Spektren der Substanzklasse **8** in Intensitäten von 1-14 % gefunden. Bei den Morpholin-Derivaten (**8a-d**) und der Substanz mit 2-[(4H)-Piperazinyl]ethyl-Substituent (**8e**) entsteht der Basispeak entweder durch Tropylium- [ $C_7H_7^+$ ] oder Oniumspaltung [ $CH_2=Heterocyclus^+$ ].

Zusätzlich wird der Methylpiperazin-Ring der Verbindungen **8f** und **8g** durch Oniumspaltung geöffnet. Nach anschließendem Wasserstoffatom-Transfer zum Kation (Onium-Folge-Wanderung) spaltet sich ein Radikal ab. Der Stickstoff in 1-Position wird bevorzugt ionisiert, da das entsprechende Molekül-Kation **A**  $m/z = 310$  bei beiden Substanzen als Basispeak registriert wird (siehe Abb. 19, **A**). Das Fragment **B**  $m/z = 44$  wird in relativen Intensitäten von 10 % erfasst (siehe Abb. 19, **B**).

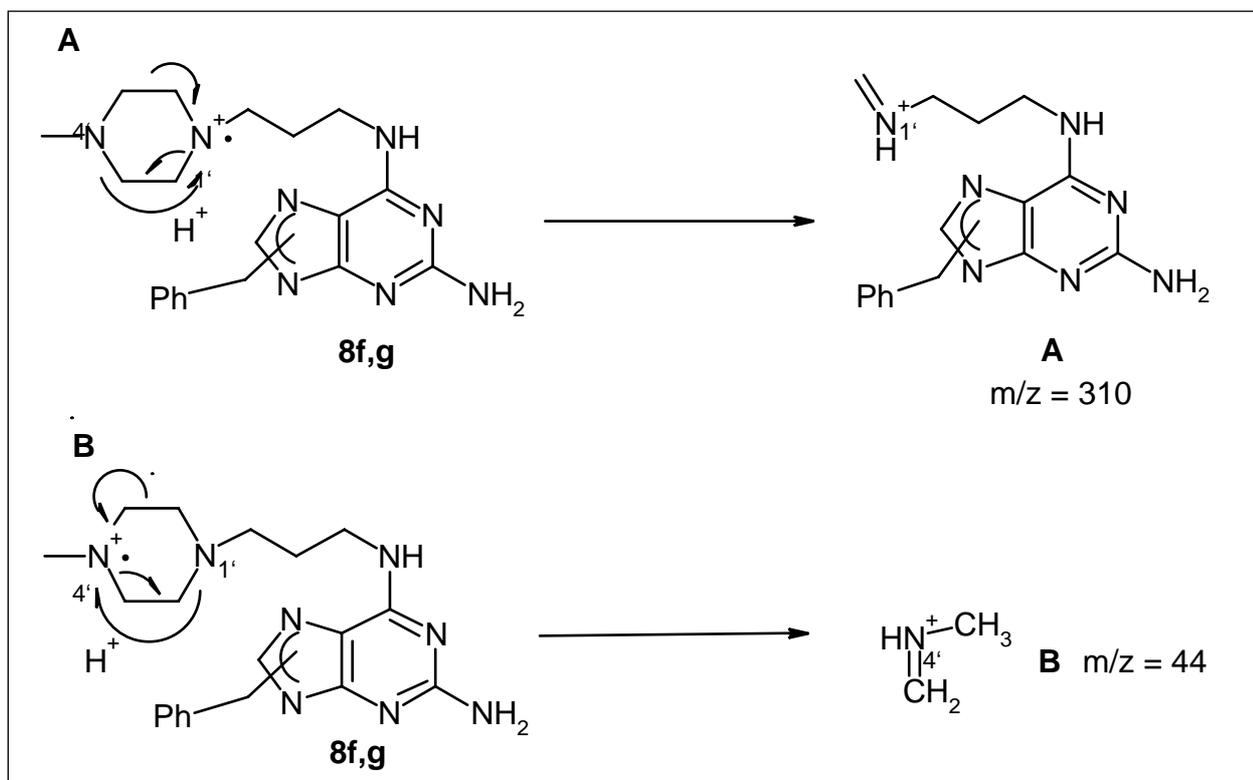


Abb. 19: Weitere Oniumspaltungen bei **8f** und **8g**

### 2.3.1.4 Synthese und Analytik der Purin-2,6-diamine mit ungesättigtem Heterocyclus

Die in Tabelle 8 zusammengefaßten Substanzen vom Typ **9** wurden ebenfalls durch Umsetzung von **2a** oder **2b** mit dem entsprechenden Amin in Ethanol bzw. direkt im Amin in Ausbeuten von 60-97 % synthetisiert (vgl. Seite 13, Kapitel 2.3.1.1.1). Durch Einführung eines basischen, ungesättigten Heterocyclus in die Seitenkette konnte Johnsen<sup>[48]</sup> am Phthalazin-Grundgerüst eine Wirkungssteigerung beobachten. Außerdem zeigte die Verlängerung der Alkylkette einen Einfluß auf deren Struktur-Wirkungs-Beziehung mit dem Optimum bei 5 Methylene-Gruppen. Es sollte überprüft werden, ob dieser Effekt auch auf den Purin-Grundkörper zu übertragen ist. Daher wurde exemplarisch das Pentyl-Derivat **9d** synthetisiert. Das Edukt 5-Imidazolylpentylamin ist kommerziell nicht erhältlich und konnte von Johnsen dargestellt werden. Die struktursichernden, analytischen Daten dieser Substanz sind beschrieben und werden hier nicht diskutiert.

Die Substanzen **9a-e** sind in der Literatur nicht bekannt. Es werden daher wichtige analytische Daten vorgestellt (siehe Tabelle 8).

**Tab. 8:** Strukturen und charakteristische analytische Daten von Purin-2,6-diamine mit ungesättigtem Heterocyclus vom Typ **9** (\* gemessen in [D<sub>6</sub>] DMSO/D<sub>2</sub>O)

Nr.	Iso- mer	n	R	<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO) [ppm]		MS (m/z [%]) M <sup>+</sup>
				δ PurinH-8	δ NHCH <sub>2</sub>	
<b>9a</b>	9	1	Imidazol-4-yl	7.77	3.65	334 (31)
<b>9b</b>	9	2	Imidazolyl	7.79	3.42*	348 (53)
<b>9c</b>	7	2	Imidazolyl	8.06	3.19-3.28	348 (62)
<b>9d</b>	9	4	Imidazolyl	7.79	3.40*	376 (43)
<b>9e</b>	9	1	Pyridin-2-yl	7.77	3.77	345 (39)

#### <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

Bei den Substanzen **9a,b,d,e** wird die Methylen-Gruppe am sekundären Amin bei  $\delta = 3.40-3.77$  ppm und das Purin-Proton in 8-Position bei  $\delta = 7.77$  ppm registriert. Bei dem 7-Benzyl-Derivat **9c**

verschiebt sich erneut das Signal der Methylen-Gruppe um etwa  $\delta = 0.3$  ppm zu hohem Feld und das Purin-Proton in 8-Position um etwa  $\delta = 0.3$  ppm zu tiefem Feld.

### Massenspektrometrie

In den EI-MS-Spektren der Verbindungen vom Typ **9** konnte der Molpeak in relativen Intensitäten von 31 bis 62 % gefunden werden. Der Basispeak wird bei allen Substanzen durch Tropyliumspaltung  $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$   $m/z = 91$  gebildet.

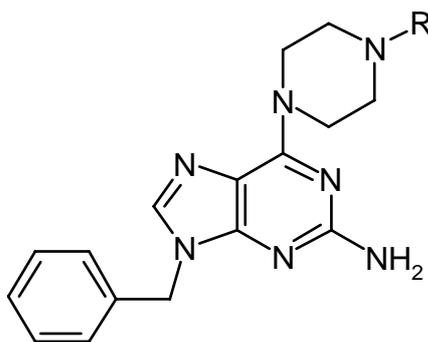
#### 2.3.1.5 Synthese und Struktursicherung der Purin-2-amine mit tertiärem, heterocyclischem Amin an C-6

Es sollte überprüft werden, wie die Thrombozytenaggregation beeinflusst wird, wenn die Alkylkette entfernt und der basische Heterocyclus direkt an die Position 6 substituiert wird. Der Piperazin-Ring wurde ausgewählt, da er noch ein zusätzliches basisches Zentrum enthält, das weiterer Substitution zugänglich ist.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden exemplarisch drei Verbindungen nach der Vorschrift der Synthese der sekundären Amine dargestellt (siehe Seite 13, Kapitel 2.3.1.1.1). Tabelle 9 gibt die Strukturen und die wichtigsten struktursichernden Daten dieser Substanzklasse an.

**Tab. 9:** Strukturen und wichtige analytische Daten der Substanzklasse **10**

Nr.	R	<sup>1</sup> H-NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO) [ppm]		MS (m/z [%])	
		$\delta$ PurinH-8	$\delta$ CH <sub>2</sub> Ph	M <sup>+</sup>	Tropylium
<b>10a</b>	CH <sub>3</sub>	7.82	5.21	323 (24)	91 (68)
<b>10b</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	7.82	5.21	353 (17)	91 (94)
<b>10c</b>	Pyrimidin-2-yl	7.87	5.23	387 (48)	91 (100)



### <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

In den Protonenresonanzspektren der Substanzen **10a-c** befinden sich das PurinH-8 bei  $\delta = 7.82$ - $7.87$  ppm (vergleichend sekundäre Amine  $\delta = 7.77$  ppm) und die benzyliche Methylen-Gruppe bei  $\delta = 5.22$  ppm (sekundäre Amine  $\delta = 5.19$  ppm). Abhängig vom Substituenten am N-4 des Piperazin-Ringes absorbieren die vier Piperazinprotonen in 3- und 5-Position bei  $\delta = 2.36$ - $3.84$  ppm. Durch die Nähe zum Purin-Grundkörper werden die Protonen in 2- und 6-Position bei tieferem Feld bei etwa 4.1 ppm (Alkylpiperazine **8e-g**  $\delta \approx 3.5$  ppm) erfaßt.

### Massenspektrometrie

Der Molpeak wird in relativen Intensitäten von 17-48 % und das Tropylium-Kation [ $C_7H_7^+$ ]  $m/z = 91$  in relativen Intensitäten von 68-100 % detektiert. Auch in dieser Verbindungsklasse wird der Piperazin-Ring durch Oniumspaltung/Onium-Folge-Wanderung analog der Abbildung 19 auf Seite 24 geöffnet. Das gebildete Purin-Kation **A**  $m/z = 253$  (siehe Abb. 20) wird bei **10a,b** als Basispeak und bei **10c** in einer relativen Intensität von 84 % registriert.

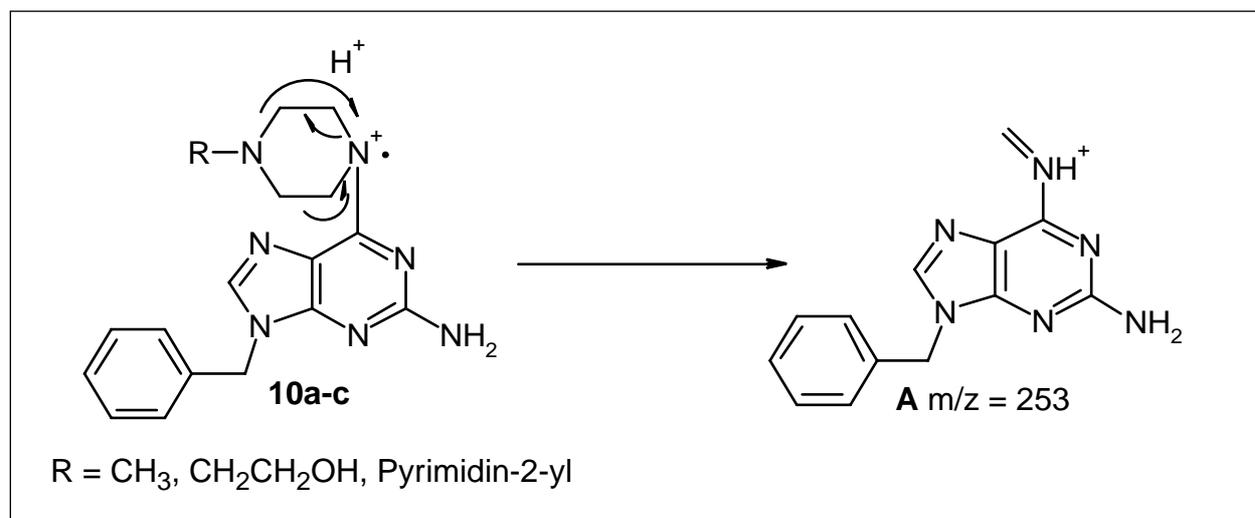


Abb. 20: Oniumspaltung von **10a-c**

## 2.3.2 Purin-2,6-diamine mit neutralen Resten in der N<sup>6</sup>-Alkylseitenkette

### 2.3.2.1 Purin-2,6-diamine mit Alkohol- und/oder Ether-Partialstruktur

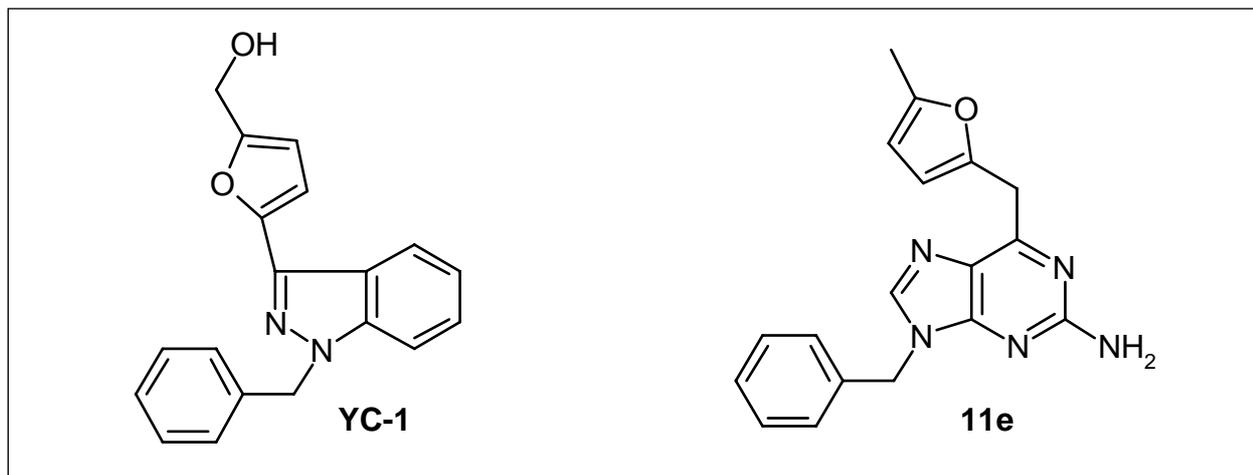


Abb. 21: Strukturvergleich YC-1 und 11e

Um die Strukturähnlichkeit zu YC-1 (siehe Abb. 21) zu erhöhen und zum Vergleich mit Purin-2,6-diaminen mit basischen Resten wurden zwei Verbindungen mit einfachen Alkoholen (**11a,b**) und vier Purin-2,6-diamine mit Ether-Partialstruktur (**11c-f**) dargestellt. Tabelle 10 zeigt eine Übersicht über die Verbindungen.

Tab. 10: Zusammenfassung der Substanzen vom Typ 11

Nr.	Isomer	R	Nr.	Isomer	R
11a	9	CH <sub>2</sub> OH	11d	9	Furan-2-yl
11b	9	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	11e	9	(5-Methyl)-furan-2-yl
11c	9	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	11f	9	3,4-Methylenedioxyphenyl

### 2.3.2.1.1 Synthese der Purin-2,6-diamine mit Alkohol- und/oder Ether-Partialstruktur

Alle Substanzen konnten durch Umsetzung von **2a** mit dem entsprechenden Amin in Ethanol in Ausbeuten von 60-80 % gewonnen werden (siehe Seite 13, Kapitel 2.3.1.1.1).

### 2.3.2.1.2 Analytische Daten der Purin-2,6-diamine mit Alkohol- und/oder Ether-Partialstruktur

**11a-f** sind in der Literatur noch nicht bekannt. Es werden im Folgenden die wichtigsten struktur-sichernden Daten angegeben und diskutiert. Eine Übersicht darüber gibt die Tabelle 11.

Tab. 11: Übersicht über <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten von **11**

Nr.	<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO) [ppm]		MS (m/z [%])	
	δ PurinH-8	δ NHCH <sub>2</sub>	M <sup>+</sup>	Tropylium
<b>11a</b>	7.77	3.55	284 (22)	91 (100)
<b>11b</b>	7.76	3.40-3.49	298 (44)	91 (100)
<b>11c</b>	7.78	3.43-3.55	328 (21)	91 (100)
<b>11d</b>	7.79	4.58	320 (100)	91 (95)
<b>11e</b>	7.79	4.58	334 (100)	91 (97)
<b>11f</b>	7.78	4.52	374 (100)	91 (68)

### <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

Das Purin-Proton in 8-Position der Substanzklasse **11** wird wieder bei etwa  $\delta = 7.77$  ppm registriert. Die zwei Protonen der Methylen-Gruppe am sekundären Amin absorbieren bei  $\delta = 3.40-4.58$  ppm meist als breites Singulett. Die OH-Gruppe von **11a-c** tauscht stets mit D<sub>2</sub>O aus.

### Massenspektrometrie

Der Molpeak ist bei allen Verbindungen **11a-f** intensiv und bildet bei **11d,e,f** den Basispeak. Der Basispeak von **11a-c** ist das Tropylium-Kation [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>] m/z =91.

### 2.3.2.2 Synthese und Analytik der Purin-2-amine mit Anilin-Derivaten an C-6

Im Verlauf dieser Arbeit wurden neue Thrombin-Inhibitoren mit 3-Chloranilin-Substituenten von der Fa. Merck (Darmstadt) veröffentlicht<sup>[54]</sup>. Exemplarisch sollten zwei Verbindungen durch nucleophile Substitution an Position 6 mit 3-Chloranilin und zusätzlicher Hydroxy- (**12a**) bzw.

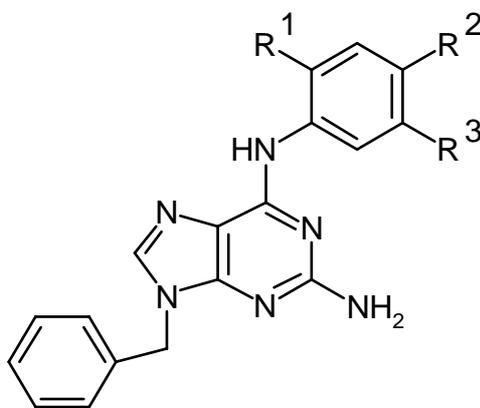
Methoxy-Gruppe (**12b**) dargestellt werden. Die Synthese erfolgte wieder wie auf Seite 13, Kapitel 2.3.1.1.1 beschrieben.

Die Nitril-Derivate (**12c,d**) wurden nach der bekannten Methode mit dem Ziel hergestellt, daraus exemplarisch einige Amidine zu synthetisieren, da Faktor-Xa-Inhibitoren<sup>[55]</sup> und Glycoprotein-IIb-IIIa Antagonisten<sup>[56]</sup> mit Benzamidin-Partialstruktur in der Literatur beschrieben sind. Daher wurden durch Einführung dieser funktionellen Gruppe eine antiaggregatorische Wirkung erwartet. Leider versagte die literaturbekannte Umsetzung im Sauren mit HCl-Gas sowie im Basischen mit Natriumalkoholat<sup>[56,57]</sup> auch nach diversen Variationen von Reaktionszeit, Temperatur und Lösungsmittel. Ursache dafür ist vermutlich die schlechte Löslichkeit des Hydrochlorids und der freien Base. Deshalb wurde dieser Weg verlassen.

Der Einfluß auf die Thrombozytenaggregation der beiden Substanzen **12c,d** wurde zum Vergleich mit **12a** und **12b** getestet (siehe pharmakologischer Teil). Die Strukturen von **12a-d** und ihre wichtigsten struktursichernden Daten sind in Tabelle 12 zusammengefaßt.

Tab. 12: Substanzen vom Typ 12 und ihre wichtigsten analytischen Daten

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO) [ppm]			MS (m/z [%]) M <sup>+</sup>
				δ H-6'	δ NH	δ PurinH-8	
<b>12a</b>	OH	H	Cl	8.50	8.30	7.97	366 (44)
<b>12b</b>	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	8.76	8.03	7.97	380 (23)
<b>12c</b>	H	CN	H	8.28	10.02	8.04	341 (79)
<b>12d</b>	H	CH <sub>2</sub> CN	H	8.02	9.47	7.94	355 (100)

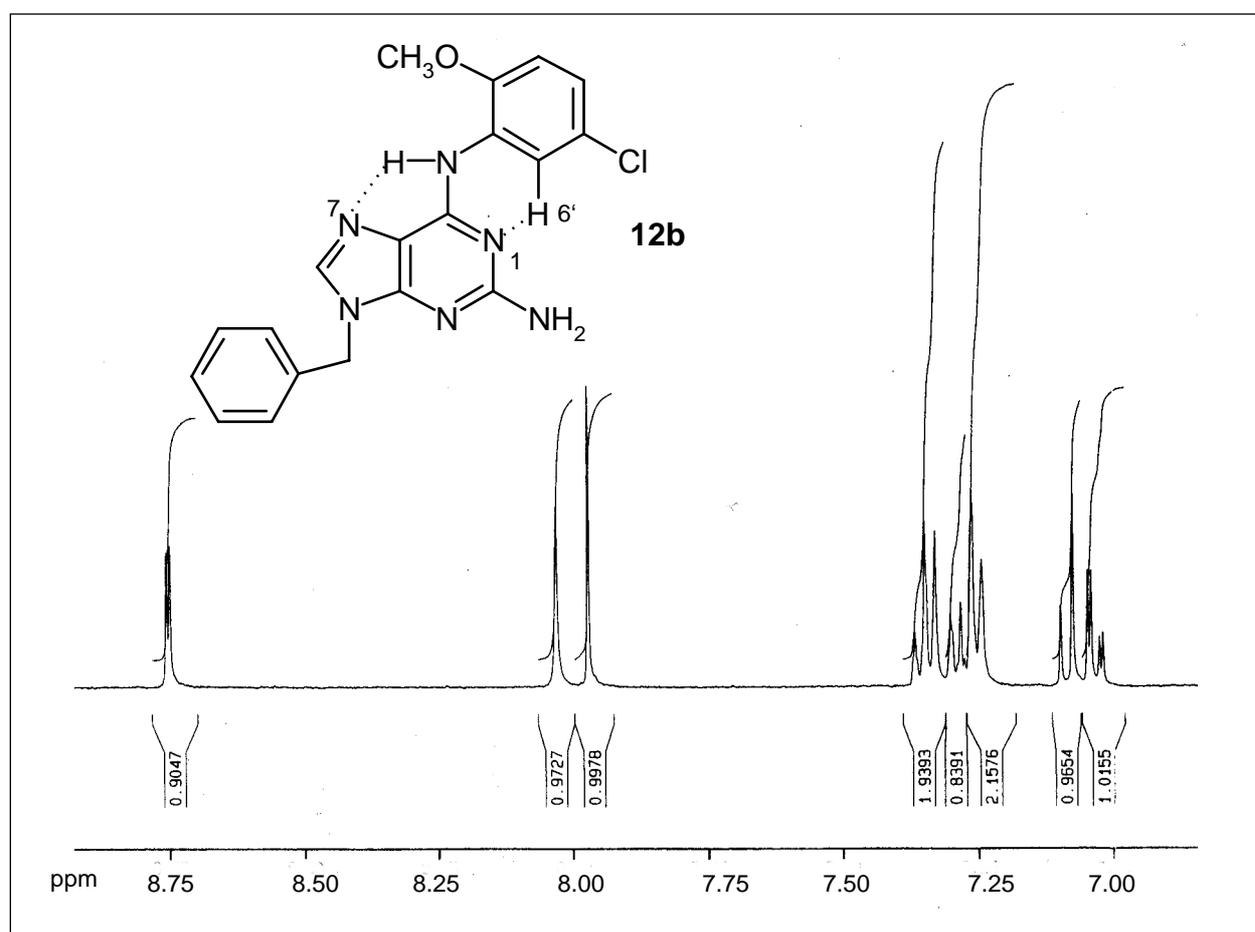


### IR-Spektroskopie

Die charakteristische Bande bei etwa  $2230\text{ cm}^{-1}$  in den Spektren von **12c** und **12d** wird der Nitril-Gruppe zugeordnet.

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

Die wichtigsten  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten sollen am Beispiel **12b** für die Substanzklasse **12** diskutiert werden. Die Abb. 22 zeigt einen Ausschnitt des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **12b**.



**Abb. 22:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **12b** gemessen in  $[\text{D}_6]$  DMSO (Ausschnitt) und der Anisotropieeffekt

Das Proton bei  $\delta = 8.76\text{ ppm}$  erscheint als Dublett und entspricht dem Anilin-Proton in Position 6 (H-6'). Im Vergleich zum Anilin (H-2,6  $\delta \approx 6.5\text{ ppm}$ <sup>[58]</sup>) wird dieses Proton ungewöhnlich stark zu tiefem Feld verschoben. Dies ist durch den Einfluß der weiteren Substituenten am Aromaten nicht zu begründen. Eine mögliche Erklärung ist, daß sich das Anilin-Proton in 6-Position im Anisotropiebereich des Purin-Stickstoffs in 1-Position befindet und dadurch stark entschirmt

wird. Die Aufspaltung zum Dublett wird durch meta-Kopplung ( $J = 2.5$  Hz) mit dem Anilin-Proton in 4-Position verursacht. Das folgende Singulett  $\delta = 8.03$  ppm tauscht mit  $D_2O$  aus und entspricht NH. Auch dieses Proton wird deutlich zu höheren  $\delta$ -Werten verschoben als bei den sekundären aliphatischen Aminen (NH  $\delta = 6.9$ - $7.5$  ppm) und könnte von dem Anisotropiekegel des Purin-Stickstoffs in 7-Position beeinflusst werden (siehe Abb. 22). Das Purin-Proton in 8-Position wird bei  $\delta = 7.97$  ppm als Singulett detektiert und durch den elektronenziehenden Einfluß des Aromaten im Vergleich zu den sekundären aliphatischen Aminen um etwa  $\delta = 0.2$  ppm zu tieferem Feld verschoben. Bei  $\delta = 7.24$ - $7.37$  ppm absorbieren die fünf aromatischen Protonen als breites Multiplett. Die Anilin-Protonen in 3- und 4-Position werden bei  $\delta = 7.03$  bzw.  $7.08$  ppm jeweils als Dublett ( $J = 8.7$  Hz) registriert. Das Signal des Protons in 4-Position ( $\delta = 7.08$  ppm) spaltet aufgrund der Kopplung mit dem Anilin-Proton in 6-Position weiter zum Dublett eines Dubletts mit  $J = 2.5$  Hz auf.

### Massenspektrometrie

Der Molpeak wird in relativen Intensitäten von 23-100 % erfaßt. Das durch Tropyliumspaltung gebildete Fragment  $[C_7H_7^+]$   $m/z = 91$  wird immer registriert und zeigt sich bei **12a-c** als Basispeak.

## 2.3.3 Purin-2,6-diamine mit Ester-, Säure- oder Amid-Partialstruktur

### 2.3.3.1 Synthese und Struktursicherung der Purin-2,6-diamine mit Ester- oder Säure-Partialstruktur

In einer Veröffentlichung der Fa. Bayer<sup>[59]</sup> wurden neuartige Aminodicarbonsäurederivate beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase (sGC) zur Steigerung der cGMP-Spiegel stimulieren. Da im Rahmen dieser Arbeit der Blick vor allem auf Substanzen mit basischen Substituenten gerichtet wurde, überraschten die Substanzen mit Säure-Partialstruktur sehr. Es wurde deshalb überlegt, ob und wie die Säure-Funktion in den Puringrundkörper eingebaut werden kann. Um die pharmakologische Wirkung besser mit den sekundären Aminen der bereits vorgestellten Purin-2,6-diamine vergleichen zu können, wurden drei Aminomonocarbonsäuren (**14**) mit unterschiedlicher Alkylkettenlänge dargestellt.

Da sich die Aufreinigung der Säuren nach Umsetzung mit den entsprechenden AminosäureHCl aufgrund der ausgebildeten Zwitterionstruktur als schwierig erwies, wurden zuerst die Purin-2,6-diamine mit Ester-Partialstruktur (**13**) synthetisiert. Diese wurden aus der Chlor-Verbindung **2a**

und den entsprechenden AminosäureesterHCl in Gegenwart einer Base erhalten (analog Seite 13, Kapitel 2.3.1.1.1). Nach anschließender alkalischer Verseifung der Ester wurden die Säuren in guten Ausbeuten (80 %) gewonnen. Die Substanzen vom Typ **13** und **14** mit ihren wichtigsten analytischen Daten sind in Tabelle 13 zusammengefaßt. Da diese in der Literatur noch nicht beschrieben sind, werden die struktursichernden Daten im Folgenden näher erläutert.

**Tab. 13:** Substanzen vom Typ **13** und **14** und wichtigste analytische Daten (\* überlagert von (C=N)- und (C=C)-Valenzschwingung, \*\* gemessen in [D<sub>6</sub>] DMSO/D<sub>2</sub>O)

Nr.	n	R	IR (KBr)	<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO) [ppm]		MS (m/z [%]) M <sup>+</sup>
			[cm <sup>-1</sup> ] ν C=O	δ PurinH-8	δ NHCH <sub>2</sub>	
<b>13a</b>	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1734	7.81	4.07-4.13	326 (14)
<b>13b</b>	2	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1728	7.78	3.64	340 (56)
<b>13c</b>	6	CH <sub>3</sub>	1733	7.76	3.38**	368 (18)
<b>14a</b>	1	H	*	7.82	4.07	298 (24)
<b>14b</b>	2	H	*	7.78	3.60	312 (15)
<b>14c</b>	6	H	1703	7.76	3.38**	354 (38)

### IR-Spektroskopie

Die Absorptionsbande der (C=O)-Valenzschwingung der Ester **13a-c** erscheint bei  $\nu = 1730 \text{ cm}^{-1}$ . Die Carbonyl-Bande der Säuren **14a-c** wird leicht von der breiten und intensiven (C=N)- und (C=C)-Bande  $\nu = 1600\text{-}1700 \text{ cm}^{-1}$  verdeckt. Sie kann nur bei **14c** eindeutig ( $\nu = 1703 \text{ cm}^{-1}$ ) zugeordnet werden.

### <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

Bei allen Substanzen absorbiert das Purin-Proton in 8-Position bei etwa  $\delta = 7.8 \text{ ppm}$  als Singulett und die Methylen-Gruppe am sekundären Amin bei  $\delta = 3.4\text{-}4.13 \text{ ppm}$ . Die OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Gruppe der Ester **13a,b** erscheint bei  $\delta = 1.17 \text{ ppm}$  als Triplett und die OCH<sub>3</sub>-Gruppe der Substanz **13c** bei

$\delta=3.57$  ppm als Singulett. Die erfolgreiche Hydrolyse ist vor allem durch das Verschwinden der Ethoxy- bzw. Methoxy-Gruppe gekennzeichnet. Das Säure-Proton  $\text{COOH}$  wird meist als sehr breites Signal zwischen 11 und 12 ppm erfaßt, das nach Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  vollständig austauscht.

### Massenspektrometrie

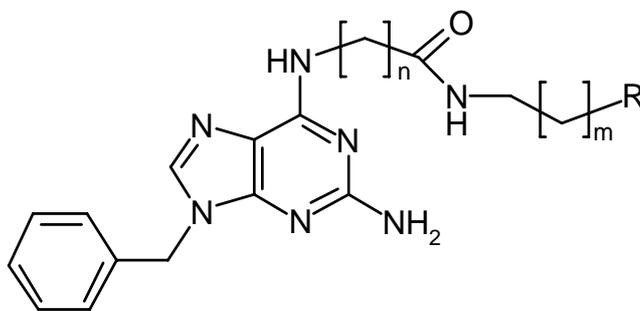
Der Molpeak kann in allen EI-MS-Spektren mit Intensitäten zwischen 14 und 56 % registriert werden. Das Tropylium-Kation  $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$  bildet stets den Basispeak. Eine McLafferty-Umlagerung führt bei **13c** und **14b,c** zum Fragment **D**  $m/z = 240$  (siehe Abbildung 16 auf Seite 17). Es wird in relativen Intensitäten von 15-33 % detektiert.

#### 2.3.3.2 Purin-2,6-diamine mit Amid-Partialstruktur

Um zu untersuchen, ob der zusätzliche Einbau eines Carbonsäureamids in die Alkylseitenkette einen Einfluß auf die Thrombozytenaggregation besitzt, wurden exemplarisch einige Amide der Essig- (**14a**) bzw. Propansäure (**14b**) dargestellt (siehe Tabelle 14). Da es zu keiner nennenswerten Wirkungssteigerung kam, wurde dann dieser Weg verlassen.

**Tab. 14:** Übersicht und charakteristische analytische Daten der Substanzen vom Typ **15** (\* überlagert von der (C=N)- und (C=C)-Valenzschwingung)

Nr.	n	m	R	IR (KBr)	$^1\text{H-NMR}$ ( $[\text{D}_6]$ DMSO)	
				$[\text{cm}^{-1}]$	$[\text{ppm}]$	
				$\nu \text{ C=O}$	$\delta \text{ CONH}$	$\delta \text{ CONHCH}_2$
<b>15a</b>	1	2	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	1644	7.88-7.91	3.07-3.12
<b>15b</b>	1	2	Pyrrolidinyl	*	7.83-7.86	3.08-3.14
<b>15c</b>	1	1	Morpholin-4-yl	1661	7.56	3.04-3.10
<b>15d</b>	1	2	Imidazolyl	*	7.91	3.02-3.07
<b>15e</b>	2	2	Pyrrolidinyl	1635	7.87	3.10
<b>15f</b>	2	1	Morpholin-4-yl	1624	7.77-7.81	3.15-3.19
<b>15g</b>	2	2	Imidazolyl	*	7.92	3.04



Die synthetisierten Carbonsäureamide vom Typ **15** wurden in Ausbeuten von 20-80 % durch Umsetzung direkt im entsprechenden Amin bei milden Bedingungen (60 °C) erhalten (analog Seite 13, Kapitel 2.3.1.1.1). Als Edukte dienten die Ester **13a** und **13b**.

Die struktursichernden analytischen Daten sind in Tabelle 14 auf Seite 34 zusammengefaßt und werden im Folgenden näher erläutert.

### IR-Spektroskopie

Die Absorptionsbande der Carbonylgruppe der Amide erscheint bei  $\nu = 1624\text{-}1661\text{ cm}^{-1}$ . Sie wird häufig von der intensiven und breiten Bande der (C=N)- und (C=C)-Valenzschwingung ( $\nu = 1600\text{-}1680\text{ cm}^{-1}$ ) überlagert.

### <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

Das Amid-Proton tritt bei allen Substanzen bei  $\delta = 7.56\text{-}7.92\text{ ppm}$  überwiegend als Triplet in Resonanz. Es tauscht stets mit D<sub>2</sub>O aus. Die zur Struktursicherung beitragende Methylen-Gruppe am Amid (NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>CONHCH<sub>2</sub>) erscheint als Multiplett bei etwa  $\delta = 3.1\text{ ppm}$ . Das Purin-Proton in 8-Position wird wieder bei  $\delta = 7.76\text{-}7.81\text{ ppm}$  als Singulett registriert.

### Massenspektrometrie

Die EI-MS-Spektren zeigen den Molpeak in relativen Intensitäten von 0.5 bis 65 %. Das nach Oniumspaltung gebildete Fragment [CH<sub>2</sub>=Heterocyclus<sup>+</sup>] kann immer erfaßt werden und bildet bei **15a,b,c,e,f** den Basispeak. Auch das Tropylium-Kation [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>]  $m/z = 91$  wird stets als intensiver Peak detektiert.

## 2.4 Purin-2-one

Zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken besitzen z.B. das körpereigene **cGMP** sowie der PDE-5-Inhibitor **Sildenafil** (Viagra®) (siehe Abb. 23) unter anderem eine Carbonyl-Gruppe am Heterocyclus. Daher war es Ziel dieser Arbeit, Purinone darzustellen. Die Position 2 im Puringrundkörper bot sich an, um eine Reihe neuer Substanzen zu synthetisieren und diese mit den entsprechenden Purin-2,6-diaminen zu vergleichen.

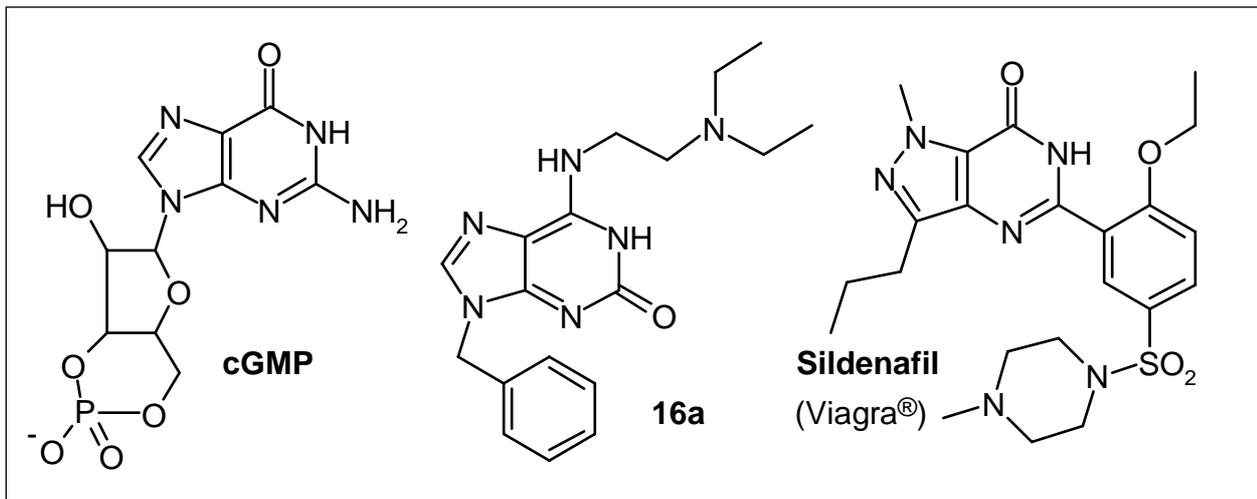


Abb. 23: Strukturvergleich **cGMP**, **Sildenafil** (Viagra®) und **16a**

### 2.4.1 Purin-2-one mit basischem Zentrum in der N<sup>6</sup>-Alkylseitenkette

Die Purin-2-one (**16,17**) sind mit ihren wichtigsten analytischen Daten in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tab. 15: Überblick über die Substanzen vom Typ **16** und **17** und deren charakteristische Analytik

Nr.	Isomer	n	R	<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO) [ppm]	MS (m/z [%])
				δ PurinH-8	M <sup>+</sup>
<b>16a</b>	9	1	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7.83	340 (0.5)
<b>16b</b>	9	2	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7.84	354 (7)
<b>17a</b>	9	1	Pyrrolidinyl	7.86	338 (0.3)
<b>17b</b>	9	2	Pyrrolidinyl	7.87	352 (22)
<b>17c</b>	9	1	Piperidinyl	7.84	352 (0.6)
<b>17d</b>	9	1	Morpholin-4-yl	7.95	354 (0.3)
<b>17e</b>	9	2	Morpholin-4-yl	7.83	368 (2)
<b>17f</b>	7	2	Morpholin-4-yl	8.02	368 (2)
<b>17g</b>	9	2	Imidazolyl	7.87	349 (37)
<b>17h</b>	9	1	Pyridinyl	7.88	346 (28)

Sie können nach Diazotierung und anschließender Verkochung aus den Purin-2,6-diaminen (**6b,e**, **7a,b,d**, **8a,c,d** und **9b,e**) erhalten werden. In dieser Arbeit wurde nach einer Vorschrift von Divakar<sup>[60]</sup> das primäre aromatische Amin mit NaNO<sub>2</sub> und Essigsäure diazotiert. Schon bei leichter Erwärmung (50 °C) spaltet sich Stickstoff aus dem Diazonium-Salz ab (reaktionsgeschwindigkeitsbestimmender Schritt). Das intermediär gebildete Carbenium-Ion reagiert mit einem vorhandenen nucleophilen Agens, in diesem Fall mit einem Wassermolekül (S<sub>N</sub>1-Reaktion)<sup>[61]</sup>. Das entstandene Lactam (Purin-2-ol) tautomerisiert zum (1H)-Lactim (Purin-2-on) (siehe Abbildung 24 auf Seite 38). Die Substanzen sind in der Literatur bisher nicht erwähnt. Es werden daher die struktursichernden analytischen Angaben diskutiert.

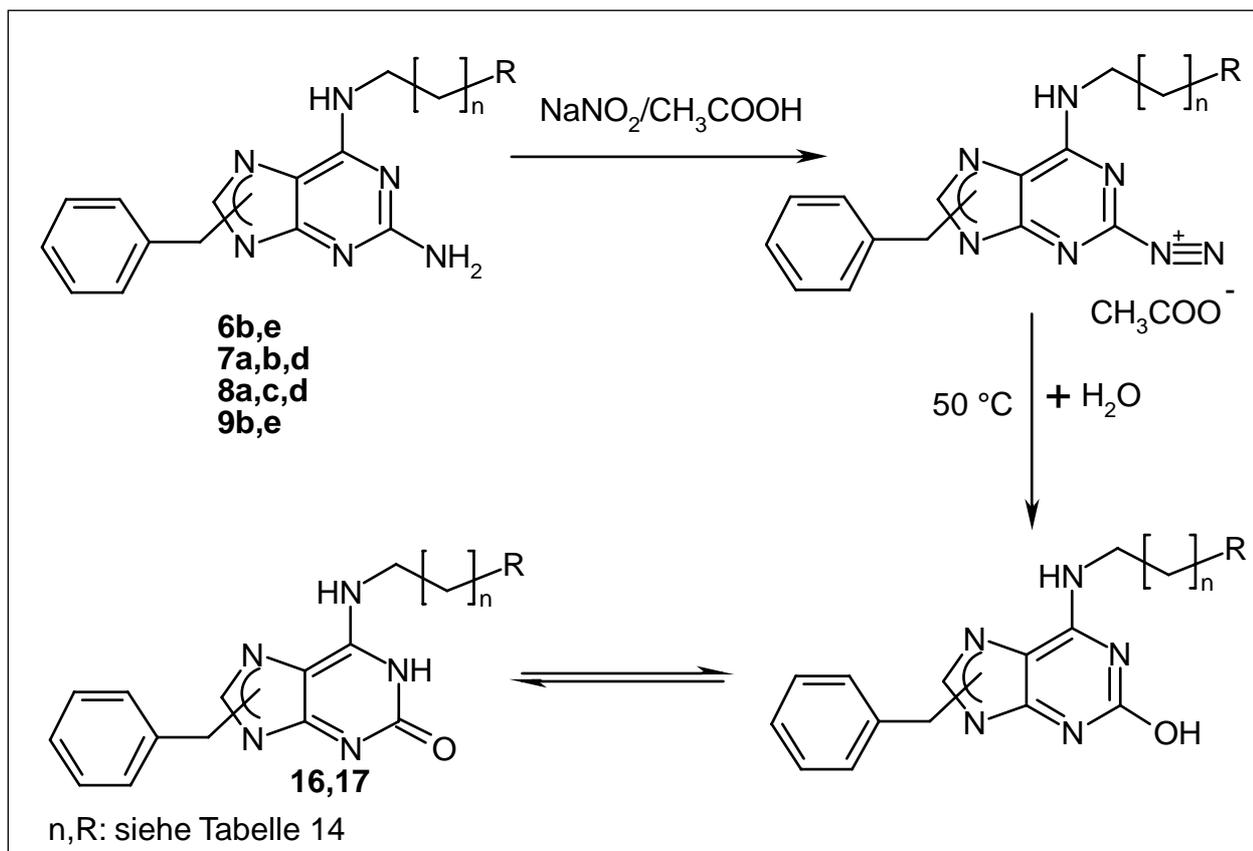


Abb. 24: Synthese der Purin-2-one vom Typ **16** und **17**

### IR-Spektroskopie

Die erwartete Carbonylbande für Harnstoffe bei etwa  $\nu = 1660\text{ cm}^{-1}$ <sup>[62]</sup> kann nicht eindeutig zugeordnet werden, da sie zusammen mit der intensiven Bande der (C=N)- und (C=C)-Valenzschwingung  $\nu = 1570\text{-}1670\text{ cm}^{-1}$  detektiert wird.

### <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

In den Protonenresonanzspektren der Substanzklassen **16** und **17** verschiebt sich das Proton in 8-Position des Puringrundkörpers zu tiefem Feld und wird jetzt bei etwa  $\delta = 7.85\text{ ppm}$  als Singulett (Purin-2,6-diamine  $\delta = 7.77\text{ ppm}$ ) registriert. Ein deutlicher Hinweis auf die erfolgreiche Synthese ist das Fehlen der Protonen der  $\text{NH}_2$ -Gruppe. Das acide OH-Proton tauscht schon teilweise mit dem Wasser aus dem Lösungsmittel aus und kann bei sehr tiefem Feld zwischen 10 und 12 ppm als sehr breites Signal gefunden werden. Nach Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  verschwindet es dann vollständig.

### Massenspektrometrie

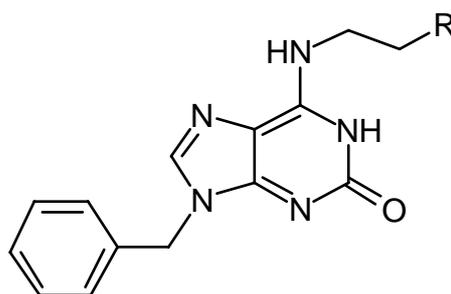
Der Molpeak wird bei allen Substanzen in relativer Intensität von 0.3-37 % erfaßt. Das nach Oniumspaltung gebildete Fragment führt bei **16a,b** [ $\text{CH}_2=\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$ ] und bei **17a,b,c** [ $\text{CH}_2=\text{Heterocyclus}^+$ ] zum Basispeak. Das Tropyliumkation [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ] kann stets mit hoher Intensität detektiert werden und bildet bei **17d-h** den Basispeak.

### 2.4.2 Purin-2-one mit neutralen Resten in der 6-Aminoseitenkette

Purin-2-one mit Alkohol-Partialstruktur (**18**) wurden ebenfalls durch Diazotierung und Verkochung aus den Purin-2,6-diaminen **11b,c** gewonnen (siehe Abbildung 24 auf Seite 38). Tabelle 16 gibt die Strukturen und die wichtigsten analytischen Daten an. Die Substanzen sind in der Literatur noch nicht bekannt. Daher werden die struktursichernden Daten beschrieben.

Tab. 16: Zusammenfassung der Verbindungsklasse **18** und charakteristische analytische Daten

Nr.	R	$^1\text{H-NMR}$ ( $[\text{D}_6]$ DMSO) [ppm] $\delta$ PurinH-8	MS (m/z [%])	
			$\text{M}^{+\bullet}$	Onium
<b>18a</b>	$\text{CH}_2\text{OH}$	7.88	299 (26)	254 (11)
<b>18b</b>	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	7.74	329 (14)	254 (27)



### IR-Spektroskopie

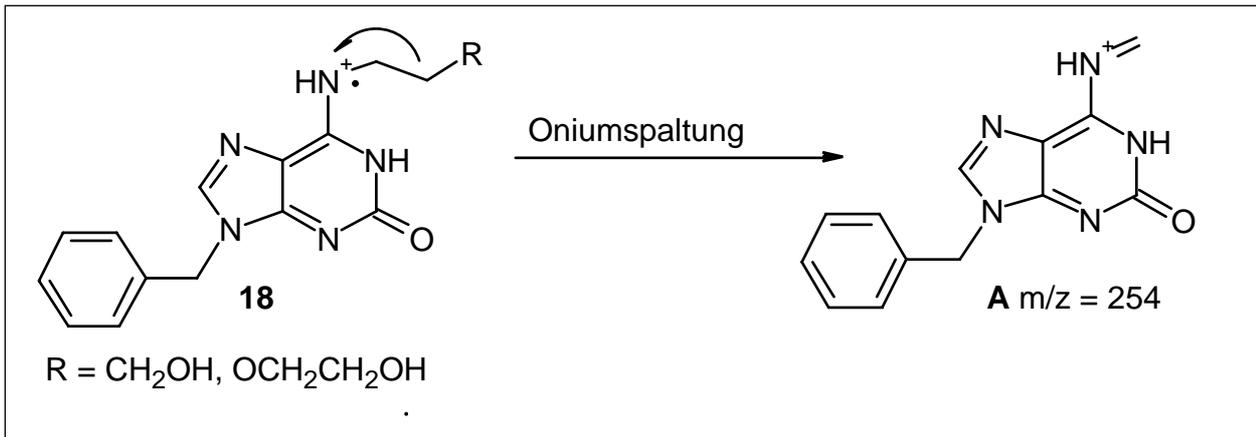
Die (C=O)-Valenzschwingung befindet sich wieder zusammen mit der (C=N)- und (C=C)-Bande bei  $\nu = 1580\text{-}1670\text{ cm}^{-1}$  und kann daher nicht eindeutig zugeordnet werden.

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

Das Singulett des Purin-Protons in 8-Position erscheint bei ca.  $\delta = 7.8$  ppm. Die Protonen des primären aromatischen Amins werden nicht mehr registriert.

### Massenspektrometrie

In den EI-MS-Spektren von **18a** und **18b** wird der Molpeak in relativen Intensitäten von 26 bzw. 14 % erfaßt. Das nach Tropyliumspaltung gebildete Kation  $[C_7H_7^+]$   $m/z = 91$  führt zum Basispeak. Ein weiterer Peak  $m/z = 254$  wird in relativen Intensitäten von 11 und 27 % detektiert. Dieser entspricht dem in Abb. 25 dargestellten Fragment **A**.



**Abb. 25:** Oniumspaltung der Substanzen vom Typ **18**

## 2.5 N-(Purin-2-yl)benzolsulfonamide

### 2.5.1 N-(Purin-2-yl)benzolsulfonamide mit basischem Zentrum in der N<sup>6</sup>-Alkylseitenkette

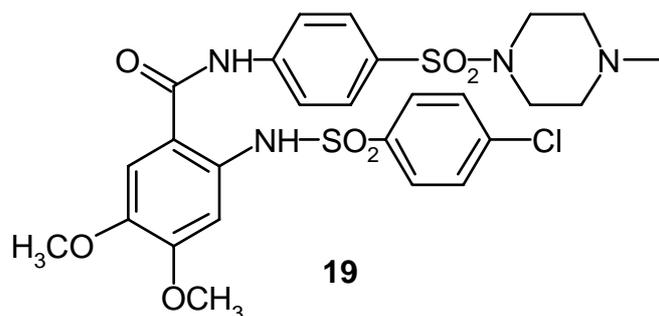


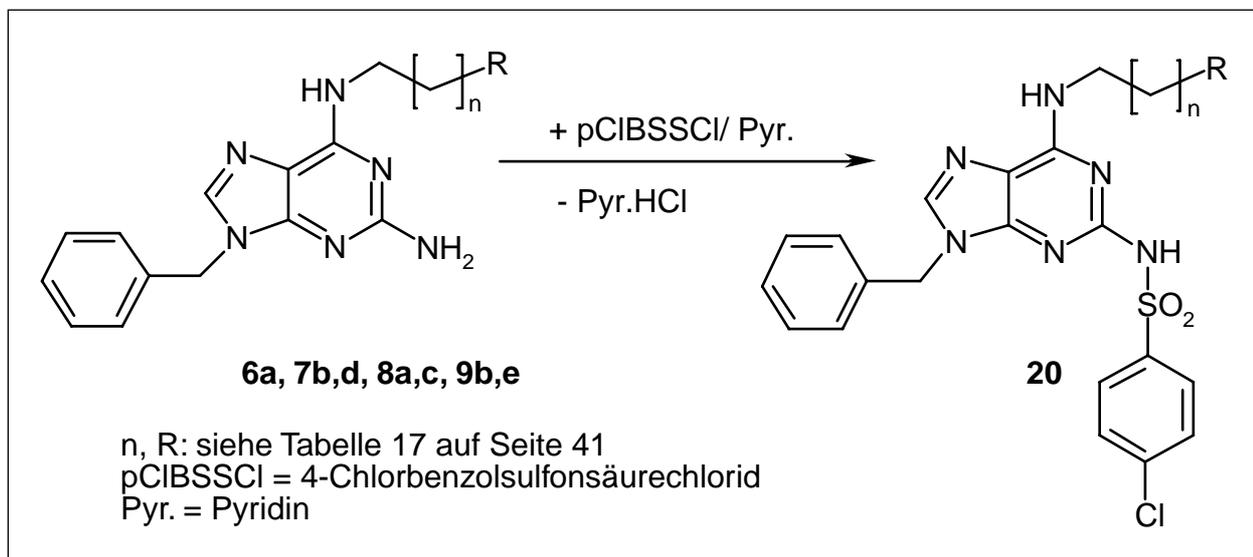
Abb. 26: Strukturformel der Substanz **19**, synthetisiert von Schindler et al.<sup>[63]</sup>

Neue Modulatoren der körpereigenen cGMP-Produktion mit Benzolsulfonamid-Partialstruktur wurden 2000 von Schindler et al.<sup>[63]</sup> veröffentlicht. Abb. 26 zeigt die Struktur dieser Substanzen am Beispiel der Substanz **19**. Daraufhin sollten auch Purin-2,6-diamine mit 4-Chlorbenzolsulfonsäure substituiert werden. Tabelle 17 stellt die Benzolsulfonamide vom Typ **20** vor.

Tab. 17: Übersicht über die Verbindungen **20a-g**

Nr.	n	R	Nr.	n	R
<b>20a</b>	1	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>20e</b>	2	Morpholin-4-yl
<b>20b</b>	2	Pyrrolidinyl	<b>20f</b>	2	Imidazolyl
<b>20c</b>	1	Piperidinyl	<b>20g</b>	1	Pyridinyl
<b>20d</b>	1	Morpholin-4-yl			

Die Substanzen **20a-g** wurden nach einer Vorschrift von Beaman<sup>[64]</sup> aus den Purin-2,6-diaminen (**6a**, **7b,d**, **8a,c** und **9b,e**) und 4-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid erhalten. Als Säurefänger und Lösungsmittel wurde wasserfreies Pyridin verwendet (siehe Abb. 27).



**Abb. 27:** Synthese der Benzosulfonamide vom Typ **20**

Da die Substanzen in der Literatur noch nicht bekannt sind, werden struktursichernde analytische Daten vorgestellt (Tabelle 18).

**Tab. 18:** Struktursichernde Daten der Substanzen vom Typ **20**

Nr.	IR (KBr) [cm <sup>-1</sup> ]		<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO) [ppm]		
	ν Sulfonamid		δ PurinH-8	δ SO <sub>2</sub> PhH-2,6	δ SO <sub>2</sub> PhH-3,5
<b>20a</b>	1378	1161	8.11	7.96	7.58
<b>20b</b>	1378	1160	7.87	7.87	7.40
<b>20c</b>	1380	1160	7.98	7.91	7.48
<b>20d</b>	1386	1161	8.03	7.94	7.54
<b>20e</b>	1383	1161	8.02	7.94	7.55
<b>20f</b>	1386	1160	8.02	7.91	7.53
<b>20g</b>	1384	1160	8.03	7.95	7.47

### IR-Spektroskopie

Im finger-print-Bereich werden die für Sulfonamide charakteristischen Banden bei ca.  $\nu = 1380$  und  $1160 \text{ cm}^{-1}$  registriert.

### <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

Ein Ausschnitt des Protonenresonanzspektrums von **20a** wird exemplarisch für die Substanzklasse in Abb. 28 gezeigt und im Folgenden diskutiert.

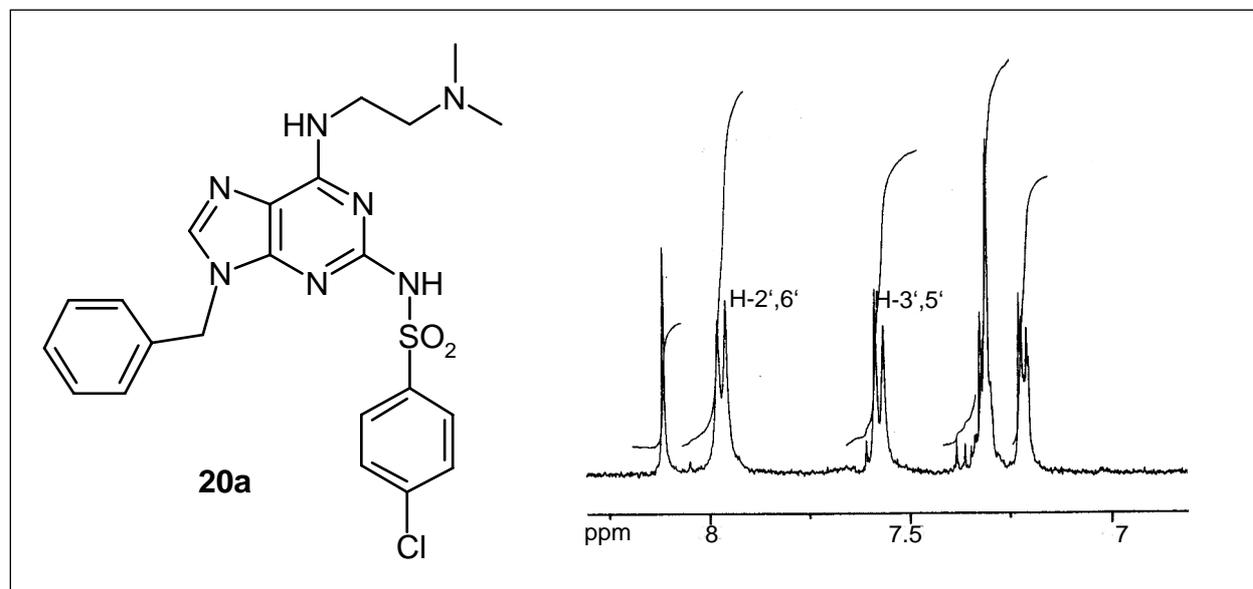


Abb. 28: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **20a**, gemessen in [D<sub>6</sub>] DMSO (Ausschnitt)

Das Singulett des Purin-Protons in 8-Position erscheint bei  $\delta = 8.11$  ppm und ist im Vergleich mit Purin-2,6-diamin **6a** um  $\delta = 0.3$  ppm zu tiefem Feld verschoben. Die vier aromatischen Protonen des Benzolringes mit Sulfonamid-Substitution spalten sich nach einem AA'XX'-Spinmuster zum Pseudo-Dublett mit  $J = 8.4$ - $8.6$  Hz auf. Sie werden bei  $\delta = 7.96$  ppm (Protonen in 2,6-Position) und bei  $\delta = 7.58$  ppm (Protonen in 3,5-Position) registriert. Die weiteren fünf aromatischen Protonen spalten sich in zwei „schmale“ Multipletts auf (bei Edukt **6a** ein breites Multiplett). Das Signal bei höherem Feld  $\delta = 7.21$  ppm entspricht zwei Protonen und wird den aromatischen Protonen in 2- und 6-Position zugeordnet. Die drei Protonen in 3-, 4- und 5-Position werden bei  $\delta = 7.29$ - $7.33$  ppm detektiert.

### Massenspektrometrie

Der Molpeak wird in allen EI-MS-Spektren gefunden. Das Tropylium-Kation [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>] sowie das Onium-Fragment [CH<sub>2</sub>=Heterocyclus<sup>+</sup>] bzw. [CH<sub>2</sub>=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>] können mit hoher Intensität erfaßt werden. Eines der beiden Fragmente bildet stets den Basispeak.

### 2.5.2 N-(Purin-2-yl)benzolsulfonamid mit Ester-Partialstruktur

Es wurde exemplarisch ein Sulfonamid mit Ester-Partialstruktur (**21**) aus dem Purin-2,6-diamin **13b** und 4-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid (analog Abbildung 27 auf Seite 42) dargestellt. Die Strukturformel zeigt Abb. 29. Im Folgenden werden die wichtigsten analytischen Daten beschrieben, da die Substanz in der Literatur nicht bekannt ist.

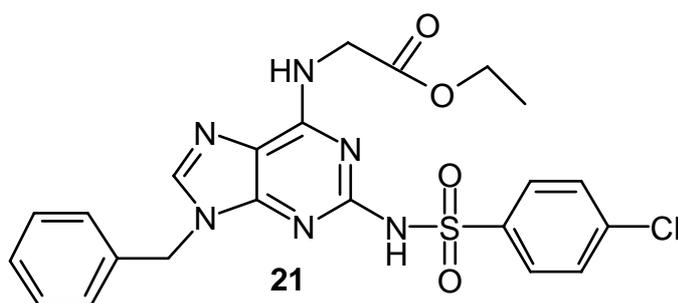


Abb. 29: Strukturformel von **21**

#### IR-Spektroskopie

Die Sulfonamid-Banden ( $\nu = 1161, 1384 \text{ cm}^{-1}$ ) werden auch in diesem Spektrum erfasst.

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

Das Purin-Proton in 8-Position ist um  $\delta = 0.2 \text{ ppm}$  zu tiefem Feld verschoben und wird nun bei  $\delta = 8.02 \text{ ppm}$  detektiert. Die vier aromatischen Protonen mit Benzolsulfonsäure-Partialstruktur spalten ebenfalls nach einem AA'XX'-Spinmuster auf und befinden sich bei  $\delta = 7.92 \text{ ppm}$  (in 2- und 6-Position) und bei  $\delta = 7.52 \text{ ppm}$  (in 3- und 5-Position) als Pseudo-Duplett ( $J = 8.0 \text{ Hz}$ ).

#### Massenspektrometrie

Der Molpeak kann im Massenpektrum von **21** mit einer relativen Intensität von 20 % erfasst werden. Das Tropylium-Kation [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ]  $m/z = 91$  bildet den Basispeak.

## 2.6 N-(Purin-2-yl)benzolcarbonsäureamide

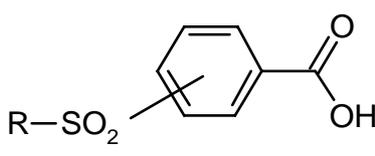
### 2.6.1 Benzolcarbonsäuren mit Sulfonamid-Partialstruktur

Die Benzolcarbonsäuren mit Sulfonamid-Partialstruktur (**23,24**) wurden als Ausgangssubstanzen für N-(Purin-2-yl)benzolcarbonsäureamide vom Typ **25** und **26** (siehe Tabelle 21, Seite 49 und Tabelle 23, Seite 52) verwendet. Sie sind kommerziell nicht zu erwerben. Daher werden im Folgenden ihre Synthese und Struktursicherung vorgestellt.

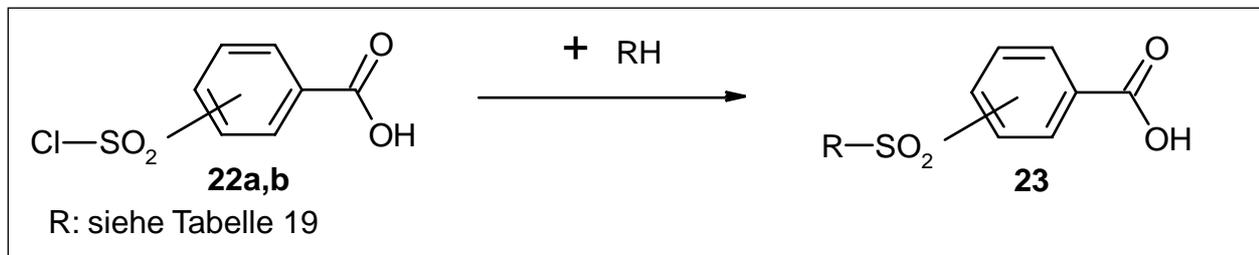
#### 2.6.1.1 Benzolcarbonsäuren mit Heterocyclen am Sulfonamid

Die Säuren vom Typ **23** sind in Tabelle 19 zusammengefaßt.

**Tab. 19:** Struktur und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Daten der Substanzen vom Typ **23**

			
Nr.	Isomer	R	<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO) [ppm] δ cy.(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N
<b>23a</b>	3	Pyrrolidinyll	3.14-3.21
<b>23b</b>	4	Pyrrolidinyll	3.15-3.19
<b>23c</b>	3	Morpholin-4-yl	2.89
<b>23d</b>	4	Morpholin-4-yl	2.91
<b>23e</b>	3	4-Methylpiperazinyll	2.93
<b>23f</b>	4	4-Methylpiperazinyll	2.93
<b>23g</b>	3	4-(Pyrimidin-2-yl)piperazinyll	2.99
<b>23h</b>	4	4-(Pyrimidin-2-yl)piperazinyll	3.00

Die Säuren vom Typ **23** wurden durch Umsetzung von 3-Chlor- (**22a**) oder 4-Chlorsulfonylbenzocarbonsäure (**22b**) mit dem entsprechenden Amin in Ausbeuten von über 90 % erhalten<sup>[65]</sup> (siehe Abb. 30).



**Abb. 30:** Synthese der Benzocarbonsäuren vom Typ **23**

### <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

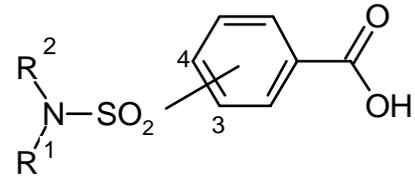
Die Protonen der zwei heterocyclischen Methylen-Gruppen in Nachbarstellung zum Sulfonamid (cy.(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N) werden bei allen Substanzen bei  $\delta = 2.89\text{-}3.21$  ppm registriert.

Für die vier aromatischen Protonen in 3,5-Position und in 2,6-Position der 4-Isomere ergibt sich ein AA'XX'-Spinmuster. Sie befinden sich bei  $\delta = 7.85\text{-}7.92$  ppm und bei  $\delta = 8.14\text{-}8.18$  ppm jeweils als Pseudo-Dublett ( $J \approx 8.4$  Hz). Die aromatischen Protonen in 4- und 6-Stellung der 3-Isomere werden meistens als Dublett bei etwa  $\delta = 8.0$  ppm und bei etwa  $\delta = 8.25$  ppm erfaßt. Das Proton in 5-Position absorbiert als Doppeldublett bei  $\delta = 7.8$  ppm. Das Singulett des Protons in 2-Position wird bei etwa  $\delta = 8.2$  ppm detektiert.

### 2.6.1.2 Benzolcarbonsäuren mit N-Alkylsulfonamid-Partialstruktur

Die in Tabelle 20 angegebenen Substanzen vom Typ **24** wurden nach der Umsetzung von 3-Chlor- (**22a**) oder 4-Chlorsulfonylbenzolcarbonsäure (**22b**) mit dem entsprechenden Amin erhalten (vgl. Abbildung 30 auf Seite 46).

**Tab. 20:** Struktur und  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten der Substanzen vom Typ **24** (\* gemessen in  $[\text{D}_6]$  DMSO/ $\text{D}_2\text{O}$ )

				
Nr.	Isomer	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	$^1\text{H-NMR}$ ( $[\text{D}_6]$ DMSO) [ppm] $\delta$ NCH <sub>2</sub>
<b>24a</b>	3	CH <sub>2</sub> Ph	H	4.00
<b>24b</b>	4	CH <sub>2</sub> Ph	H	4.03
<b>24c</b>	3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	3.16-3.21
<b>24d</b>	4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	3.16-3.22
<b>24e</b>	3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	2.91-2.95
<b>24f</b>	4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	2.93-2.97
<b>24g</b>	3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	2.77-2.82
<b>24h</b>	4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	2.78-2.83
<b>24i</b>	3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3.34-3.37*
<b>24j</b>	4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3.32*

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

In den Protonenresonanzspektren der Substanzen vom Typ **24** wird die struktursichernde Methylen-Gruppe am tertiären oder sekundären Amin immer erfaßt ( $\delta = 2.77\text{-}4.00$  ppm). Die vier aromatischen Protonen werden stets detektiert und spalten nach den bereits beschriebenen Aufspaltungsmustern auf (analog Säuren vom Typ **23**).

## 2.6.2 N-(Purin-2-yl)benzocarbonsäureamide mit Sulfonamid-Partialstruktur

Die zahlreichen Substituenten in 6-Position am Purin-Grundkörper führten nur zu einer begrenzten Hemmung der Thrombozytenaggregation. Mit der Darstellung der Benzolsulfonamide vom Typ **20,21** konnte gezeigt werden, daß eine relativ einfache Substitution am Amin in 2-Position des Purin-Grundgerüsts möglich ist. Deshalb wurde ein Purin-2,6-diamin mit basischem Rest ausgesucht, das in Position 2 variiert werden sollte. Die Wahl fiel auf die Substanz **7b** (3-(Pyrrolidiny)propylamin als Substituent) und deren Regioisomer **7c**, da:

- sie im größeren Maßstab gut synthetisiert werden konnten.
- das tertiäre heterocyclische Amin für eine weitere Substitution nicht zugänglich war (Verminderung von Nebenprodukten).
- sie antiaggregatorische Eigenschaften zeigten.

In Anlehnung an zahlreiche PDE-5-Inhibitoren mit Benzolsulfonamid-Substituenten wie z. B. **Vardenafil** (Levitra®)<sup>[66,67]</sup> und **DMPPO**<sup>[68]</sup> (siehe Abb. 31) sollten N-(Purin-2-yl)benzocarbonsäureamide mit Sulfonamid-Partialstruktur dargestellt werden.

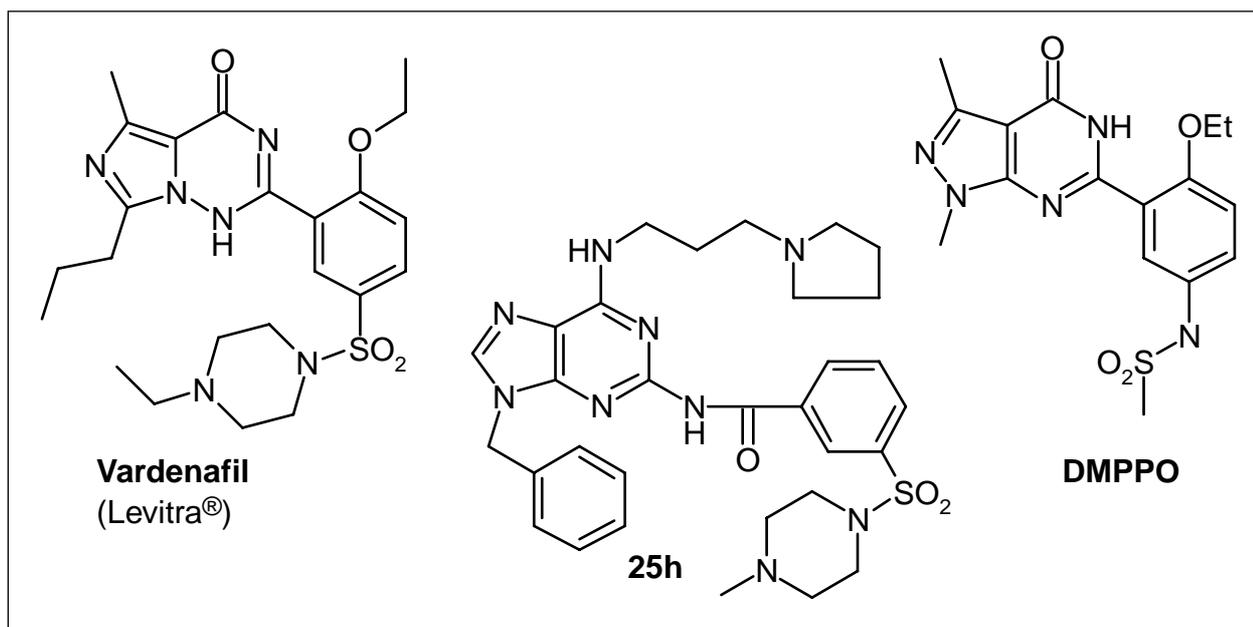
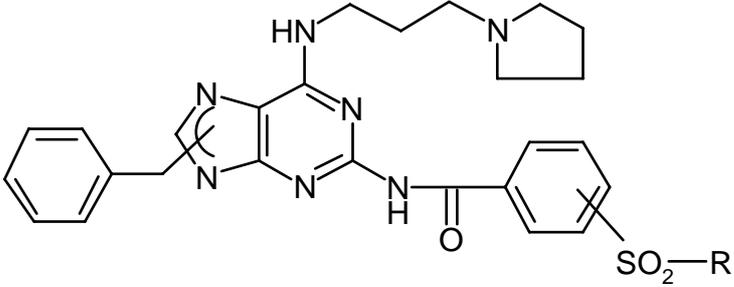


Abb. 31: Strukturvergleich Vardenafil (Levitra®), 25h und DMPPO

Zuerst wurde der Einfluß von Heterocyclen, wie in Tabelle 21 angegeben, auf die Thrombozytenaggregation untersucht.

Tab. 21: Überblick über die Substanzen vom Typ 25

			
Nr.	Benzyl-Isomer	Sulfonamid-Isomer	R
25a	9	3	Pyrrolidinyll
25b	9	4	Pyrrolidinyll
25c	7	4	Pyrrolidinyll
25d	9	3	Morpholin-4-yl
25e	9	4	Morpholin-4-yl
25f	7	3	Morpholin-4-yl
25g	7	4	Morpholin-4-yl
25h	9	3	4-Methylpiperazinyll
25i	9	4	4-Methylpiperazinyll
25j	9	3	4-(Pyrimidin-2-yl)piperazinyll
25k	9	4	4-(Pyrimidin-2-yl)piperazinyll

### 2.6.2.1 Darstellung und Struktursicherung der N-(Purin-2-yl)-benzolcarbonsäureamide mit Heterocyclen am Sulfonamid

Die Substanzen vom Typ **25** wurden nach der Umsetzung von Benzolcarbonsäuren (**23**) (siehe Tabelle 19 auf Seite 45) mit den Purin-2,6-diaminen **7b** und **7c** gewonnen<sup>[64]</sup>. Dazu mußte aus den Säuren das Säurechlorid unter Zusatz von Thionylchlorid gebildet werden (siehe Abb. 32).

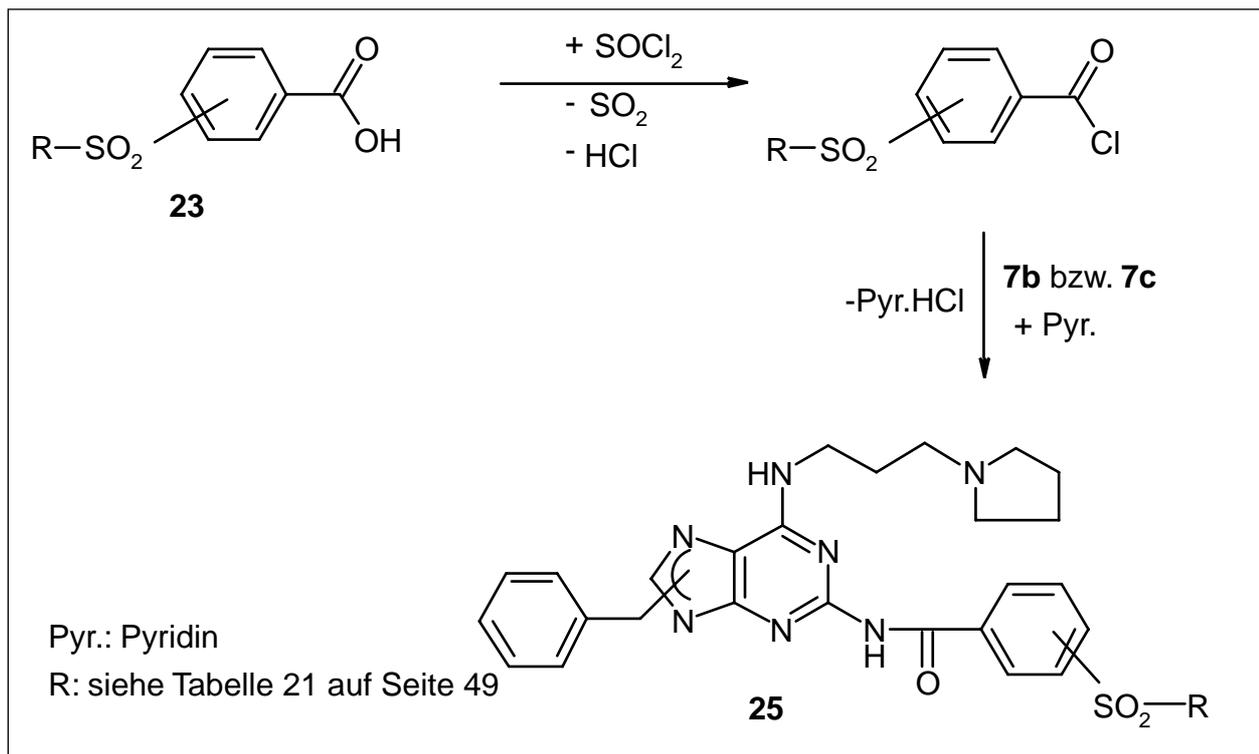


Abb. 32: Synthese der Amide von Typ **25**

In Tabelle 22 sind die struktursichernden analytischen Daten der Benzolcarbonsäureamide vom Typ **25** angegeben. Sie sind in der Literatur nicht bekannt. Es werden daher die wichtigsten analytischen Daten vorgestellt.

Tab. 22: Struktursichernde Daten von **25** (n.r. nicht registriert)

Nr.	IR (KBr) [cm <sup>-1</sup> ]		<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO) [ppm]	MS (m/z [%])	
	ν Sulfonamid			M <sup>+</sup>	Onium
<b>25a</b>	1162	1346	10.78	588 (11)	84 (96)
<b>25b</b>	1162	1345	10.69	588 (1)	84 (100)
<b>25c</b>	1162	1345	10.62	588 (<1)	84 (100)
<b>25d</b>	1170	1352	10.77	604 (11)	84 (100)
<b>25e</b>	1169	1352	10.67	604 (4)	84 (100)
<b>25f</b>	1170	1352	10.81	n.r.	84 (100)
<b>25g</b>	1169	1352	10.67	n.r.	84 (100)
<b>25h</b>	1172	1351	10.77	617 (1)	84 (100)
<b>25i</b>	1172	1350	10.67	617 (2)	84 (100)
<b>25j</b>	1170	1358	10.75	681 (1)	84 (100)
<b>25k</b>	1169	1358	10.64	681 (5)	84 (100)

### IR-Spektroskopie

In den IR-Spektren werden die Signale des Sulfonamids bei etwa  $\nu = 1350$  und  $1165 \text{ cm}^{-1}$  erfaßt. Die Carbonyl-Bande des Amids befindet sich bei ca.  $\nu = 1660 \text{ cm}^{-1}$ . Sie kann nicht immer eindeutig zugeordnet werden.

### <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

Das zur Struktursicherung beitragende Amid-Proton wird als Singulett bei sehr tiefem Feld ( $\delta \approx 10.7 \text{ ppm}$ ) detektiert. Es läßt sich stets mit D<sub>2</sub>O austauschen. Die vier aromatischen Protonen des Benzolringes mit Sulfonamid-Partialstruktur werden in allen Protonenresonanzspektren registriert (vollständige Angaben siehe chemisch-experimenteller Teil). Das Purin-Proton in 8-Position ist im Vergleich zu den Edukten **7b** und **7c** um etwa  $\delta = 0.3 \text{ ppm}$  zu tiefem Feld verschoben und befindet sich nun bei ca.  $\delta = 8.15 \text{ ppm}$ . Bei den 7-Benzyl-Derivaten **25c,f,g** erscheint es bei  $\delta = 8.35 \text{ ppm}$ .

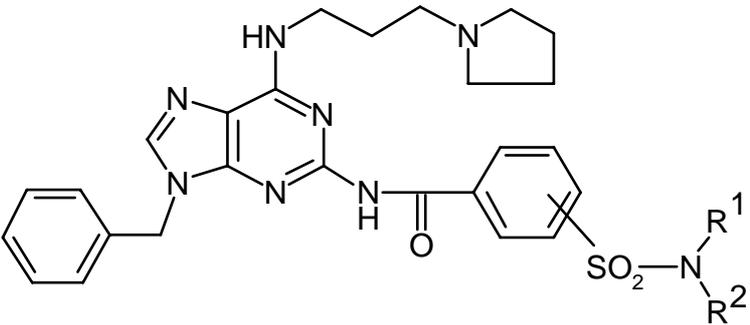
## Massenspektrometrie

Der Molpeak wird in den meisten Spektren nach Elektronenstoßionisation mit geringer Intensität von 1-11 % erfaßt. In den Spektren der Substanzen **25f,g** konnte nach der schonenderen Ionisationsmethode FAB (**F**ast **A**tom **B**ombardement) das Quasi-Molekül  $[M^{++}+H]$  in relativen Intensitäten von 42 bzw. 37 % detektiert werden. Das nach Oniumspaltung gebildete Fragment  $[CH_2=Pyrr^+]$  führt außer bei **25a** zum Basispeak. Auch das Tropylium-Kation  $[C_7H_7^+]$  wird immer mit hoher Intensität erfaßt.

### 2.6.2.2 N-(Purin-2-yl)benzolcarbonsäureamide mit N-Alkylsulfonamid-Partialstruktur

Es sollte untersucht werden, ob auch Alkylketten am Sulfonamid pharmakologische Effekte zeigen. Daher wurden Variationen gemäß Tabelle 23 vorgenommen.

**Tab. 23:** Benzolcarbonsäureamide mit N-Alkylsulfonamid-Partialstruktur (**26**)

				
Nr.	Isomer	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
<b>26a</b>	3	CH <sub>2</sub> Ph	H	
<b>26b</b>	4	CH <sub>2</sub> Ph	H	
<b>26c</b>	3	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
<b>26d</b>	4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
<b>26e</b>	3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	
<b>26f</b>	4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	
<b>26g</b>	3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	
<b>26h</b>	4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	
<b>26i</b>	3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	
<b>26j</b>	4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	

Die Benzolcarbonsäureamide (**26**) wurden durch Umsetzung des Purin-2,6-diamins **7b** mit den entsprechenden Benzolcarbonsäuren vom Typ **24** (siehe Tabelle 20 auf Seite 47) erhalten (analog Abb. 32).

Die in Tabelle 24 angegebenen analytischen Daten belegen die Struktur der Substanzen vom Typ **26**. Da die Substanzen **26a-j** in der Literatur noch nicht bekannt sind, werden im Folgenden die wichtigsten analytischen Daten beschrieben.

Tab. 24: Wichtige analytische Daten von **26** (n.r. nicht registriert)

Nr.	IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]		$^1\text{H-NMR}$ ( $[\text{D}_6]$ DMSO) [ppm]	MS ( $m/z$ [%])	
	$\nu$ Sulfonamid	$\delta$ CONH		$\text{M}^{+\bullet}$	Onium
<b>26a</b>	1161	1333	10.66	624 (1)	84 (100)
<b>26b</b>	1161	1330	10.62	624 (<1)	84 (100)
<b>26c</b>	1159	1337	10.75	n.r.	84 (100)
<b>26d</b>	1158	1336	10.65	n.r.	84 (44)
<b>26e</b>	1162	1331	10.68	592 (6)	84 (100)
<b>26f</b>	1162	1330	10.63	592 (2)	84 (100)
<b>26g</b>	1162	1330	10.69	606 (3)	84 (100)
<b>26h</b>	1160	1329	10.64	606 (3)	84 (100)
<b>26i</b>	1160	1347	10.94	650 (5)	84 (100)
<b>26j</b>	1160	1347	10.69	650 (19)	84 (100)

### IR-Spektroskopie

Die Signale der Sulfonamid-Valenzschwingung befinden sich bei etwa  $\nu = 1160$  und  $1335 \text{ cm}^{-1}$ .

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

Auch in den Protonenresonanzspektren der Substanzen **26a-j** wird das stets mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbare Amid-Proton bei sehr tiefem Feld (ca.  $\delta = 10.65 \text{ ppm}$ ) registriert. Das Purin-Proton in 8-Position wird bei  $\delta \approx 8.14 \text{ ppm}$  detektiert und verschiebt sich damit um etwa  $0.3 \text{ ppm}$  zu tiefem Feld im Vergleich zum Edukt **7b**.

### Massenspektrometrie

In allen Massenspektren wird entweder der Molpeak [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (**26a,b,e-j**) in relativen Intensitäten von 1-19 % oder das Quasi-Molekül [ $\text{M}^{+\bullet}+\text{H}$ ] (**26c,d**) in relativen Intensitäten von 45 bzw. 100 % erfaßt. Die Oniumspaltung führt zum Kation [ $\text{CH}_2=\text{Pyrr}^+$ ]  $m/z = 84$ , das bis auf **26d** den Basis-

peak bildet. Das nach Tropyliumspaltung gebildete Fragment  $[C_7H_7^+]$   $m/z = 91$  wird immer detektiert.

### 2.6.3 Weitere N-(Purin-2-yl)benzol- und N-(Purin-2-yl)furan-2-carbonsäureamide

Um die gerinnungsphysiologischen Effekte der Substanzen mit und ohne Sulfonamid-Partialstruktur vergleichen zu können, wurden die in Tabelle 25 zusammengefaßten Substanzen vom Typ **27** und **28** analog den Benzolsulfonsäureamiden in Abbildung 27 auf Seite 42 aus den entsprechenden Säurechloriden und Purin-2,6-diamin **7b** synthetisiert.

Tab. 25: Strukturen und die wichtigsten analytischen Daten von **27a-e** und **28**

Nr.	R	$^1\text{H-NMR}$ ( $[\text{D}_6]$ DMSO) [ppm]		MS ( $m/z$ [%]) $\text{M}^{+\bullet}$
		$\delta$ CONH	$\delta$ PurinH-8	
<b>27a</b>	4-Ph-COOCH <sub>3</sub>	10.59	8.13	514 (3)
<b>27b</b>	4-Ph-Cl	10.47	8.14	489 (10)
<b>27c</b>	4-Ph-CN	10.69	8.14	480 (14)
<b>27d</b>	3-Ph-CN	10.64	8.15	480 (10)
<b>27e</b>	4-Ph-OCH <sub>3</sub>	10.22	8.13	485 (11)
<b>28</b>	2-Furan	10.10	8.15	445 (14)

Die Substanzen **27a-e** und **28** sind in der Literatur noch nicht bekannt. Ihre wichtigsten struktursichernden analytischen Daten sind in Tabelle 25 zusammengestellt.

#### IR-Spektroskopie

Bei den Verbindungen **27c,d** zeigt sich die Nitril-Bande bei  $\nu = 2230 \text{ cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie**

Das Amid-Proton bei etwa  $\delta = 10.4$  ppm trägt entscheidend zur Struktursicherung bei. Es tauscht immer nach Zugabe von D<sub>2</sub>O aus. Das Purin-Proton in 8-Position verschiebt sich erneut um etwa  $\delta = 0.3$  ppm zu tieferem Feld und wird nun bei  $\delta = 8.14$  ppm detektiert.

**Massenspektrometrie**

Der Molpeak wird in allen EI-MS-Spektren gefunden. Das nach Oniumspaltung gebildete Fragment [CH<sub>2</sub>=Pyrr<sup>+</sup>]  $m/z = 84$  kann stets detektiert werden und bildet oft den Basispeak.

