

2 Chemisch-theoretischer Teil

2.1 Allgemeines

Pyrimido[5,4-c]cinnoline sind in der Literatur eine hinsichtlich chemischer und pharmakologischer Eigenschaften bisher wenig beschriebene Substanzklasse. Auch als Naturstoffe sind sie nicht bekannt. Im Jahre 1984 publizierten *Gewald et al.*¹⁹ die Synthese des Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4(3*H*)-on, unterzogen es aber keiner pharmakologischen Prüfung. Eine indische Forschergruppe um *Menon* und *Purushotaman* untersuchte etwa zehn Jahre später unterschiedlich substituierte und anellierte Pyrimido[5,4-c]cinnoline auf ihre antibakterielle und fungizide Aktivität; diese lag im Bereich von 100 mmol/L und wurde damit als nur mäßig wirksam eingestuft^{20,21,22}. *Nargund et al.* stellten für in 4-Position pyrazolsubstituierte Pyrimido[5,4-c]cinnoline eine antiinflammatorische Potenz fest, die allerdings erst bei Dosen von 250 mg/kg Körpergewicht erreicht werden konnte²³.

In dieser Arbeit werden Pyrimido[5,4-c]cinnoline dargestellt, die ein in 2-, 4- und 9-Position variiertes Substitutionsmuster aufweisen, Struktur und Reinheit werden gesichert. Sodann werden die Substanzen auf blutgerinnungsphysiologische Effekte untersucht.

Die Bezeichnung „Cinnolin“ ist ein von der IUPAC zugelassener Trivialname²⁴. Der systematischen Nomenklatur des Hantsch-Widmann-Systems zufolge entspricht es dem Benzo[c]-1,2-diazin. Aufgrund der größeren Geläufigkeit des Trivialnamens wird diesem jedoch im Folgenden der Vorzug gegeben.

2.2 Übersicht über die Syntheseplanung

2.2.1 Syntheschema der 2,4,9-substituierten Pyrimido[5,4-c]cinnoline

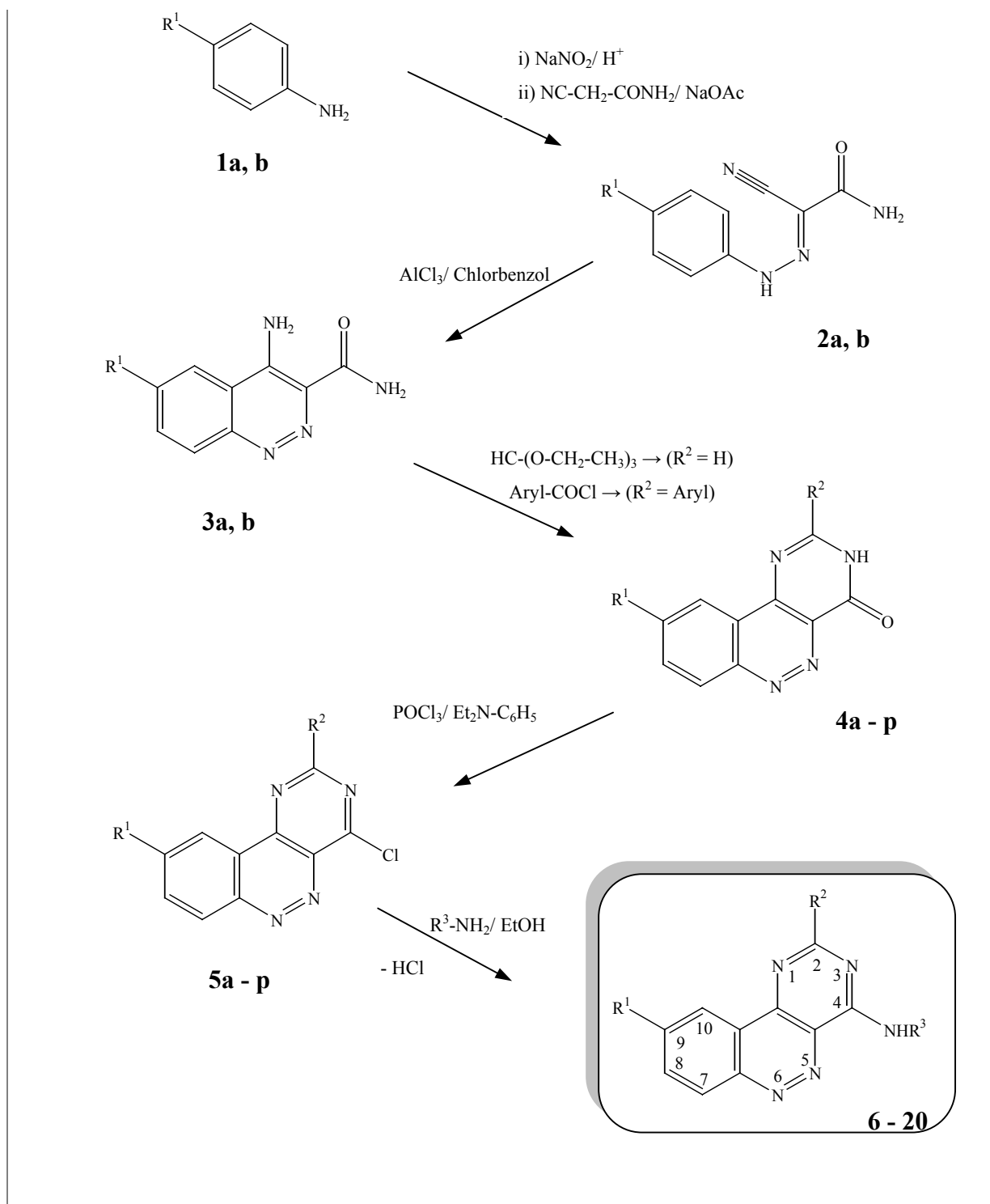


Abbildung 4: Syntheschema der 2,4,9-substituierten Pyrimido[5,4-c]cinnoline

2.3 Darstellung und Struktursicherung der Vorstufen

2.3.1 2-Cyano-2-phenylhydrazonoacetamide (2)

Darstellung

Die aromatischen Amine vom Typ **1** werden im salzsauren Milieu mit Natriumnitrit diazotiert und anschließend in einer natriumacetathaltigen Lösung mit 2-Cyanoacetamid zu 2-Cyano-2-phenylazoacetamiden gekuppelt²⁵. Durch intramolekulare Protonenumlagerung entstehen hieraus die tautomeren 2-Cyano-2-phenylhydrazonoacetamide vom Typ **2**. Durch Mesomeriestabilisierung sind die Phenyl diazonium-Kationen relativ beständig, was sich in guten bis sehr guten Ausbeuten zeigte (63 – 98%).

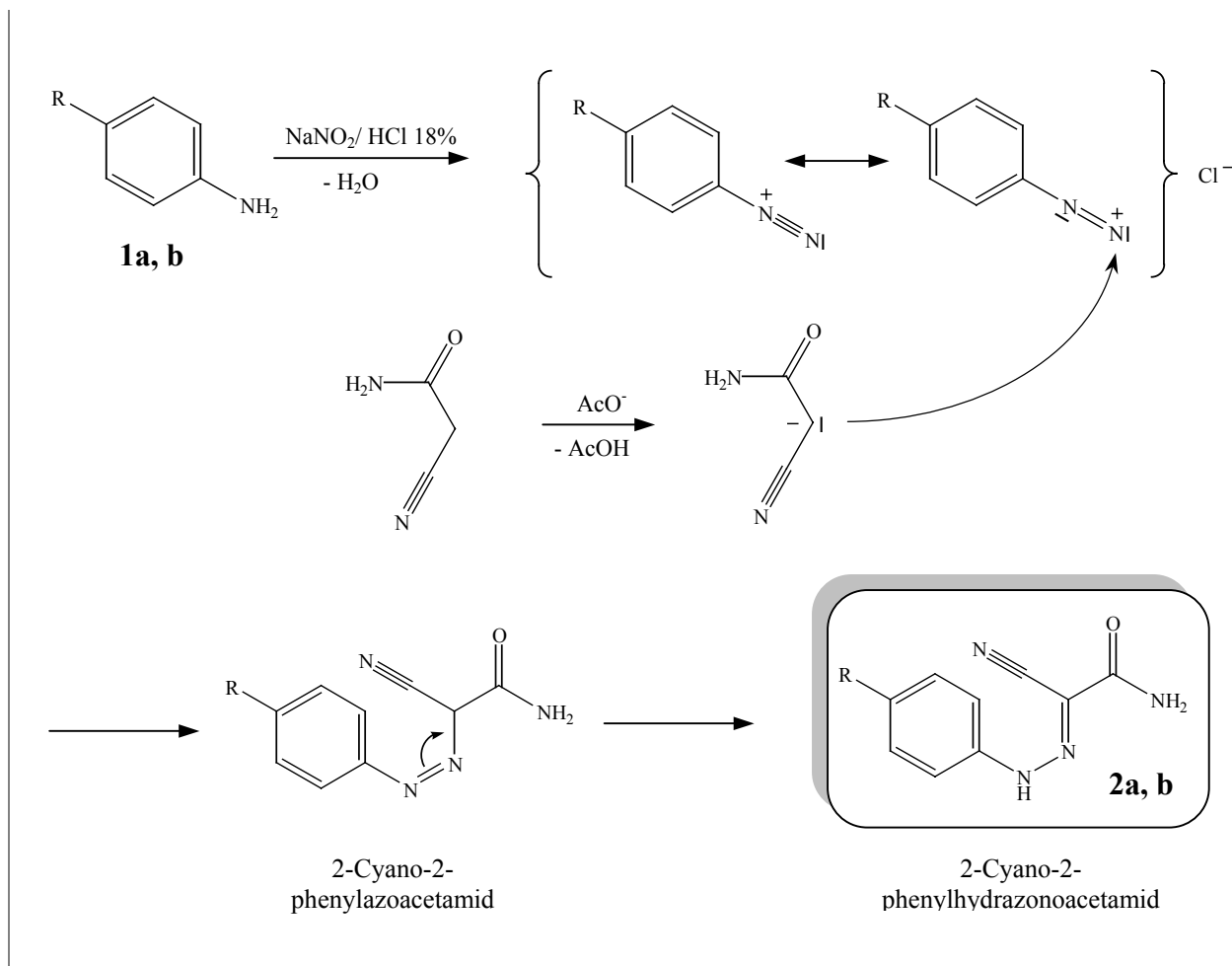


Abbildung 5: Synthese der 2-Cyano-2-phenylhydrazonoacetamide

Struktursicherung

¹H NMR-Spektroskopie

Die Protonen des Phenylrestes finden sich erwartungsgemäß im aromatischen Bereich zwischen 7.09 und 7.64 ppm. Die Amidfunktion spaltet in zwei einzelne Signale auf, was sich durch die Bildung einer rotationsgehinderten Anordnung erklären läßt. (Vgl. hierzu Kap. 2.3.2.)

Tabelle 1: ¹H NMR-spektroskopische Daten des Verbindungstyps **2**

Verbindung	R ¹	δ Ph-4-H (ppm)	δ Ph-2,6- H (ppm)	δ Ph-3,5- H (ppm)	δ CONH ₂ ' (ppm)	δ CONH ₂ '' (ppm)	δ Ar-NH (ppm)
2a	H	7.09	7.35	7.64	7.43	7.76	11.67
2b	C ₆ H ₁₃	-	7.15	7.54	7.38	7.70	11.62

Die chemischen Verschiebungen der an Stickstoff gebundenen Protonen der Verbindungen **2a** und **2b** lassen sich durch folgende graphische Darstellung der Wechselwirkungen innerhalb der Molekülstruktur erklären:

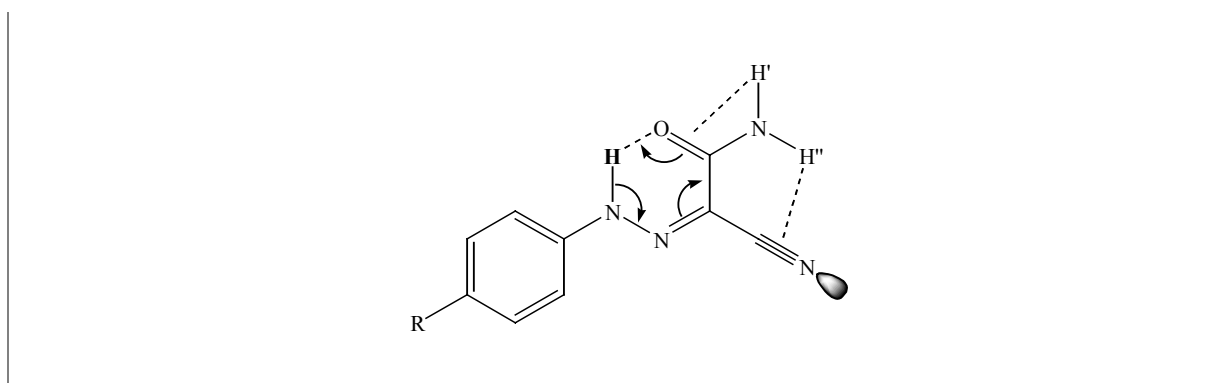


Abbildung 6: Intramolekulare Wechselwirkungen des Verbindungstyps **2**

Das Proton der Hydrazonkomponente zeigt eine starke Tieffeldverschiebung durch den ausgeprägten anisotropen Effekt des benachbarten Sauerstoffs. Die Signalaufspaltung der beiden amidischen Protonen erklärt sich durch den partiellen Doppelbindungscharakter der amidischen C–N-Bindung, der zu einer Fixierung der Protonen in verschiedener chemischer Umgebung führt: Durch Anisotropieeffekte der darunterliegenden C=O-Doppelbindung zeigt

sich H' (7.43 ppm) etwas weniger tieffeldverschoben als H'' (7.76 ppm), welches dem noch stärkeren Anisotropieeffekt der $C\equiv N$ -Dreifachbindung ausgesetzt ist²⁶.

IR-Spektroskopie:

Das Infrarot-Spektrum der Verbindung **2a** zeigt die charakteristische Valenzschwingung des Nitrils bei $\nu = 2211\text{ cm}^{-1}$ (w). Die $C=O$ -Valenzschwingung des Carbonsäureamids absorbiert bei 1668 cm^{-1} (s). Die $N-H$ -Valenzschwingung des Amids zeigt zwei Banden bei 3488 cm^{-1} und 3372 cm^{-1} (m, br).

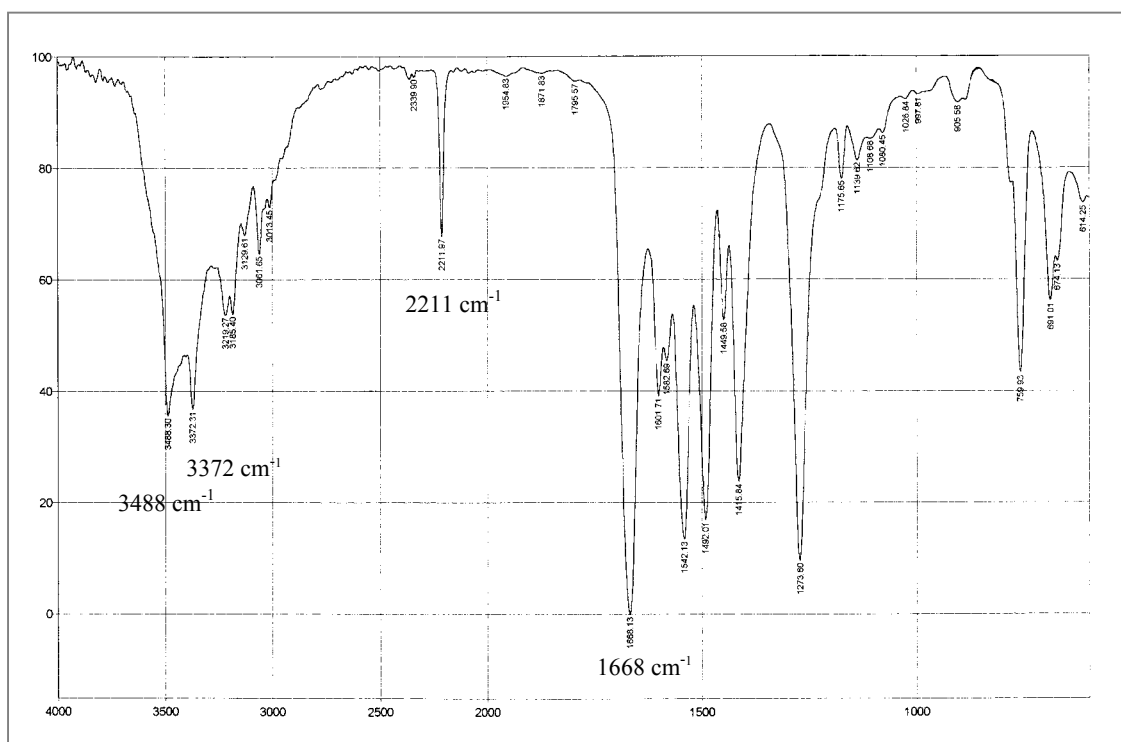


Abbildung 7: Infrarotspektrum der Verbindung **2a**

Das IR-Spektrum der Verbindung **2b** weist ein ähnliches Muster auf. Hier liegt die Nitrilbande bei 2216 cm^{-1} (m), und die Carboxamid-Funktion erscheint bei 1654 cm^{-1} (s).

Massenspektrometrie:

Die Molpeaks der Verbindungen **2a**, **b** zeigen die der molaren Masse entsprechenden Peaks bei $m/z = 188$ bzw. 272 mit relativen Intensitäten von 100 bzw. 67%. Bei **2b** wird der Basispeak durch Tropyliumspaltung gebildet. Hier wird der Hexylrest α -ständig zum benzoiden Ring unter Elimination eines Pentylradikals und gleichzeitiger Bildung eines Tropyliumkations abgespalten. Auch das durch weitere Abspaltung eines Ethylradikals aus

dem Ring entstehende entsprechende Cyclopentadien-Kation läßt sich mit einer Intensität von 9 % nachweisen.

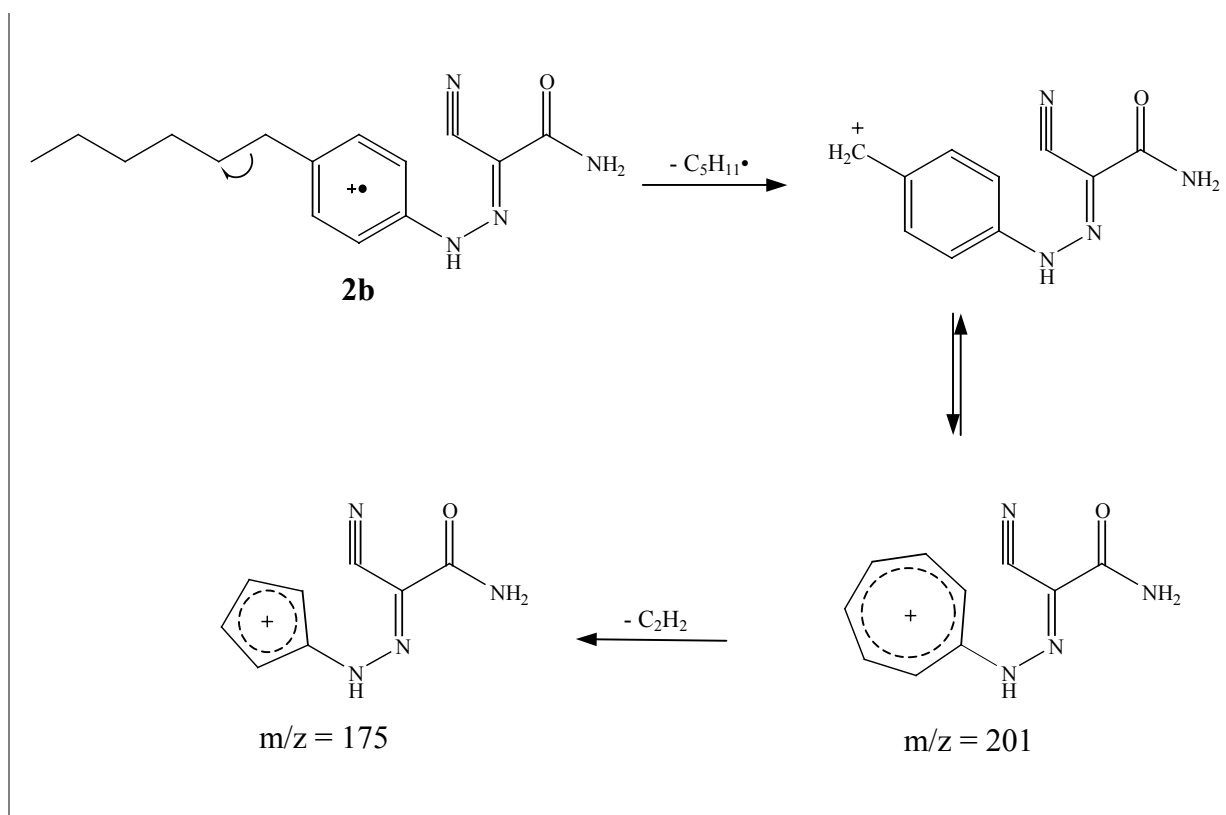


Abbildung 8: Tropyliumspaltung der Verbindung **2a**

2.3.2 4-Aminocinnolin-3-carbonsäureamide (3)

Darstellung

Die 2-Cyano-2-phenylhydrazonoacetamide **2a**, **b** werden unter Wasserausschluß in Chlorbenzol mit einem Überschuß Aluminiumchlorid in einer modifizierten *Friedel-Crafts*-Alkylierung intramolekular cyclisiert. Die intermediär gebildete Iminoverbindung lagert sich spontan zu **3a** bzw. **3b** um.

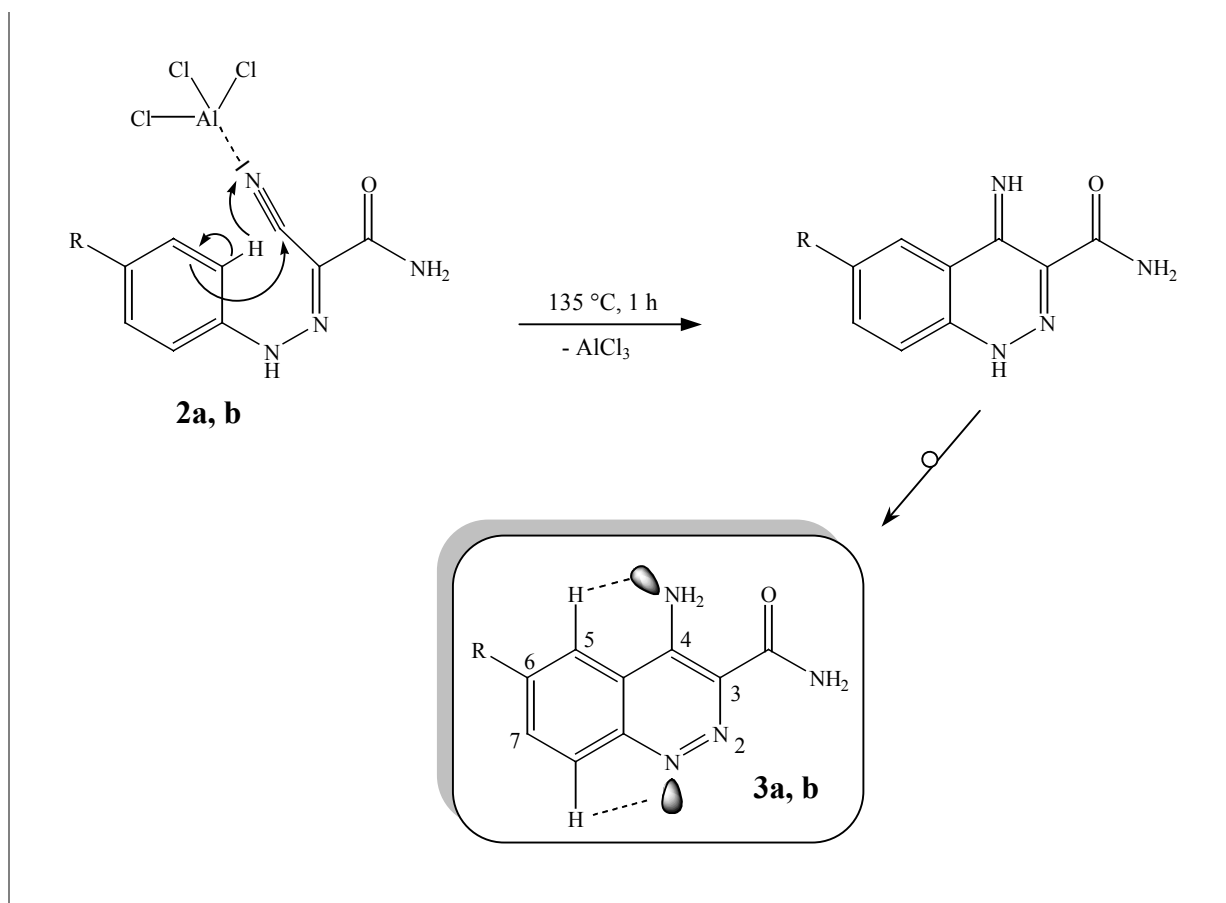


Abbildung 9: Synthese der 4-Amino-3-cinnolincarbonsäureamide (**3a, b**)

Struktursicherung

¹H NMR-Spektroskopie:

Die vier aromatischen Protonen von **3a** erscheinen bei chemischen Verschiebungen von 8.41, 8.21, 7.88 und 7.73 ppm und teilen sich in zwei Pseudodoublets und zwei Pseudodoppeldoublets (im folgenden als „Dublett“ bzw. „Doppeldublett“ bezeichnet) auf. Die Protonen in Position 6 und 7 koppeln miteinander und mit jeweils einem weiteren orthoständigen H und sind somit als die beiden Doppeldoublets identifiziert. Die beiden Doublets resultieren aus der Kopplung der Wasserstoffkerne in Position 5 und 8 mit jeweils einem vicinalen Proton. Im ¹H,¹H-COSY-Spektrum zeigt sich, dass das Signal bei 8.41 ppm mit dem bei 7.73 ppm koppelt und entsprechend die beiden Signale bei 8.21 und 7.88 ppm. Die eindeutige Zuordnung dieser Cinnolin-Protonen gestaltete sich schwierig. Es konnte nicht mit Sicherheit geklärt werden, ob das Signal des Protons in 5-Stellung durch den Anisotropieeffekt der Aminogruppe in Position 4 weiter tieffeldverschoben ist als jenes in

Tabelle 2: ^1H NMR-spektroskopische Daten des Verbindungstyps **3**

Verbindung	R	δ Ar-8-H (ppm) („d“)	δ Ar-5-H (ppm) („d“)	δ Ar-6-H (ppm) („dd“)	δ Ar-7-H (ppm) („dd“)
Cinnolin ²⁷	H	8.30	7.57	7.57	7.57
3a	H	8.41	8.21	7.88	7.73
3b	C ₆ H ₁₃	8.18	8.47	-	8.01

8-Stellung, welches durch die Nähe zu den beiden Ringstickstoffatomen im Vergleich zu den anderen Protonen ebenfalls deutlich tieffeldverschoben sein müsste. Tab. 2 zeigt zum Vergleich die Werte der chemischen Verschiebungen des unsubstituierten Cinnolins. Es wird deutlich, dass das Proton in 8-Stellung deutlich gegenüber jenem in 5-Stellung verschoben ist. Eine Parallele zur Verbindung **3a** lässt sich jedoch nur bedingt ziehen, da hier die Komplexität der Effekte der Substituenten in 3- und 4-Stellung zu berücksichtigen und in ihrem Ausmaß schwer einzuschätzen ist. Die in 9-Position substituierte Verbindung **3b** konnte nur als Hydrochlorid ausgefällt werden und somit nicht zum Vergleich ^1H NMR-spektroskopischer Daten zwischen **3a** und **3b** herangezogen werden. Auch der Protonenaustausch mit D₂O sowie mit deuterierter Natronlauge führten zu keiner Klärung des Sachverhaltes. Da die Struktur der Verbindung **3a** durch das Aufspaltungsmuster des ^1H NMR-Spektrums, das Infrarotspektrum sowie durch Vergleich mit Literaturangaben als gesichert betrachtet werden darf, wurde auf die endgültige Klärung der Zuordnung verzichtet und Folgendes postuliert:

Geht man davon aus, dass das Proton in 8-Stellung der Verbindung **3a** auch im unsubstituierten Cinnolin das am stärksten tieffeldverschobene Signal hervorruft, ist aufgrund der oben genannten Kopplungsmuster die Zuordnung der drei weiteren Protonen leicht zu realisieren. Die resultierende Zuordnung der einzelnen Protonen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Da es sich bei der Amidfunktion um ein System handelt, in dem ein C-Atom sowohl an einen Elektronendonator als auch an einen –akzeptor gebunden ist, erfährt die C-N-Bindung einen partiellen Doppelbindungscharakter. Hieraus resultiert eine Rotationsbarriere, die zur Entstehung von cis/trans-Rotameren führt (Abb. 10).

Die vier Protonen der beiden Aminogruppen der Substanz **3a** erscheinen bei chemischen Verschiebungen von 9.16, 8.46, 8.12 und 7.61 ppm. Dies wird durch die Wasserstoffbrücke

zwischen der 4-Aminogruppe und der Carboxamidstruktur sowie durch die Rotationsbarriere innerhalb der Carboxamidstruktur bedingt. Aus der breiten Signalform ist erkennbar, dass die Signale bei 9.16 und 8.12 ppm einer Aminofunktion zuzuordnen sind; bestätigt wird die Zuordnung dadurch, dass nur diese beiden Signale vollständig mit D₂O ausgetauscht werden. Da das überbrückte Proton im Anisotropiebereich der Carbonylfunktion liegt, ist es zu tiefem Feld verschoben und dem Signal bei 9.16 ppm zuzuordnen, so dass dem zweiten Proton der 4-Aminogruppe das Signal bei 8.12 ppm zugehört.

Da eines der beiden Protonen in den Anisotropiebereich des nichtbindenden sp²-Hybridorbitals des Stickstoffs in 2-Position gerät und damit stark zu tiefem Feld verschoben wird, ist ihm das Signal bei 8.46 ppm zuzuordnen, so dass für das zweite Amidproton das Signal bei 7.61 ppm verbleibt. Die beiden Amidprotonen der Verbindung **3a** lassen sich auch durch Zugabe von CF₃COOD nur teilweise austauschen; dies trifft jedoch auch auf die Aminprotonen zu, welche mit D₂O komplett austauschbar sind.

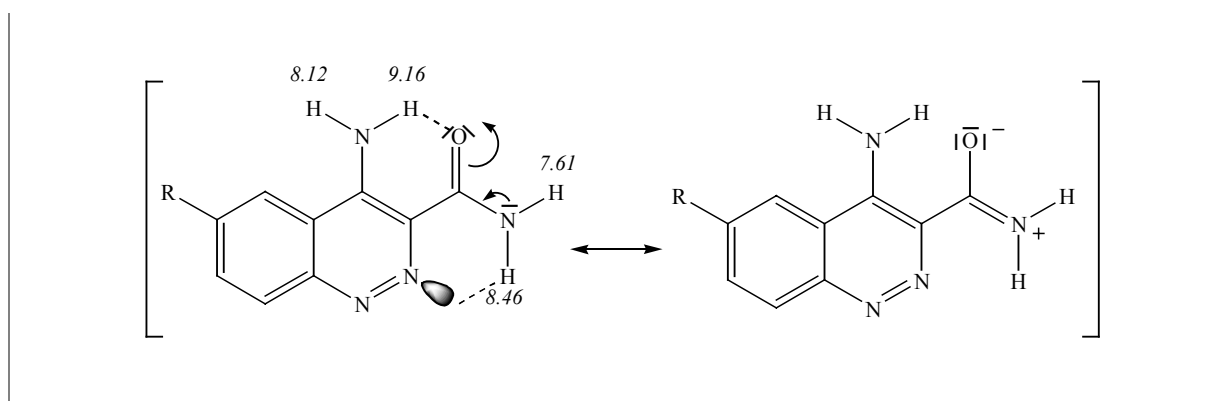


Abbildung 10: Mesomere Grenzstrukturen und intramolekulare Wechselwirkungen des Verbindungstyps **3**

Bei Verbindung **3b** findet sich im Kernresonanzspektrum ein Doppeldublett bei 8.01, welches dem Proton in 7- Stellung zuzuordnen ist, ($J_{ortho} = 9.2$ Hz, $J_{meta} = 0.8$ Hz), und das Dublett des Protons in 8-Position bei 8.18 ppm. Das Singulett des Protons am C-5 des Cinnolincarboxamids lässt sich leicht dem Signal bei 8.47 ppm zuschreiben, da es das einzige im Spektrum auftretende Singulett darstellt, welches sich nicht mit D₂O austauschen lässt.

IR-Spektroskopie:

Die charakteristische Amid-Funktion beider Verbindungen erscheint als Bande bei 1662 cm⁻¹ (s) (**3a**), bzw. 1641 cm⁻¹ (s) (**3b**).

Massenspektrometrie:

Analog dem Mechanismus einer Alkoholwanderung, ermöglicht durch die ortho-Stellung der Amid- und Amin-Funktion zueinander²⁸, spaltet die Amidgruppe NH_3 ab, woraus Signale von $M^{+\bullet} - 17$ resultieren. Durch Protonenwanderung und anschließende Eliminierung von $\text{HN}=\text{C}=\text{O}$ als Neutralteilchen entstehen Fragmentationen mit der Masse $M^{+\bullet} - 43$.

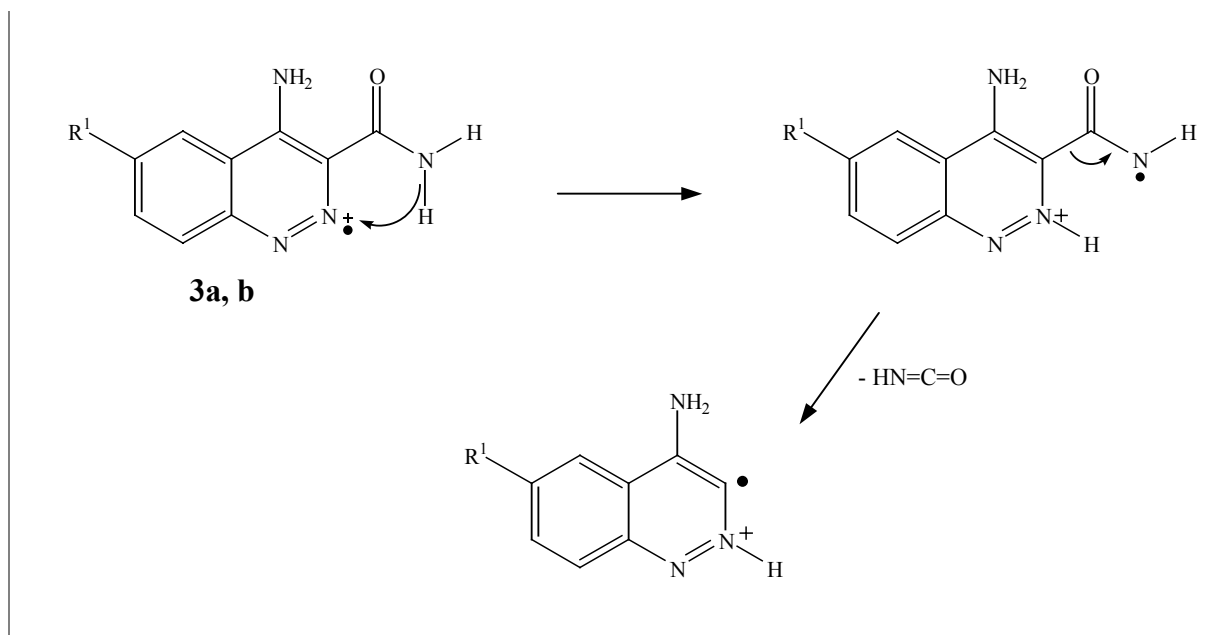


Abbildung 11: Fragmentierung des Verbindungstyps 3

Das Fragmentation $M^{+\bullet} - 71$ zeigt sich nur bei der hexylierten Verbindung **2b** und ist Produkt einer Tropyliumspaltung. (Zum Mechanismus dieser Spaltung vgl. Kap. 2.3.1.)

Tabelle 3: Massenspektrometrische Daten des Verbindungstyps 3

Verbindung	R^1	$M^{+\bullet}$ / % rel. Int.	$M^{+\bullet} - 17$ / % rel. Int.	$M^{+\bullet} - 43$ / % rel. Int.	$M^{+\bullet} - 71$ / % rel. Int.
3a	H	100	11	23	-
3b	C_6H_{13}	100	4	4	15

2.3.3 Pyrimido[5,4-c]cinnolin-(3H)-one (4)

Um die Zwischenstufe der Pyrimido[5,4-c]cinnolin-(3H)-one übersichtlicher zu gestalten, stelle ich die in Position 2 des Cinnolinons nicht-substituierten getrennt von den substituierten vor, da beiden Substanzklassen trotz chemischer Ähnlichkeit eine unterschiedliche Synthese zugrunde liegt.

2.3.3.1 In 2-Position nicht substituierte Pyrimido[5,4-c]cinnolin-(3H)-one

Darstellung

Die Pyrimido[5,4-c]cinnolin-(3H)-one wurden aus den entsprechenden 4-Aminocinnolin-3-carbonsäureamiden vom Typ **3** dargestellt (s. Abb. 9). Die Synthese ließ sich sowohl mit Orthoameisensäuretriethylester (*Methode A*) als auch mit Formamid (*Methode B*) erfolgreich durchführen. *Methode A* führte zu etwas besseren Ausbeuten als *Methode B*, in beiden Fällen waren diese jedoch mit 47 – 67% nur mäßig.

Methode A: Das freie Elektronenpaar des Amin-Stickstoffs greift in einer nucleophilen Substitutionsreaktion das durch den starken Elektronenzug der drei Sauerstofffunktionen partiell positiviert Methin-Kohlenstoffatom des Orthoameisensäureesters an, wobei säurekatalysiert ein Ethanol-Molekül abgespalten wird. Das freie Elektronenpaar des Amid-Stickstoffs reagiert seinerseits mit der so gebildeten Azomethin-Partialstruktur, und nach Abspaltung zweier weiterer Moleküle Ethanol kommt es durch Ringschluß zur Bildung der Pyrimidinon-Partialstruktur (Abb. 12).

Methode B: Die Umsetzung von **3a**, **b** mit Formamid verläuft nach ähnlichem Mechanismus wie in *Methode A* beschrieben. Zunächst reagiert das freie Elektronenpaar desamins mit dem partiell positivierten Kohlenstoffatom des Formamid, welches als Aldehydäquivalent dient. Nach Abspaltung eines Moleküls Wasser kommt es wiederum zur Bildung einer Azomethin-Partialstruktur, und nach darauffolgender Abspaltung eines Ammoniak-Moleküls entsteht durch innermolekularen Ringschluß das Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4(3H)-on.

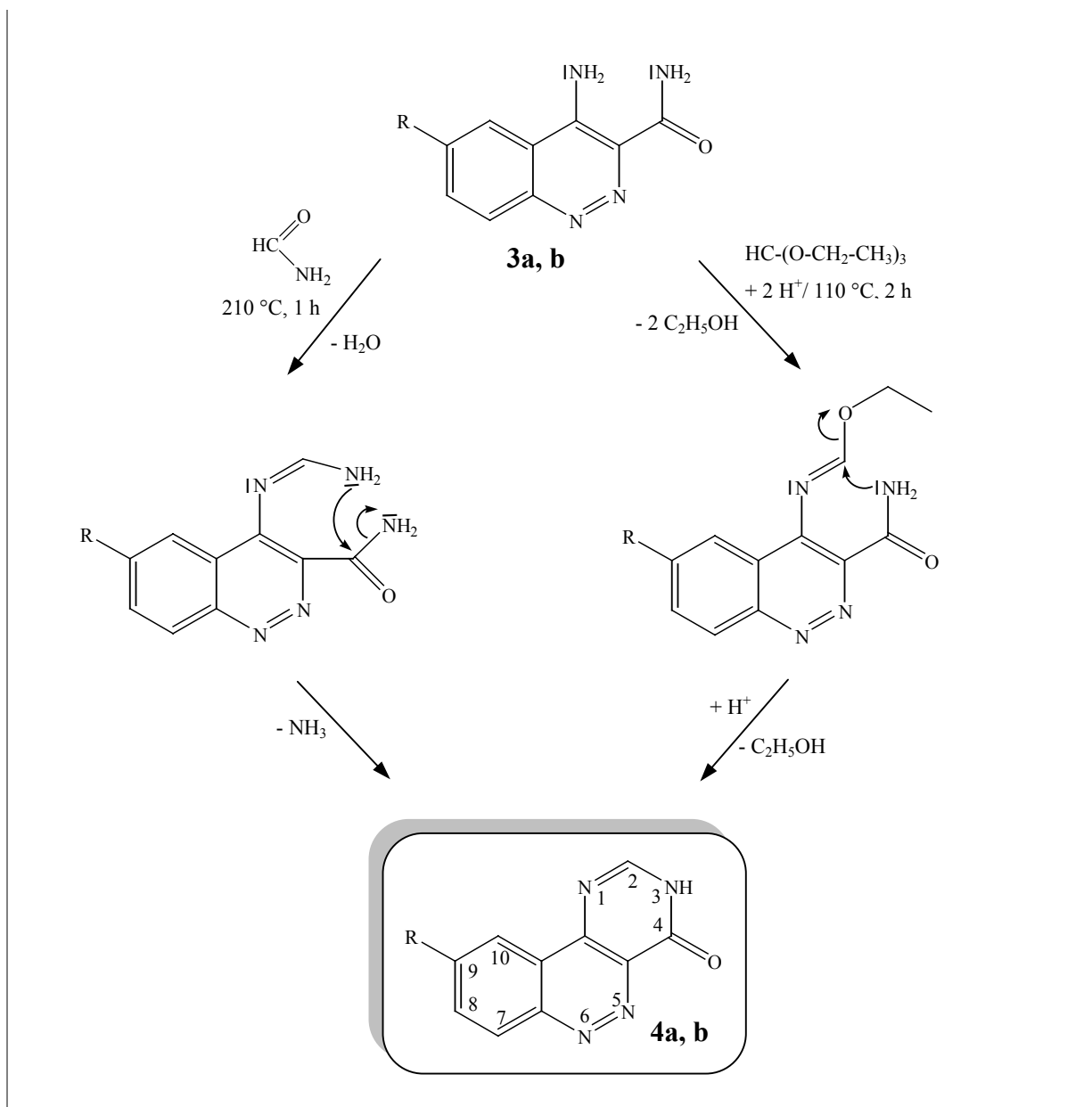


Abbildung 12: Synthese der in 2-Position nicht substituierten Pyrimido[5,4-c]cinnolin-(3H)-one mit Formamid bzw. Orthoameisensäuretriethylester (*Methode A, B*)

Struktursicherung

^1H NMR-Spektroskopie:

Durch die Cyclisierung zwischen der Amin- und der Amidfunktion unter Bildung der Lactame **4a, b** verliert das System drei der vier nicht-aromatischen Protonen, so dass in der ^1H NMR-Spektroskopie nur noch aromatische Protonen im Bereich von $8.79 - 8.04$ ppm, sowie das azide Proton des Lactams zur Resonanz gebracht werden.

Tabelle 4: ^1H NMR-spektroskopische Daten des Verbindungstyps **4**

Verbindung	R	δ Ar-10-H (ppm)	δ Ar-7-H (ppm)	δ Ar-2-H (ppm)	δ Ar-8-H (ppm)	δ Ar-9-H (ppm)
4a	H	8.79	8.68	8.58	8.18	8.09
4b	C_6H_{13}	8.55	8.54	8.58	8.04	-

IR-Spektroskopie:

Die aussagekräftigste Bande der Verbindungen **4a**, **b** stellt die neu erworbene Lactam-Funktion. Diese befindet sich für **4a** bei 1691 cm^{-1} (s), für **4b** bei 1704 cm^{-1} (s).

Massenspektrometrie:

Die Basispeaks von **4a**, **b** entsprechen den Molpeaks bei $m/z = 198$ (100) bzw. 282 (100). Bei der hexylsubstituierten Substanz **4b** zeigt sich wiederum eine Tropyliumspaltung mit dem zu **2b** analogen Spaltprodukt $m/z = 211$ ($\text{M}^{+\bullet} - 71$), welches mit einer relativen Intensität von 26% auftritt.

2.3.3.2 In 2-Position substituierte Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-ole

Darstellung

Die Darstellung der Substanzen dieser Klasse wurde aus dem 4-Aminocinnolin-3-carbonsäureamid **3a** und einem aromatischen bzw. heteroaromatischen Säurechlorid realisiert. Ebenfalls als Elektrophil eingesetzt wurden trans-Zimtsäurechlorid sowie Phenyllessigsäurechlorid; es gelang jedoch nur die Umsetzung mit ersterem.

Der erste Reaktionsschritt verläuft nach dem Prinzip der *Schotten-Baumann-Benzoylierung*. Die primäre Aminogruppe der Ausgangsverbindung **3a** dient hierbei als Nucleophil. Das Produkt dieses Reaktionsschrittes wurde zwar isoliert, jedoch nicht vollständig spektroskopisch aufgeklärt (wahrscheinlich handelt es sich um ein Gemisch aus **4a** mit unterschiedlichem N-Acetylierungsmuster sowie zu einem geringfügigen Teil entstehendem Nitril).

Durch weitere Umsetzung mit einer stark alkalischen Wasserstoffperoxidlösung erhält man die in 2-Position substituierten Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-one, welche sich der IR- und ¹H NMR-spektroskopischen Auswertung zufolge in die tautomeren Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-ole **4d - p** umlagern. Auslöser dieser Umlagerung, die bei den in 2-Position unsubstituierten Derivaten unter den dort gewählten Bedingungen nicht auftritt, dürfte die Ausfällung des Produktes im stark alkalischen Medium sein (pH ≥ 14). Lediglich Verbindung **4c** liegt in der Lactam-Form vor, was vermutlich durch mehrfaches Umkristallisieren verursacht wird. Alle Substanzen dieses Typs wiesen einen für organische Verbindungen bemerkenswert hohen Schmelzpunkt auf (> 360 °C).

Mit Ausnahme der Substanz **4a** ist bislang keine der Substanzen dieses Typs in der Literatur beschrieben.

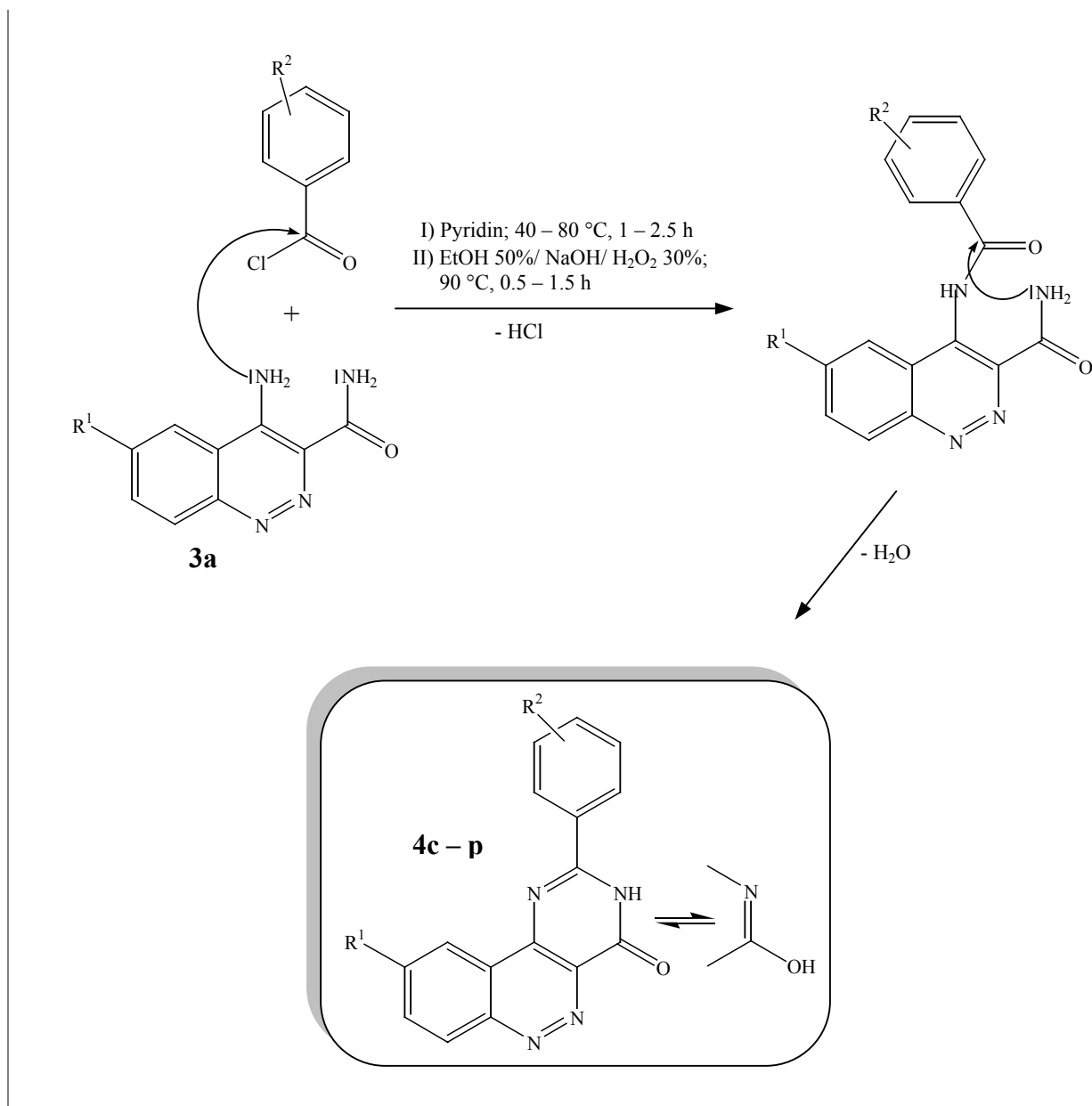


Abbildung 13: Synthese der in 2-Position substituierten Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-ole **4c - p**

Struktursicherung

¹H NMR-Spektroskopie:

Alle Substanzen dieses Typs **4** zeigen die charakteristischen Resonanzen der vier aromatischen Protonen der Cinnolin-Partialstruktur. Der Zuordnung der Wasserstoffkerne zu den entsprechenden ppm-Werten wird zugrundegelegt, dass das Proton in 10-Position dasjenige ist, dessen Signallage sich durch den Effekt der Cyclisierung am deutlichsten gegenüber dem entsprechenden 5-H der Verbindung **3a** verändert. Dies hat zur Folge, dass beim Verbindungstyp **4** das Proton in 10-Position das am weitesten tieffeldverschobene

Signal hervorruft. Gestützt wird diese These durch Betrachtung der Verbindung **4b**. Hier zeigt sich zwischen den Verschiebungen der Protonen in 7- und 10-Stellung nur eine Differenz von 0.01 ppm. Dies erscheint logisch, da durch den Effekt der ortho-Hexylsubstitution eine Verschiebung des Protons in 10-Stellung zu höherem Feld hervorgerufen wird und dadurch der Unterschied der Verschiebungen zwischen 7- und 10-H auf ein Minimum reduziert wird. Abb. 14 zeigt am Beispiel der Verbindung **4k** ein typisches ^1H NMR-Spektrum eines Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-ols mit para-substituiertem Phenylrest in 2-Position.

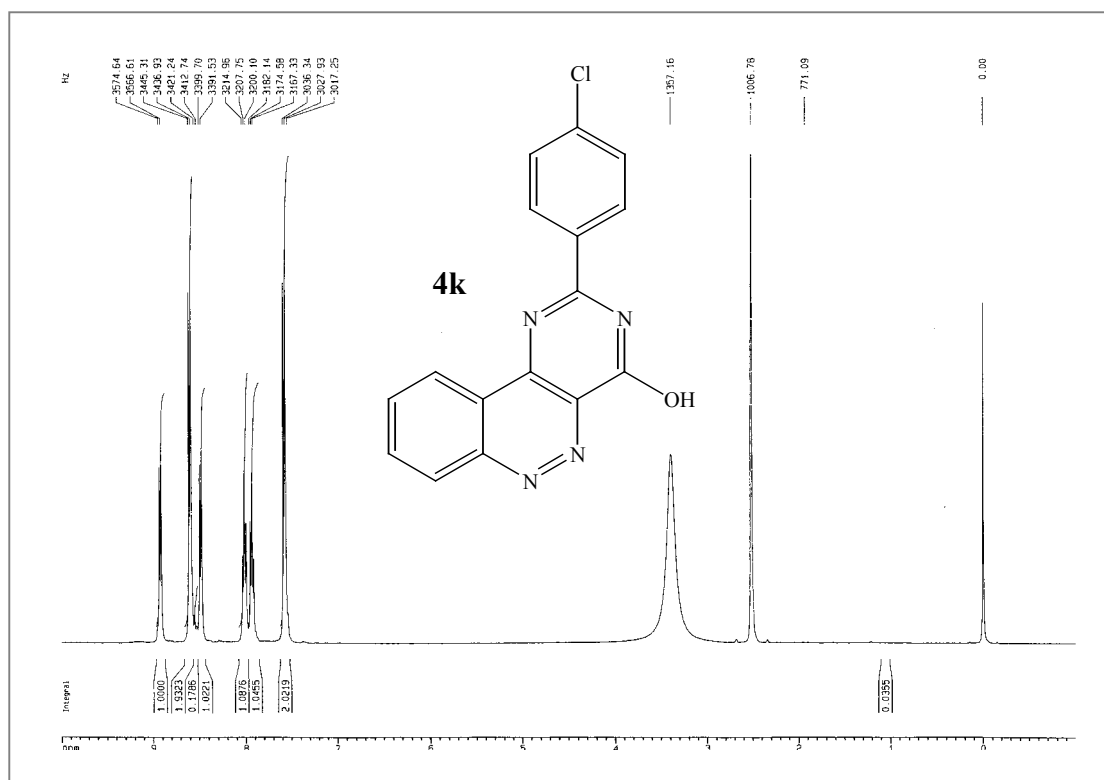


Abbildung 14: ^1H NMR-Spektrum der Verbindung **4k**

Die Zuordnung der Protonen der Cinnolin-Partialstruktur möchte ich am Beispiel der Verbindung **4k** anhand deren ^1H , ^1H -COSY-Spektrums näher erläutern (Abb. 15).

Geht man davon aus, dass das Proton an C-10 aufgrund der bereits genannten Faktoren beim tiefsten Feld in Resonanz tritt (8.92 ppm), so lassen sich die Signale der drei weiteren aromatischen Protonen leicht zuordnen. Es tritt eine vicinale Kopplung des 10-H mit dem Proton, dessen Doppeldublett bei 7.93 ppm erscheint, auf. Dieses Signal muss demzufolge von dem an C-9 befindlichen Proton verursacht werden. Die verbleibenden zwei Cinnolin-Protonen bei 8.49 ppm (Dublett) und 8.02 ppm (Doppeldublett) erklären ihre Positionen nun sowohl durch ihre Signalaufspaltung als auch durch ihr Kopplungsmuster. Das Signal bei 8.02

ppm, welches als Doppeldublett nur noch dem H-8 zugeordnet werden kann, zeigt im ^1H , ^1H -COSY-Spektrum auch tatsächlich vicinale Kopplungen mit den Protonen an C-9 und C-7. Letzteres koppelt mit keinem weiteren Proton und bestätigt somit seine Zuordnung.

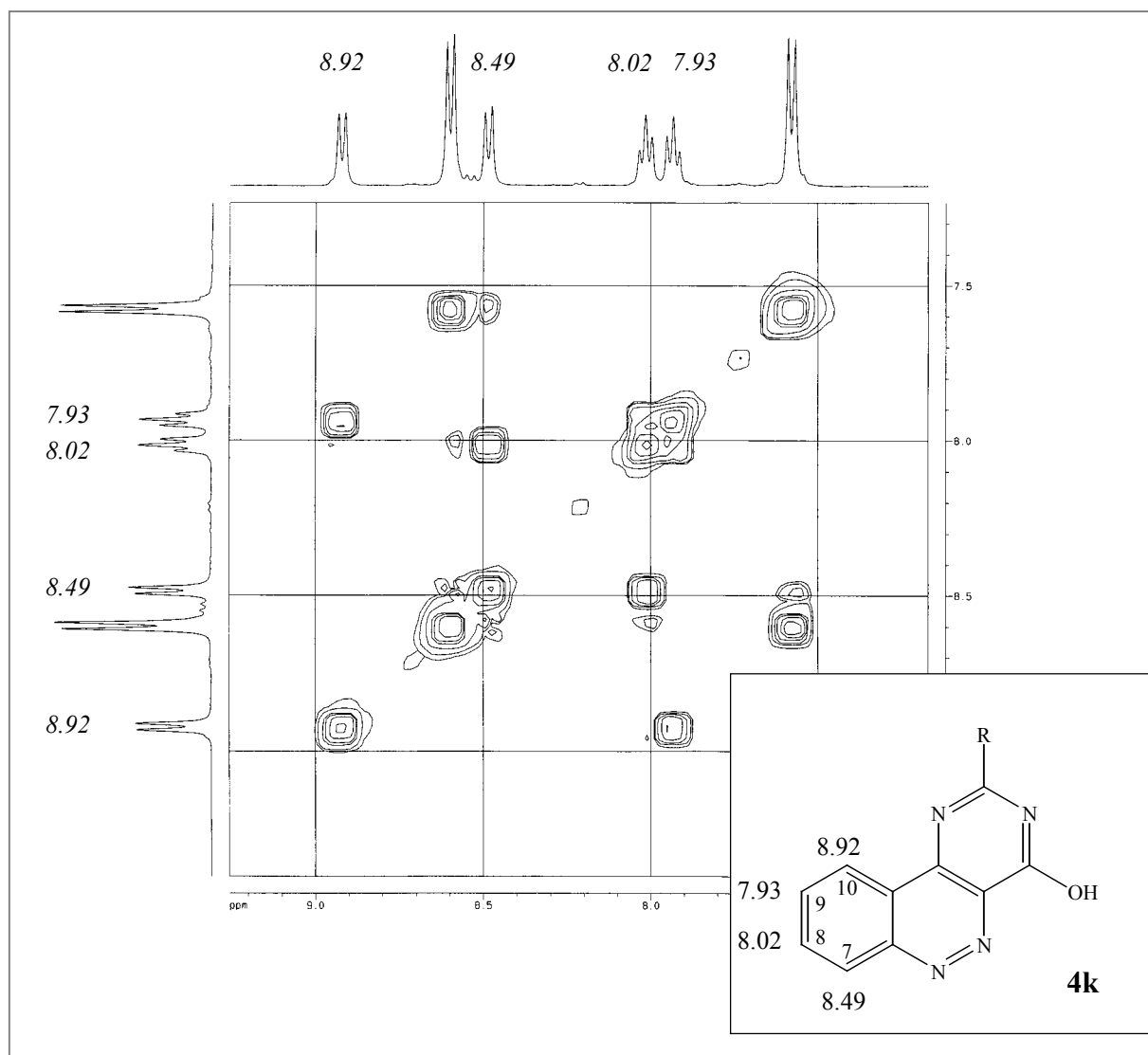


Abbildung 15: ^1H , ^1H -COSY-Spektrum der Verbindung **4k**

Diejenigen Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-ole, deren 2-Phenylrest eine para-Substitution aufweist, zeigen allesamt ein AA'XX'-Aufspaltungsmuster der jeweils chemisch äquivalenten Protonen in 2- und 6-Position sowie der 3- und 5-Position des Phenylrestes. Die Signale der Protonen in 2-, 6-Stellung befinden sich bei deutlich tieferem Feld als die Protonen in 3-, 5-Stellung (Δ ppm \approx 1.5). Hierfür verantwortlich ist der starke anisotrope Einfluß der beiden sp^2 -hybridisierten Stickstoffatome der Pyrimidin-Partialstruktur, mit denen die phenylischen

2-, 6-Protonen bei freier Drehbarkeit um die C-C-Bindung zwischen Pyrimidin- und Phenyl-Partialstruktur gleichmäßig in Wechselwirkung treten.

Tabelle 5: ^1H NMR-spektroskopische Daten der Verbindungen **4c - l**

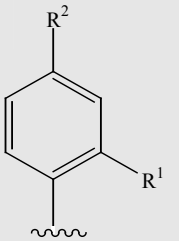
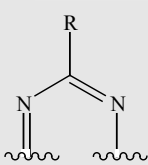
	R ¹	R ²	δ Ar-10-H (ppm)	δ Ar-7-H (ppm)	δ Ar-8-H (ppm)	δ Ar-9-H (ppm)	δ AA'XX' (ppm)
4c	H	H	8.90	8.56	7.94	7.85	-
4d	OCH ₃	H	8.69	8.44	7.95	7.83	-
4e	H	OCH ₃	8.88	8.40	7.94	7.85	8.54/ 7.03
4f	H	OC ₂ H ₅	8.90	8.42	7.96	7.88	8.54/ 7.02
4g	H	OC ₃ H ₇	8.88	8.40	7.94	7.86	8.52/ 7.02
4h	H	OC ₄ H ₉	8.88	8.40	7.94	7.86	8.52/ 7.02
4i	F	H	8.77	8.46	7.98	7.87	-
4j	H	F	8.91	8.44	7.97	7.89	8.64/ 7.31
4k	H	Cl	8.91	8.46	7.99	7.90	8.59/ 7.56
4l [*]	H	CN	8.94	8.45	7.99	7.90	8.64/ 7.99

Tabelle 6: ^1H NMR-spektroskopische Daten der Verbindungen **4m - p**

	R	δ Ar-9-H (ppm)	δ Ar-8-H (ppm)	δ Ar-7-H (ppm)	δ Ar-10-H (ppm)
4m	2-Furyl	7.86	7.95	8.41	8.79
4n	2-Thienyl	7.87	7.97	8.42	8.80
4p	Phenylvinyl	7.87	7.97	8.42	8.83

* Die Zuweisung der Verbindung **4l** zu den Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-olen ist nach IUPAC-Nomenklatur nicht korrekt und wird aus Gründen der Vereinfachung angewandt. Tatsächlich handelt es sich um ein Benzotrinitril.

Die Substanzen mit einem Fluorsubstituenten im Phenylrest weisen außer der $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Spin-Kopplung zusätzlich eine $^1\text{H}, ^{19}\text{F}$ -Kopplung auf und zeigen somit andere Aufspaltungsmuster als die nicht fluorierten Phenylsubstituenten.

Die phenylvinylierte Verbindung **4p** sowie alle daraus synthetisierten Derivate weisen eine für die vinyliche Doppelbindung typische $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Kopplungskonstante von etwa 15.9 Hz auf, welche dem literaturbekannten Wert entspricht. Hierbei zeigt sich, dass bei der Synthese von **4p** die (*E*)-Konfiguration der Ausgangsverbindung (*E*)-Zimtsäurechlorid erhalten bleibt. Bei Betrachtung der Karplus-Kurve wird deutlich, dass eine vicinale Kopplungskonstante von >14 Hz nur bei maximalem Torsionswinkel von 180° auftreten kann. Dieser liegt bei der (*E*)-Konfiguration vor; die entsprechende (*Z*)-Konfiguration bliebe mit einem Torsionswinkel von 0° und der daraus resultierende Kopplungskonstante von 12.3 Hz deutlich unter dem hier gemessenen Wert²⁹.

Die Tabellen 5 und 6 stellen die chemischen Verschiebungen der Protonen der Verbindungen **4c** – **p** vor. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird auch hier bei Multipletts der Signalmittelpunkt angegeben.

IR-Spektroskopie:

Die Infrarot-Spektren der Substanzen **4d** – **p** zeigen im Gegensatz zu **4a** - **c** keine Amidschwingungen. Hieraus läßt sich auf die bereits oben erwähnte Bildung der Lactim-Form anstelle des tautomeren Lactams schließen. Zudem finden sich im Bereich zwischen 3367 cm^{-1} und 3430 cm^{-1} die zumeist stark ausgeprägten Banden der O-H-Valenzschwingung.

Massenspektrometrie:

Die Verbindungen vom Typ **4** zeigen kein einheitliches Fragmentierungsmuster. Die relativen Intensitäten der Molpeaks liegen breit gestreut (1 – 100%). Fast alle Verbindungen weisen jedoch einen Peak bei $m/z = 44$ auf, der auf die Abspaltung von $\text{H}_2\text{N}=\text{C}=\text{O}^+$ hinweist.

Tabelle 7: Massenspektrometrische und IR-spektroskopische Daten des Verbindungstyps **4**

Verbindung	M ⁺ / % rel. Int.	v (OH)/ cm ⁻¹	Verbindung	M ⁺ / % rel. Int.	v (OH)/ cm ⁻¹
4c	10	-	4j	16	3401
4d	5	3430	4k	100	3403
4e	100	3389	4l	4	3371
4f	1	3369	4m	1	3401
4g	100	3395	4n	100	3389
4h	23	3367	4p	-	3416
4i	55	3400			

Die vinyliche Bindung der Verbindung **4p** neigt wahrscheinlich zur Polymerisation und verhindert dadurch die massenspektrometrische Analytik.

2.3.4 4-Chlorpyrimido[5,4-c]cinnoline (**5**)

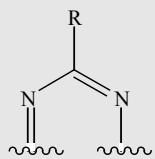
Darstellung

Als Edukte für die Synthese der 4-Chlorpyrimido[5,4-c]cinnoline dienten die Verbindungen **4a** – **p**. Durch Umsetzung mittels eines großen Überschusses an Phosphoroxychlorid, welches zumeist auch das Lösungsmittel darstellte, und unter Zusatz von N,N-Diethylanilin als Hilfsbase entstanden die Verbindungen **5a** – **p** in mittleren bis guten Ausbeuten (54 – 82%). Der Versuch, in Analogie hierzu auch 6-halogensubstituierte 4-Aminocinnolin-3-carboxamide darzustellen, schlug trotz vielfach variierten und verschärfter Reaktionsbedingungen, (Reaktionszeit, Zugabe von Phosphorpentachlorid), gänzlich fehl. Dies ist erstaunlich, da es sich bei der Chlorierung um eine nucleophile Substitution am Kern handelt, welcher durch den (-)-I-Effekt des Halogens in 6-Stellung dem nucleophilen Angriff gegenüber empfindlicher sein sollte.

¹H NMR-Spektroskopie:

Durch die Chlorierung am Kohlenstoff des Lactams/ Lactims verliert das System das letzte azide Proton, so dass im Magnetfeld nur noch die aromatische Protonen des anellierten Cinnolins sowie die der aromatischen bzw. vinylichen Protonen des in 2-Position

Tabelle 8: ¹H NMR-spektroskopische Daten der in 2-Position nicht oder Heteroaryl-substituierten Substanzen des Verbindungstyps **5**

	R	δ Ar-9-H (ppm)	δ Ar-8-H (ppm)	δ Ar-7-H (ppm)	δ Ar-10-H (ppm)
5a	H	8.28	8.36	8.92	9.05
5b*	H	-	8.21	8.82	8.83
5m	2-Furyl	8.22	8.31	8.82	9.02
5n	2-Thienyl	8.24	8.31	8.83	9.04
5p	Phenylvinyl	8.23	8.31	8.82	9.05

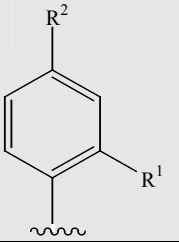
befindlichen Substituenten sichtbar werden. Durch den (-)-I-Effekt der Chlorsubstitution verschieben sich die Signallagen der Protonen der Cinnolinkomponente zu tieferem Feld, was sich erneut bei dem Wasserstoffkern an C-10 am deutlichsten zeigt (vgl. Kap. 2.3.3.2).

In den Tabellen 8 und 9 sind die charakteristischen spektroskopischen Daten der Verbindungen **5a – p** aufgeführt. Auch hier wird wieder bei Multipletts der Signalmittelpunkt statt des –bereiches angegeben.

Die Verbindungen sind mit Ausnahme von **5a** nicht literaturbekannt

* Hexylrest in Position 9

Tabelle 9: ¹H NMR-spektroskopische Daten der 2-phenylsubstituierten Substanzen des Verbindungstyps **5**

	R ¹	R ²	δ Ar-10-H (ppm)	δ Ar-7-H (ppm)	δ Ar-8-H (ppm)	δ Ar-9-H (ppm)	δ AA'XX' (ppm)
5c	H	H	9.20	8.87	8.33	8.26	-
5d	OCH ₃	H	9.05	8.88	8.33	8.25	-
5e	H	OCH ₃	9.13	8.81	8.29	8.23	8.60/ 7.16
5f	H	OC ₂ H ₅	9.17	8.83	8.31	8.24	8.64/ 7.18
5g	H	OC ₃ H ₇	9.19	8.84	8.31	8.24	8.65/ 7.20
5h	H	OC ₄ H ₉	9.19	8.84	8.32	8.24	8.65/ 7.20
5i	F	H	9.08	8.89	8.34	8.27	-
5j	H	F	9.17	8.85	8.32	8.25	8.73/ 7.49
5k	H	Cl	9.20	8.87	8.33	8.26	8.69/ 7.73
5l	H	CN	9.26	8.91	8.36	8.29	8.85/ 8.13

IR-Spektroskopie:

Die Verbindungen **5a** – **p** weisen nur wenige charakteristische IR-spektroskopische Strukturmerkmale auf. Sämtliche 2-(4-Alkoxyphenyl)-substituierten 4-Chlorpyrimido[5,4-c]cinnoline zeigen jedoch eine C-O-Valenzschwingung bei etwa 1250 cm⁻¹.

In Tabelle 10 sind die Frequenzen der C-O-Valenzschwingungen von **5e** – **h** denen ihrer jeweiligen Ausgangsverbindung vom Typ **4** gegenübergestellt. Hierbei zeigt sich bei **5e** – **h** eine durch die Chlorsubstitution hervorgerufene schwache Verschiebung der Wellenzahlen zu höherfrequenten Werten.

Tabelle 10: Gegenüberstellung IR-spektroskopischer Daten der Verbindungen **4d - h** und **5d - h**

Verbindung	ν Ar-O-C/ cm^{-1}	Verbindung	ν Ar-O-C/ cm^{-1}
4d	1247	5d	-
4e	1250	5e	1259
4f	1249	5f	1258
4g	1251	5g	1255
4h	1249	5h	1255

Massenspektrometrie:

Die Intensitäten der Molpeaks der Verbindungen **5a – n** liegen zwischen 48 und 100%. Substanz **5p** konnte nicht massenspektroskopisch erfasst werden; Grund hierfür ist wahrscheinlich die zur Polymerisierung neigende vinylische Bindung, die den Phenylsubstituenten mit der Pyrimidin-Partialstruktur verbindet.

2.4 Darstellung und Struktursicherung der Zielverbindungen

Die 4-Chlorpyrimido[5,4-c]cinnoline **5a – p** wurden mit einer primären oder sekundären Mono- oder Diaminkomponente in einer nucleophilen Substitutionsreaktion zu den gewünschten Verbindungen der Typen **6 – 20** umgesetzt, welche anschließend in den pharmakologischen Testmodellen auf ihre antiaggregatorische Potenz untersucht wurden. Die Aminkomponenten unterschieden sich u.a. in ihrer Basizität, in ihrer Hydrophilie und der damit einhergehenden Fähigkeit zur Wasserstoffbrückenbildung, sowie in der Kettenlänge und dem Volumen des Spacers, welcher nach der Umsetzung mit den Verbindungen **5a – p** die hydrophile Domäne vom lipophilen aromatischen Gerüst des Moleküls trennt.

Bei der Auswertung der ^1H NMR-spektroskopischen Analytik der Endstufen verzichte ich auf die Interpretation der Protonensignale der Position 7, 8, 9 und 10 des Heteroaromaten, da diese sich im Vergleich zu ihren Vorstufen bezüglich ihrer Lage zueinander nur unwesentlich verschieben. Die genauen Zahlenwerte der chemischen Verschiebungen sind im chemisch-experimentellen Teil dieser Arbeit einzusehen.

Keine der dargestellten Zielverbindungen ist literaturbekannt.

Soweit nichts Abweichendes angegeben ist, wurde als Lösungsmittel für die ^1H NMR-Spektroskopie $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ verwendet.

2.4.1 (Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)alkohole mit basischem oder neutralem Zentrum in der Seitenkette

2.4.1.1 2-[3-(Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl-amino)propylamino]ethanole (**6**)

Es wurden sieben Substanzen dieses Typs dargestellt. Die Aufreinigung der Rohausbeute gestaltete sich schwierig, da die Substanzen **6a – g** durch die hohe Lipophilie am benzoiden Teil des Ringsystems und die Hydrophilie am OH-terminalen Ende ambivalente polare Eigenschaften aufweisen. Die säulenchromatographische Trennung der Verbindungen von überschüssigem Amin gelang nicht, und so waren zumeist mehrere

Umkristallisationsversuche nötig, um die Verbindungen **6a** – **g** in der erforderlichen Reinheit zu gewinnen.

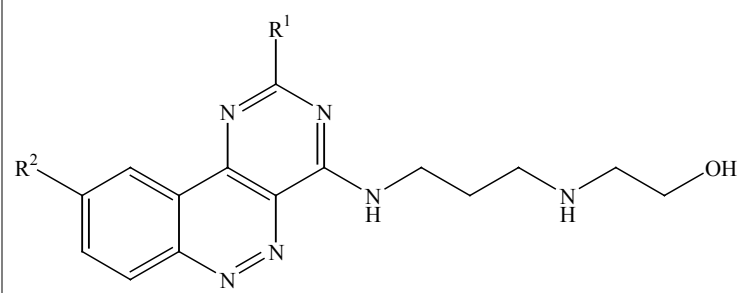


Tabelle 11: Verbindungstyp **6**

Verb.	R ¹	R ²
6a	H	C ₆ H ₁₃
6b	Phenyl	H
6c	4-Methoxyphenyl	H
6d	4-Ethoxyphenyl	H
6e	4-Propoxyphenyl	H
6f	4-Butoxyphenyl	H
6g	2-Furyl	H

Abbildung 16: Allgemeine Struktur des Verbindungstyps **6**

Tabelle 12: Spektroskopische Daten der Verbindungen **6a** – **g**

Verbindung	¹ H NMR		MS		IR
	δ Ar-NH (ppm)	δ Ar-NH- CH ₂ (ppm)	M ⁺ / % rel. Int.	M ⁺ - 99/ % rel. Int.	ν OH/ NH/ cm ⁻¹
6a	9.82	3.71	9	100	3337
6b	9.85	3.89	10	100	3412/ 3342
6c	9.75	3.86 – 3.85	14	9	3401/ 3345
6d	9.76	3.87 – 3.83	16	100	3399
6e	9.77	3.86 – 3.84	14	100	3403
6f	9.75	3.86 – 3.84	11	100	3400
6g	9.84	3.79	11	100	3342

¹H NMR-Spektroskopie:

Durch die Einführung der sekundären Aminfunktion in Position 4 des Ringsystems weisen alle Verbindungen dieses Typs ein mit D₂O austauschbares Signal bei ca. 9.80 ppm auf, welches dem Aminproton des an den Heteroaromaten gebundenen Stickstoffs zuzuordnen ist. Das Proton der Hydroxygruppe tritt bei 4.47 – 4.45 ppm in Resonanz und lässt sich mit D₂O komplett austauschen. Die der Hydroxygruppe benachbarte Methylengruppe zeigt sich bei **6a** als Triplet, bei allen anderen Verbindungen als Doppeltriplett bei 3.49 ppm. Die zum Ringsystem β-ständige CH₂-Gruppe wird bei 3.89 - 3.71 ppm detektiert und stellt stets das am weitesten tieffeldverschobene Signal der aliphatischen Seitenkette dar.

IR-Spektroskopie:

Die breiten Banden der OH- und NH-Funktionen überlagern sich zumeist, so dass eine genaue Zuweisung nicht möglich ist. Bei allen Verbindungen tritt für die O-H- und N-H-Valenzschwingungen eine Bande bei etwa 3400 – 3340 cm⁻¹ auf.

Massenspektrometrie:

Die Molpeaks der dargestellten Verbindungen liegen allesamt bei relativen Intensitäten zwischen 9 und 16%. Durch McLafferty-Umlagerung kommt es zur Bildung des Basispeaks mit der Masse M⁺ - 99. (Abb. 17)

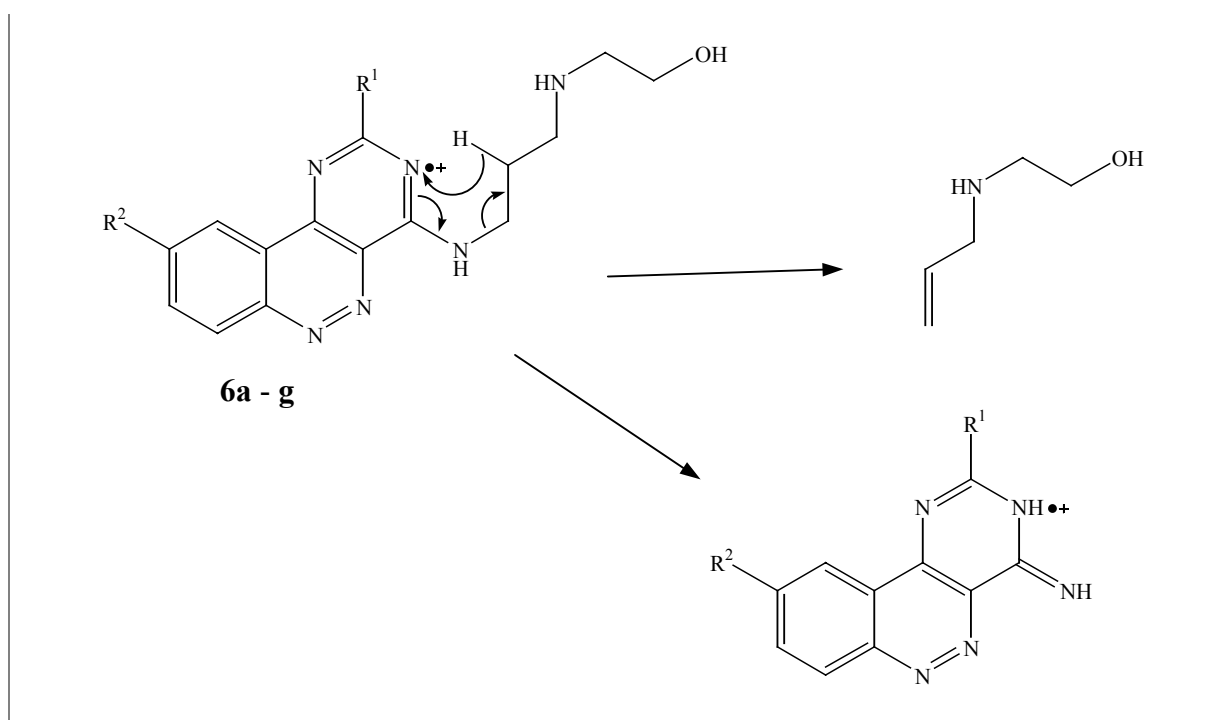


Abbildung 17: McLafferty-Umlagerung des Verbindungstyps **6**

2.4.1.2 2-(4-Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl-ethanole (7)

Bei den Verbindungen des Typs 7 wurde im Gegensatz zum Typ 6 in α -Stellung zum Aromaten ein Piperazinrest eingefügt, so dass die Seitenkette durch den Heterocyclus voluminöser und starrer wird und einen konstanter bleibenden Abstand zwischen lipophiler und hydrophiler Partialstruktur bewirkt. Basizität und Hydrophilie sind hierdurch etwas herabgesetzt, was die Isolierung und Aufreinigung der Substanzen erleichterte. Die terminale Hydroxygruppe steht weiterhin als wasserstoffbrückenbildende Domäne im Molekül zur Verfügung.

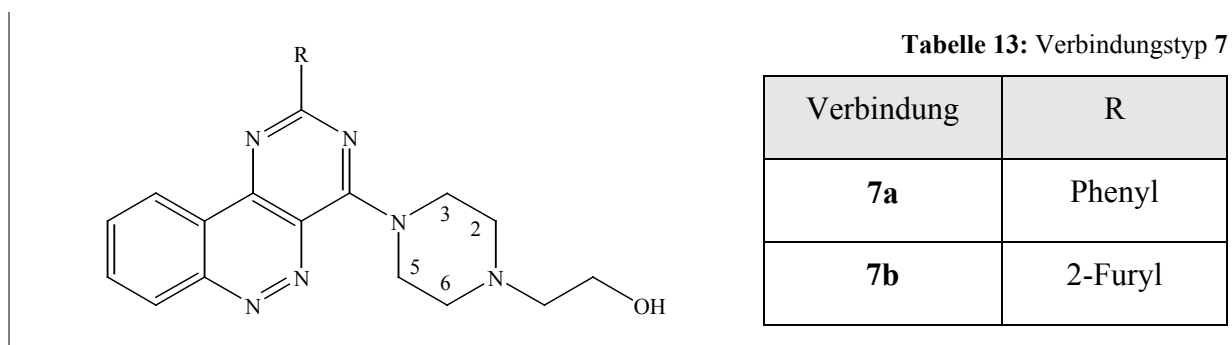
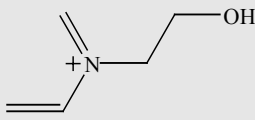


Abbildung 18: Allgemeine Struktur des Verbindungstyps 7

¹H NMR-Spektroskopie:

Die acht Protonen des Piperazinringes teilen sich in zwei breite Signale auf, wobei die vier dem aromatischen Ringsystem nächstehenden Protonen 3,5-H durch die stärkere Entschirmung bei tieferem Feld in Resonanz treten (4.66 - 4.60 ppm) als die verbleibenden,

Tabelle 14: ¹H NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten des Verbindungstyps 7

Verbindung	¹ H NMR		MS	
	δ Piperazin-3,5-H (ppm)	δ CH ₂ -OH (ppm)	M ⁺ / % rel. Int.	
7a	4.66	3.59	86	100
7b	4.60	3.59	32	100

zum Ringsystem β -ständigen (2,6-H; 2.74 - 2.72 ppm). Die Breite des Signals erklärt sich durch die temperaturabhängige Inversion des Piperazinringes. Bei Raumtemperatur ist die Geschwindigkeit der Ringinversion so hoch, dass im ^1H NMR-Spektrum die Kopplungen axialer und äquatorialer Protonen nicht mehr unterscheidbar sind, sondern in einem einzelnen, breiten Singulett überlappen. Das Signal der zur Hydroxygruppe benachbarten CH_2 -Gruppe erscheint als Doppeltriplett bei 3.59 ppm.

Massenspektrometrie:

Die relativen Intensitäten der Molpeaks liegen bei 86% und 32%. Das Hauptfragment beider Verbindungen ($m/z = 100$) wird durch Onium-Spaltung des Piperazinringes und anschließende Eliminierung eines Wasserstoffradikals erzeugt. Begünstigt wird die Bildung des Hauptfragmentes durch dessen Stabilisierung aufgrund der konjugierten Doppelbindungen.

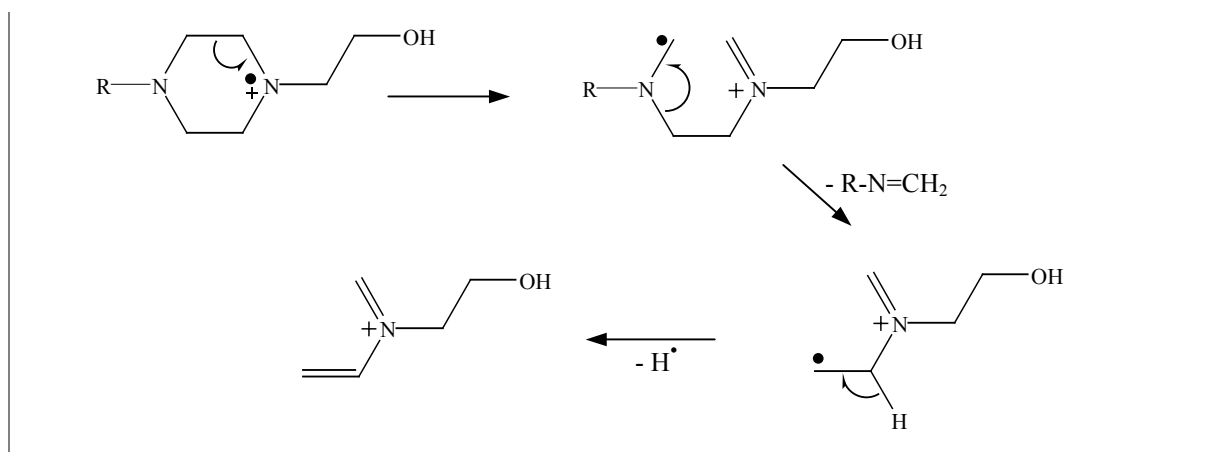
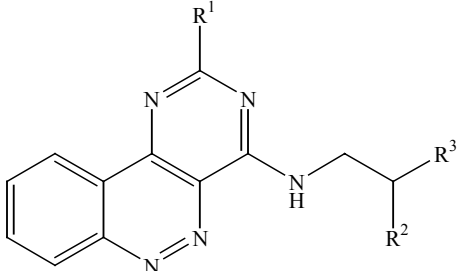


Abbildung 19: Onium-Spaltung des Verbindungstyps 7

2.4.1.3 Sonstige Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl-alkohole (8 – 11)

Es wurden weitere Strukturvariationen vorgenommen, bei denen die Basizität und Länge der Seitenkette verändert wurden. Durch unterschiedliche Substitution in 2-Stellung des Ringsystems wird zudem die lipophile Partialstruktur variiert.

Tabelle 15: Verbindungen **8 - 11**



Verbindung	R ¹	R ²	R ³
8	H	H	OH
9	H	H	OC ₂ H ₄ OH
10	Phenyl	H	NHC ₂ H ₄ OH
11	Phenyl	CH ₂ OH	OH

Abbildung 20: Allgemeine Struktur der Verbindungstypen **8 - 11****¹H NMR-Spektroskopie:**

Das Proton des durch die nucleophile Substitution am Aromaten entstandenen sekundären Amins tritt bei einer chemischen Verschiebung von 9.46 – 9.30 ppm auf. Weiterhin zeigen mit Ausnahme der Substanz **10** alle Verbindungen ein Signal für das mit D₂O austauschbare, terminale Hydroxylproton.

Tabelle 16: ¹H NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Verbindungen **8 - 11**

Verbindung	¹ H NMR		MS	
	δ Ar-NH (ppm)	δ OH (termin.) (ppm)	M ⁺ / % rel. Int. (m/z)	Onium Reaktion/ % rel. Int. (m/z)
8	9.46	4.89	43 (241)	100 (210)
9	9.54	4.61	31 (285)	100 (211)
10	9.52	-	2 (360)	100 (274)
11	9.30	4.77	32 (347)	100 (286)

Massenspektrometrie:

Die Molpeaks der Substanzen **8 – 11** weisen relative Intensitäten von 2 – 43% auf (Tab. 16). Die Basispeaks aller Verbindungen entstehen durch Onium-Spaltung. Hierbei wird die α,β-Bindung zum an den Aromaten gebundenen Stickstoff gespalten, und es entstehen Fragmente der allgemeinen Struktur:

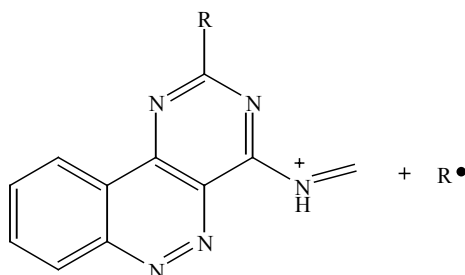


Abbildung 21: Fragmente der Onium-Reaktion der Verbindungen 8 - 11

2.4.2 (Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine

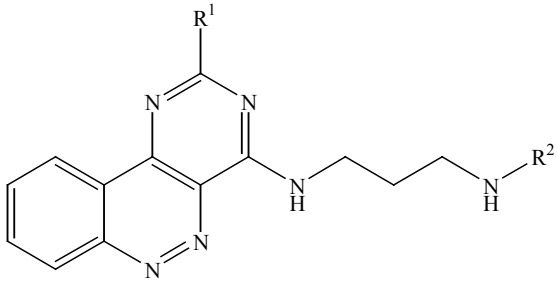
2.4.2.1 N-Alkyl-N'-(pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine (12)

Die Substanzen vom Typ **12** unterscheiden sich von den vorhergehenden durch das Fehlen einer Hydroxygruppe in der Seitenkette, wodurch die Fähigkeit zur Wasserstoffbrückenbildung stark herabgesetzt wird. Auch hier erleichterte die verringerte Amphiphilie die Isolierung der Substanzen. Die Kristallisation geschah meist jedoch nur sehr langsam, und überschüssige Aminkomponente musste durch Umkristallisation entfernt werden. Die pharmakologische Wirkung des Verbindungstyps **12** war *in vitro* die beste aller dargestellten Substanzklassen.

¹H NMR-Spektroskopie:

Die sieben Verbindungen dieses Typs weisen alle ein stark tieffeldverschobenes Signal bei 9.84 – 9.75 ppm auf, welches von dem Proton des aromatischen Amins verursacht wird. Die endständige Methylgruppe erscheint bei den N-Methylpropan-1,3-diaminen als Singulett bei etwa 2.30 ppm, bei den N-Propylpropan-1,3-diaminen als Triplett bei 0.86 ppm. Das tiefste von aliphatischen Protonen verursachte Signal geht auch hier von der zum aromatischen Amin α -ständigen Methylengruppe aus (Tab. 18).

Tabelle 17: Verbindungstyp 12



Verb.	R ¹	R ²
12a	Phenyl	CH ₃
12b	2-Furyl	CH ₃
12c	Phenyl	C ₃ H ₇
12d	4-Methoxyphenyl	C ₃ H ₇
12e	4-Propoxyphenyl	C ₃ H ₇
12f	2-Furyl	C ₃ H ₇
12g	2-Thienyl	C ₃ H ₇

Abbildung 22: Allgemeine Struktur des Verbindungstyps 12**Tabelle 18:** ¹H NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Verbindungen 12a - g

Verbindung	¹ H NMR		MS		
	δ Ar-NH (ppm)	δ Ar-NH- CH ₂ (ppm)	M ⁺ / % rel. Int.	A % rel. Int.	B % rel. Int.
12a	9.78	3.86	11	100	26
12b	9.75	3.79	13	100	39
12c	9.84	3.87	11	100	39
12d	9.76	3.87	14	100	30
12e	9.74	3.85	37	100	25
12f	9.81	3.80	7	100	75
12g	9.84	3.80	11	100	75

Massenspektrometrie:

Dem intensivststärksten Peak **A** aller sechs Substanzen liegt die gleiche Molekülspaltung nach McLafferty zugrunde. (Zum Mechanismus der Reaktion vgl. Kap. 2.4.1.) Die Molpeaks treten mit relativen Intensitäten von 7 – 37% auf. In allen Fällen konnte auch das kationische aliphatische Fragment **B** nach Anlagerung dreier Protonen mit hohen Intensitäten detektiert werden.

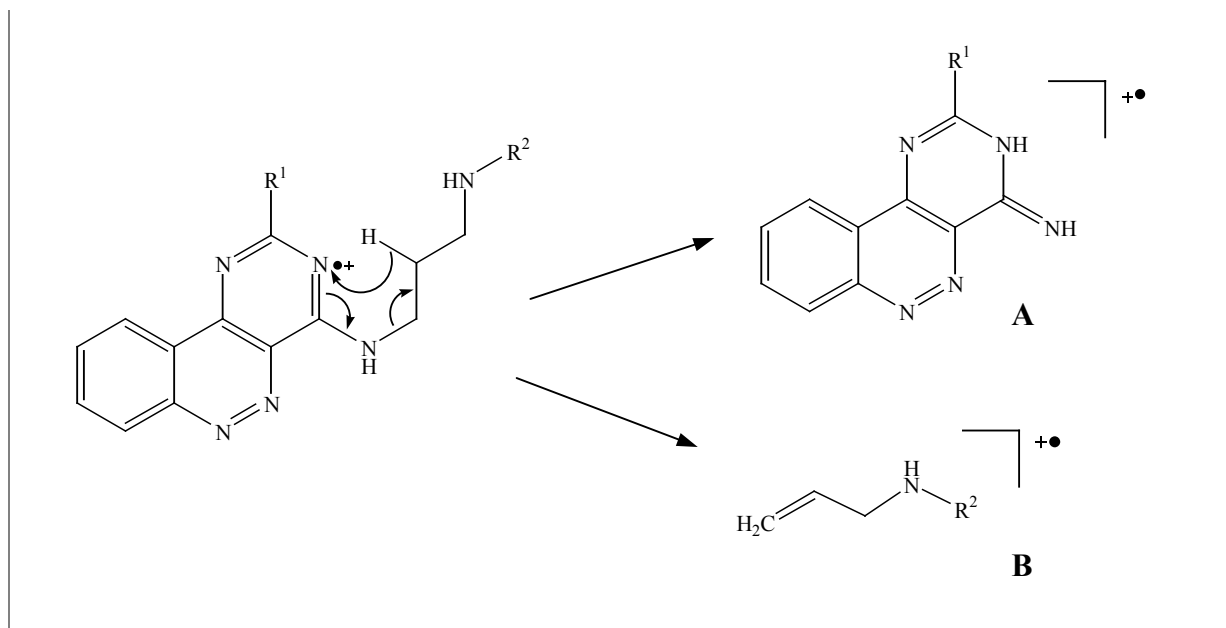


Abbildung 23: McLafferty-Umlagerung des Verbindungstyps **12**

Die charakteristischen massenspektrometrischen Daten der Verbindungen **12a – g** sind in Tab. 18 aufgeführt.

2.4.2.2 N-Cyclohexyl-N'-(pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine (**13**)

Da anhand der Verbindungen des Typs **12** festgestellt werden konnte, dass für die antiaggregatorische Potenz der dargestellten Pyrimido[5,4-c]cinnoline die terminale, wasserstoffbrückenbildende Hydroxygruppe der Seitenkette nicht benötigt wird, wurden an diesem Molekülteil weitere Strukturvariationen vorgenommen. Der Methyl- bzw. Propylrest der Seitenkette wurde durch einen lipophileren Cyclohexylrest ersetzt. Die Basizität der Substanzen bleibt dabei praktisch unverändert.

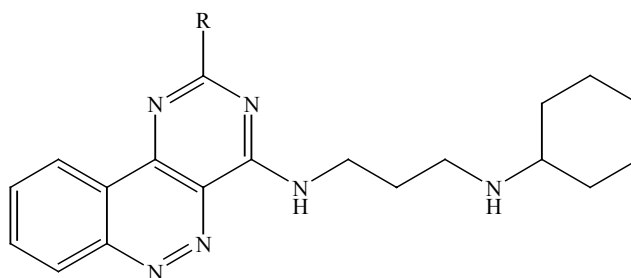


Abbildung 24: Allgemeine Struktur des Verbindungstyps **13**

Tabelle 19: Verbindungstyp **13**

Verbindung	R	Verbindung	R
13a	Phenyl	13f	4-Butoxyphenyl
13b	2-Methoxyphenyl	13g	4-Cyanophenyl*
13c	4-Methoxyphenyl	13h	2-Furyl
13d	4-Ethoxyphenyl	13i	2-Thienyl
13e	4-Propoxyphenyl	13j	Phenylvinyl

¹H NMR-Spektroskopie:

Wie auch bei der zuvor beschriebenen Substanzklasse **12** handelt es sich bei den Verbindungen **13a – j** um Propan-1,3-diamine, die am N¹ an die 4-Position eines Pyrimido[5,4-c]cinnolins gebunden sind.

Die Erwartung, dass die charakteristischen Signale der ¹H NMR-Analytik dieser Partialstruktur mit denen der vorhergehenden Gruppe übereinstimmen, bestätigte sich. Als weiteres substanztypisches Signal der Verbindungen vom Typ **13** kann man das Multiplett bei ca. 2.33 ppm betrachten, welches von dem einzelnen Proton am C-1 des Cyclohexylringes herrührt. Die weiteren zehn alicyclischen Protonen treten als Multipletts bei Verschiebungen von 1.92 – 0.89 ppm auf.

* Die Bezeichnung „4-Cyanophenyl“ als Substituent ist nach den Regeln der IUPAC-Nomenklatur nicht korrekt, da es sich bei der Cyanogruppe um die ranghöchste Funktion des Moleküls handelt und diese somit zum Suffix wird. Tatsächlich handelt es sich also um ein Benzonnitril. Aus Gründen der besseren Tabellierungsmöglichkeit verwende ich hier jedoch die inkorrekte Bezeichnung.

Tabelle 20: ^1H NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten des Verbindungstyps **13**

Verbindung	^1H NMR / (ppm)		MS / (% rel. Int.)	
	δ Ar-NH	δ Ar-NH-CH ₂	M ⁺	A
13a	9.93	3.88	6	100
13b	9.83	3.74	3	100
13c	9.82	3.87	9	100
13d	9.82	3.85	11	100
13e	9.81	3.85	8	100
13f	9.78	3.85	15	100
13g	10.04	3.88	7	25
13h	9.89	3.80	5	100
13i	9.91	3.80	7	100
13j	9.82	3.83	8	100

Massenspektrometrie:

Analog zu den Verbindungen **12a – g** werden die Basispeaks der Verbindungen **13a – j** durch McLafferty-Umlagerung gebildet (Fragment **A**, Abb. 23, S. 37). Mit Ausnahme der Verbindung **13g** trägt hierbei nach der Spaltung das größere, heterocyclische Fragment die Ladung; bei **13g** wird dagegen das Kation der abgespaltenen aliphatischen Seitenkette nach dem Verlust zweier Protonen ($M = 100$) als intensivitätsstärkstes Fragment detektiert.

2.4.2.3 N,N-Dialkyl-N'-(pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine (14)

Als weitere Strukturvariation wurden die Pyrimido[5,4-c]cinnoline in 4-Stellung durch ein Dialkylpropan-1,3-diamin substituiert, so dass am N³ der Seitenkette tertiäre Amine

resultieren. Diese Verbindungen vom Typ **14** zeigten in den in vitro-Tests durchweg gute antiaggregatorische Fähigkeiten.

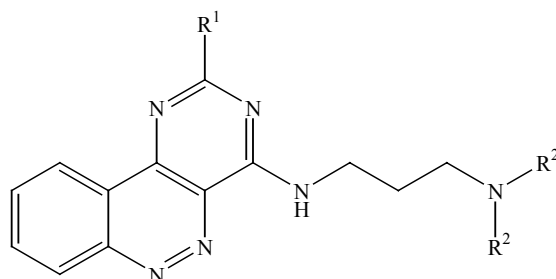


Abbildung 25: Allgemeine Struktur des Verbindungstyps **14**

Tabelle 21: Verbindungstyp **14**

Verb.	R ¹	R ²	Verb.	R ¹	R ²
14a	4-Methoxyphenyl	CH ₃	14h	2-Fluorphenyl	C ₂ H ₅
14b	2-Furyl	CH ₃	14i	4-Fluorphenyl	C ₂ H ₅
14c	Phenyl	C ₂ H ₅	14j	4-Chlorphenyl	C ₂ H ₅
14d	4-Methoxyphenyl	C ₂ H ₅	14k	4-Cyanophenyl*	C ₂ H ₅
14e	4-Ethoxyphenyl	C ₂ H ₅	14l	2-Furyl	C ₂ H ₅
14f	4-Propoxyphenyl	C ₂ H ₅	14m	2-Thienyl	C ₂ H ₅
14g	4-Butoxyphenyl	C ₂ H ₅	14n	Phenylvinyl	C ₂ H ₅

¹H NMR-Spektroskopie:

Wie bei den Substanzen vom Typ **12** und **13**, so handelt es sich auch bei dieser Substanzklasse um Propan-1,3-diamine, bei denen das Signal des Protons des heteroaromatischen Amins einen Indikator für die gelungene Synthese darstellt. Auch in diesem Fall liegen die Werte der chemischen Verschiebung vergleichsweise hoch (10.02 – 9.67 ppm). Substanz **14j** konnte wegen der schlechten Löslichkeit in DMSO nur in CF₃COOD aufgenommen werden und zeigt wegen des raschen Austauschprozesses des

* S. Fußnote S. 38

Protons kein entsprechendes Signal. Das Multiplett der Methylengruppe am N¹ liegt ebenfalls bei allen Verbindungen im erwarteten Bereich (3.86 – 3.77 ppm).

Abbildung 26 zeigt am Beispiel von **14d** ein typisches ¹H NMR-Spektrum ([D₆]DMSO) dieses Verbindungstyps.

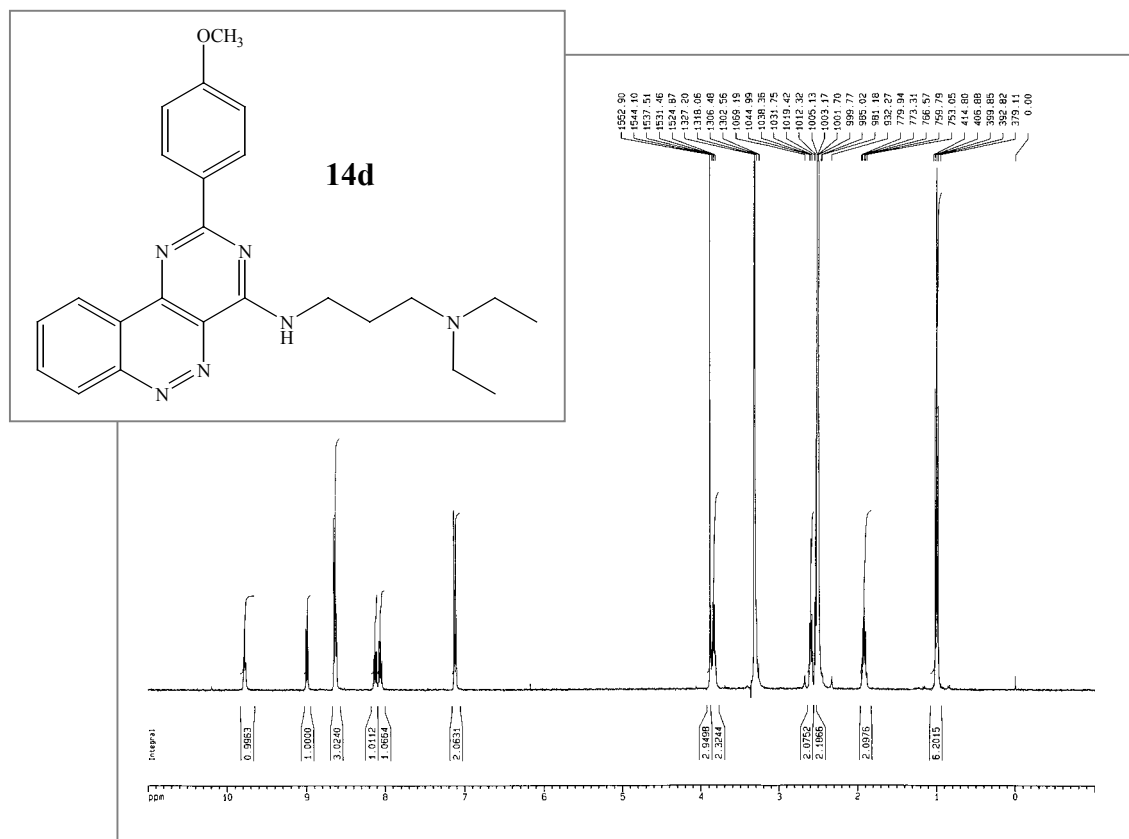


Abbildung 26: ¹H NMR-Spektrum der Verbindung **14d**

Das austauschbare Proton des aromatischen Amins zeigt sich als Triplet bei einer Verschiebung von 9.77 ppm. Diese starke Tieffeldverschiebung ist auf die entschirmenden Einflüsse des Stickstoffatoms und des Heteroaromaten zurückzuführen. Es folgen die Signale der ¹H-Kerne der Cinnolin-Partialstruktur (8.99 – 8.04 ppm), deren Zuordnung bereits am Beispiel der Vorstufe **4k** (Kap. 2.3.3.2, S. 21) erläutert wurde. Das Multiplett bei 8.65 – 8.61 resultiert aus einer Überlagerung der Signale des Protons an C-7 des Aromaten und der beiden Protonen in 2,6-Stellung des Methoxyphenyl-Substituenten. Die Protonen in 3,5-Position des Substituenten treten durch den (+)-M-Effekt der Methoxygruppe bei wesentlich höherem Feld in Resonanz. Zudem sind diese Protonen im Gegensatz zu den beiden benachbarten Wasserstoffkernen nicht dem Anisotropieeffekt der Stickstoffatome in 1- und 3-Position des Grundgerüsts ausgesetzt. Die Methoxygruppe bildet ein Singulett bei 3.88 ppm, gefolgt vom Multiplett der an die aromatische Aminkomponente gebundenen Methylengruppe bei 3.86 -

3.81 ppm. Die Signale der übrigen N-Methylenprotonen der Seitenkette liegen im Bereich um 2.60 ppm. Bei 1.88 ppm tritt die Methylengruppe in 2-Stellung des Propans in Resonanz, und die zwei endständigen Methylgruppen bilden, da sie chemisch äquivalent sind, ein einzelnes Triplett bei 1.00 ppm.

Tabelle 22: ^1H NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten des Verbindungstyps **14**

Verbindung	^1H NMR / (ppm)		MS / (% rel. Int.)	
	δ Ar-NH	δ Ar-NH-CH ₂	M ⁺	A
14a	9.67	3.83	3	100
14b	9.71	3.77	3	100
14c	9.87	3.85	11	100
14d	9.77	3.86	15	100
14e	9.79	3.84	18	100
14f	9.78	3.83	11	100
14g	9.78	3.83	11	100
14h	9.93	3.78	9	100
14i	9.89	3.84	9	100
14j *	-	4.42	7	100
14k	10.02	3.83	12	100
14l	9.85	3.78	13	100
14m	9.87	3.79	9	100
14n	9.79	3.81	10	100

* in CF₃COOD

Massenspektrometrie:

Auch bei den Verbindungen vom Typ **14** wird wie bei den vorhergehenden beiden Substanzgruppen das kationische Fragment einer McLafferty-Umlagerung als Basispeak registriert (Fragment **A**, Abb. 23, S. 37). Es findet stets eine Wanderung von drei Protonen statt.

IR-Spektroskopie:

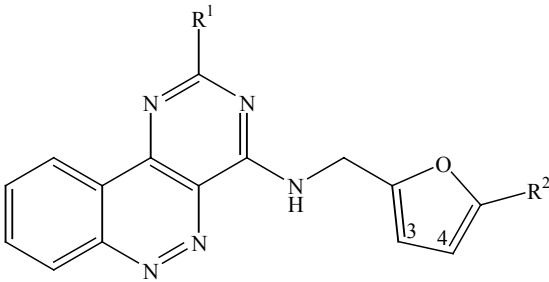
Mit Ausnahme der Verbindungen **14k, n** erscheint bei allen Substanzen dieses Typs eine NH-Bande bei Wellenlängen zwischen 3476 cm^{-1} und 3342 cm^{-1} . Das Spektrum der Substanz **14k** zeigt eine scharfe Nitrilbande bei 2227 cm^{-1} , welche von der Cyanogruppe in 4-Position des Phenylsubstituenten verursacht wird.

2.4.3 Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine mit basischem oder neutralem Heteroaromaten in der Seitenkette

2.4.3.1 (N-Furylmethyl)pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine (15)

In Anlehnung an die Struktur des Guanylatcyclase-Aktivators **YC-1** (Abb. 2, S. 3), der in 3-Stellung der zentralen Indazolstruktur einen 2-Hydroxymethylfurylrest aufweist, wurden 2-Furylmethyl- und 2-(5-Methyl)furylmethylsubstituenten in 4-Position des Pyrimido[5,4-c]cinnolin-Grundgerüsts eingefügt.

Tabelle 23: Verbindungstyp 15



Verbindung	R ¹	R ²
15a	H	H
15b	Phenyl	H
15c	2-Fluorphenyl	H
15d	4-Fluorphenyl	H
15e	4-Chlorphenyl	H
15f	2-Methoxyphenyl	CH ₃
15g	4-Fluorphenyl	CH ₃
15h	2-Furyl	CH ₃
15i	Phenylvinyl	CH ₃

Abbildung 27: Allgemeine Struktur des Verbindungstyps 15

Die resultierenden Verbindungen vom Typ 15 wiesen sehr schlechte Löslichkeiten auf, zeigten im in vitro-Testsystem bei längerer Inkubationszeit mit plättchenreichem Plasma zum Teil jedoch trotzdem gute gerinnungshemmende Eigenschaften.

¹H NMR-Spektroskopie:

Da die Methylengruppe der Furfuryl-Partialstruktur dieses Verbindungstyps von zwei Seiten dem entschirmenden Effekt eines Aromaten ausgesetzt ist, liegt die chemische Verschiebung ihres Signals bei noch tieferem Feld als die vergleichbaren Methylengruppen der zuvor besprochenen Verbindungen (s. Tab. 24).

Tabelle 24: ¹H NMR-, IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten des Verbindungstyps **15**

Verbindung	R ²	¹ H NMR / (ppm)		MS / (% rel. Int.)			IR
		δ Ar-NH- CH ₂	δ Furyl- 4-H	M ⁺	M ⁺ - R ² -CHO	Onium- Spaltung	ν NH/ cm ⁻¹
15a	H	4.88	6.42	89	100	23	3341
15b	H	5.01	6.43	76	100	-	3408
15c	H	4.94	6.41	65	100	27	3416
15d *	H	5.42	6.41	70	100	24	3314
15e *	H	5.42	6.46	61	85	100	3341
15f	CH ₃	4.96	6.06	50	100	50	3342
15g *	CH ₃	5.36	6.05	63	100	34	3340
15h	CH ₃	4.86	6.01	59	100	13	3260
15i	CH ₃	4.89	6.02	46	100	19	3403

Die Substanzen mit 4-Halogenphenyl-Partialstruktur konnten wegen ihrer schlechten Löslichkeit in anderen Lösungsmitteln nur in Trifluoressigsäure vermessen werden, weshalb die Signale der Methylenprotonen um noch etwa 0.40 – 0.50 ppm weiter tieffeldverschoben liegen. Die Protonen des Furfuryl- und Methylfurfuryl-Substituenten treten bei 7.65 – 6.01 ppm in Resonanz. Die Zuordnung der Signale der drei bzw. zwei Protonen des Furylrestes läßt sich treffen, indem man deren Veränderung von **15a** – **e** zu **15f** – **g** betrachtet. Aufgrund der benachbarten Sauerstofffunktion läßt sich das tiefste Signal des Furylrestes (7.63 – 7.59 ppm) der Verbindungen **15a** – **e** eindeutig dem Wasserstoffkern am Furan-C-5 zuordnen. Bestätigt wird dies durch das Fehlen des Signals in den Spektren der Verbindungen **15f** – **g**, da diese in 5-Position des Furanringes methylsubstituiert sind. Ebenfalls aufgrund der Methylsubstitution verschieben sich bei **15f** – **g** die Signale der Protonen in 3- und 4-Stellung des Furylrestes zu höherem Feld, wobei das Proton in 4-Stellung vom (+)-I-Effekt der benachbarten Methylgruppe stärker beeinflusst wird als das in 3-Stellung befindliche.

* in CF₃COOD

Das Signal des 5-H des Furylrestes der Verbindung **15a** zeigt trotz eines vicinalen Protons keine Aufspaltung, sondern erscheint als Singulett bei 7.59 ppm. Da Literaturangaben zufolge die Kopplungskonstante der beiden Protonen lediglich 1.8 Hz beträgt³⁰, überrascht dies nicht. Die Verbindungen **15b** – **e** können nicht zum Vergleich herangezogen werden, da hier die betroffenen Signale mit anderen überlappen und somit nicht näher analysierbar sind.

Massenspektrometrie:

Die Molekülpeaks der Verbindungen **15a** – **i** liegen bei relativen Intensitäten von 50 – 89%. Zudem lassen sich in allen Fällen Quasi-Molekülonen ($M^+ + 1$) mit Intensitäten im Bereich zwischen 14 und 21 % detektieren. Durch die Abspaltung eines Formaldehydradikals ($M^+ - 29$) bei den nicht methylierten Verbindungen bzw. eines Acetylradikals ($M^+ - 43$) bei den in 5-Position methylierten Furanringen bildet sich das energetisch günstige 2π -Elektronensystem des Cyclopropenyl-Kations³¹. Die Fragmente der Abspaltung des kompletten Furfurylsubstituenten durch Onium-Spaltung sind, mit Ausnahme von **15b**, ebenfalls erkennbar.

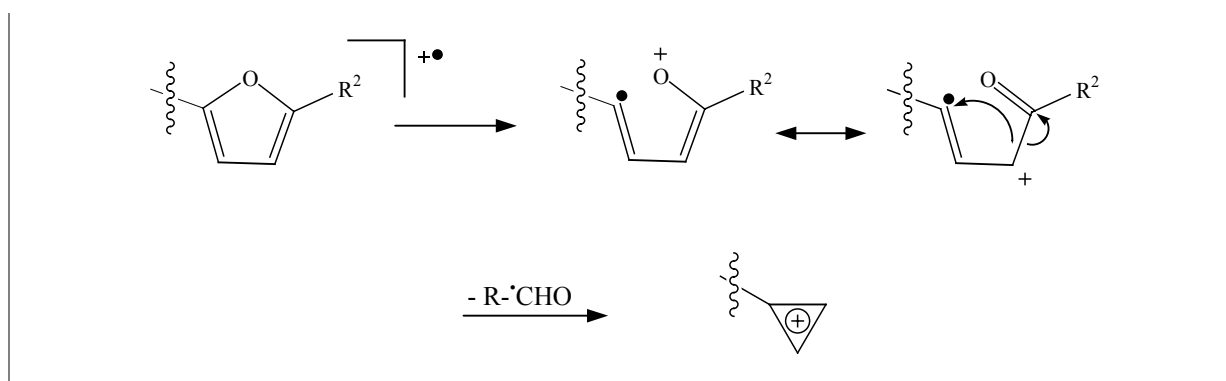


Abbildung 28: Abspaltung eines Formyl- bzw. Acetylradikals aus den Verbindungen des Typs **15** unter Bildung eines Cyclopropenyl-Kations

IR-Spektroskopie:

Die Verbindungen **15a** – **i** zeigen jeweils eine NH-Valenzschwingung zwischen 3416 cm^{-1} und 3260 cm^{-1} .

2.4.3.2 N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine (**16**)

Da sich im Rahmen des Arbeitskreises die Kombination eines elektronenreichen Heterocyclus, der über einen Spacer an einen stickstoffhaltigen Fünfring gebunden ist, als

antiaggregatorisch wirksam erwiesen hatte, wurde auch diese Strukturvariante getestet. Die Ergebnisse der pharmakologischen Tests blieben jedoch hinter den Erwartungen zurück, und so wurde von weiteren Strukturvariationen dieser Art abgesehen. Die Substanzen zeichnen sich durch starke Lipophilie aus, was die Isolierung erleichterte, sich im Testsystem jedoch durch mangelnde Löslichkeit selbst in DMSO als Nachteil erwies.

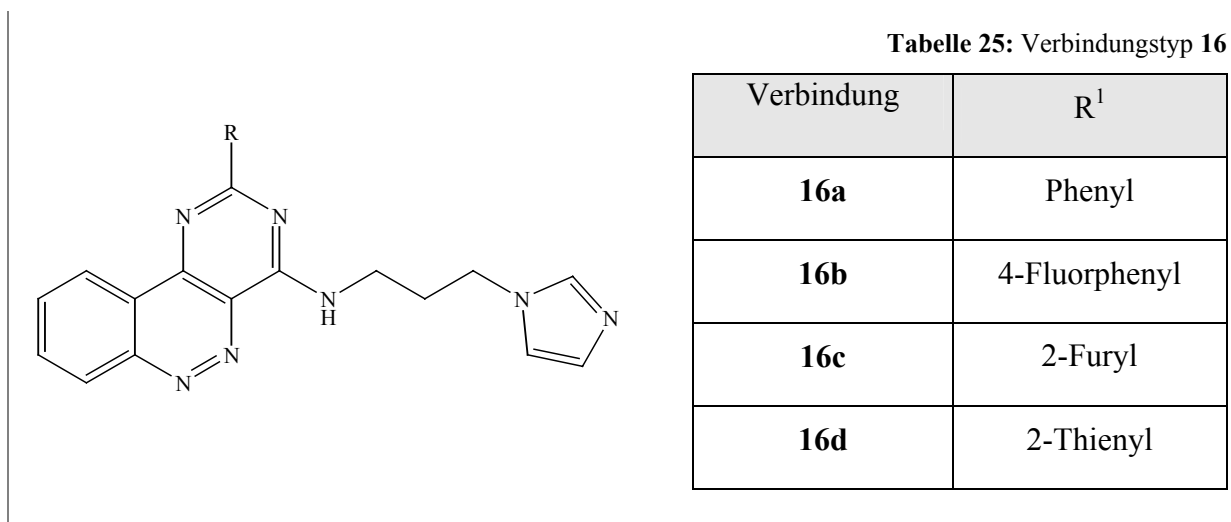


Abbildung 29: Allgemeine Struktur des Verbindungstyps 16

¹H NMR-Spektroskopie:

Das Auftreten des mit D₂O austauschbaren Triplets bei chemischen Verschiebungen von 9.79 - 9.71 ppm, welches durch das aminische Proton verursacht wird, ist auch hier ein Indiz für eine gelungene Aminierung der 4-Position des Pyrimido[5,4-c]cinnolins. Die resultierenden Endstufen **16a** – **d** weisen zudem charakteristischerweise die drei Signale der Imidazol-Protonen zwischen 7.71 und 6.91 ppm auf. Auffällig ist, dass bei **16a**, **b**, **d** alle drei Protonen des Imidazolringes als Singulets erscheinen, obwohl die Positionen 4 und 5 jeweils ein vicinales Proton aufweisen. Verbindung **16c** zeigt für diese Protonen jeweils ein Dublett, dessen Kopplungskonstanten jedoch bei relativ geringen Werten von 0.6 Hz (5-H) bzw 0.7 Hz (4-H) liegen. (Der literaturbekannte Wert diese Kopplung liegt bei 1.4 Hz.)

Massenspektrometrie:

Die Fragmentierungsreaktionen innerhalb dieser Substanzklasse finden weniger einheitlich statt als die der bisher besprochenen Verbindungstypen, und so möchte ich beispielhaft das Fragment der Onium-Spaltung, die zur Eliminierung eines 2-Imidazolylethyl-Radikals führt,

zur Struktursicherung der Substanzen anführen. Bei dieser Reaktion findet eine Protonenwanderung von einem (**16a, c, d**) bzw. zwei Protonen (**16b**) statt.

Tabelle 26 ^1H NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten des Verbindungen **16a - d**

Verbindung	^1H NMR / (ppm)				MS / (% rel. Int.)	
	δ Ar-NH	δ Imidazol-			$M^{+\bullet}$	Onium-Spaltung
		2-H	4-H	5-H		
16a	9.75	7.71	7.28	6.94	90	100
16b	9.79	7.72	7.28	6.96	100	19
16c	9.71	7.71	7.28	6.91	73	100
16d	9.74	7.70	7.26	6.91	68	53

2.4.4 Sonstige Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine mit basischem Heterocyclus in der Seitenkette

2.4.4.1 N-Morpholinoalkyl-pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine (17)

Die Verbindung des basischen Heterocyclus über einen Alkylspacer mit einem Morpholinsubstituenten, der sowohl basische Eigenschaften als auch die Fähigkeit zur Wasserstoffbrückenbildung über das Sauerstoffatom besitzt, wurde ebenfalls auf gerinnungshemmende Eigenschaften untersucht. Diese fielen jedoch im Vergleich mit den strukturell ähnlichen, ringoffenen Substanzen des Typs **6** schwächer aus.

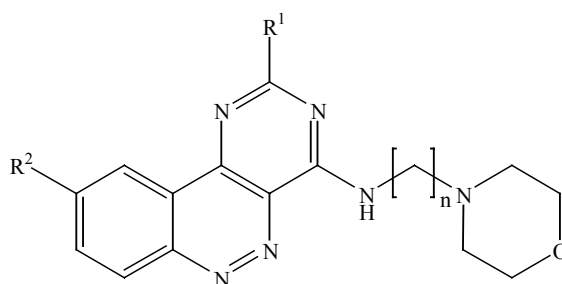


Abbildung 30: Allgemeine Struktur des Verbindungstyps **17**

Tabelle 27: Verbindungstyp **17**

Verb.	R ¹	R ²	n	Verb.	R ¹	R ²	n
17a	H	H	2	17f	4-Methoxyphenyl	H	3
17b	H	C ₆ H ₁₃	2	17g	2-Fluorphenyl	H	3
17c	Phenyl	H	2	17h	4-Fluorphenyl	H	3
17d	H	H	3	17i	4-Chlorphenyl	H	3
17e	H	C ₆ H ₁₃	3	17j	Phenylvinyl	H	3

¹H NMR-Spektroskopie:

Wie bereits bei anderen Substanzklassen erwähnt, deutet das stark tieffeldverschobene, austauschbare Triplet bei 9.94 – 9.43 ppm auf die gelungene Darstellung des sekundären Amins hin. Auch das Signal der am sekundären Amin befindlichen Methylengruppe zeigt sich wie gewohnt bei 3.89 - 3.73 ppm. Charakteristisch für die Substanzen **17a – j** sind die beiden Signale der Morpholin-Protonen, welche bei 2.52 – 2.30 sowie bei 3.65 – 3.56 ppm auftreten und jeweils die Intensität von vier Protonen aufweisen. Hierbei sind die vier äquivalenten Protonen der beiden der Sauerstofffunktion benachbarten Methylengruppen für das tiefere Signal verantwortlich und treten entweder als Triplet oder als Multiplett auf, während die im höheren Feld liegenden vier Protonen am C-2 und C-6 als Multiplett oder breites Singulett erscheinen.

Bei den in Tab. 28 dargestellten chemischen Verschiebungen werden zur Vereinfachung bei Multipletts lediglich die Signalmittelpunkte angegeben.

Tabelle 28: ^1H NMR-, IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten des Verbindungstyps **17**

Verbindung	^1H NMR / (ppm)		MS / (% rel. Int.)		IR
	δ Morpholin- 2,6-H	δ Morpholin- 3,5-H	Onium- Spaltung	McLafferty- Uml.	ν NH/ cm^{-1}
17a	2.35	3.58	100	30	3430
17b	2.51*	3.59	100	51	3436
17c	2.58	3.58	100	49	3399
17d	2.43	3.63	64	100	3409
17e	2.41	3.63	59	100	3407
17f	2.43	3.64	61	100	3432
17g	2.41	3.61	48	100	3432
17h	2.43	3.64	55	100	3401
17i	2.42	3.64	57	100	3432
17j	2.43	3.64	51	100	3410

Massenspektrometrie:

Die relativen Intensitäten der Molekülpeaks liegen im uneinheitlichen Bereich von 0 – 46%. Mit hoher Intensität dagegen konnte bei allen Verbindungen das Fragment der Onium-Spaltung am Stickstoff des Morpholinringes detektiert werden. Bei den Morpholinoethylverbindungen mit der ethylischen Seitenkette stellt dieses Fragment den Basispeak dar. Bei den homologen Propylderivaten findet man dagegen nur relative Intensitäten von 48 - 64%. Die Morpholinopropylverbindungen bilden ihre Basispeaks durch McLafferty-Umlagerung. Diese ist auch bei den Ethyl-Verbindungen mit 30 – 51% relativer Intensität als Nebenprodukt nachweisbar. Abb. 31 zeigt am Beispiel einer Ethyl-Verbindung schematisch die beiden Spaltungsmöglichkeiten. Bei beiden Reaktionstypen geht, wie anhand des Massenspektrums erkennbar, die Ladung überwiegend auf die kleineren Fragmente über.

* im DMSO-Peak

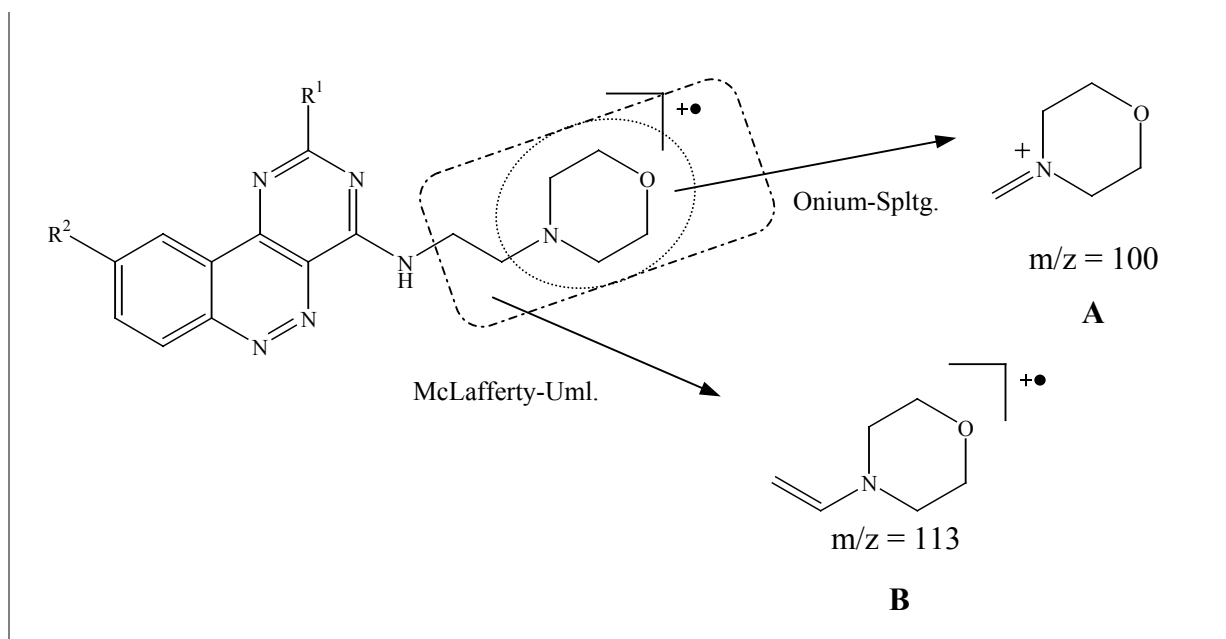


Abbildung 31: McLafferty-Umlagerung und Onium-Spaltung des Verbindungstyps 17

IR-Spektroskopie:

Alle Verbindungen des Typs 17 zeigen eine Bande für die NH-Valenzschwingung, die z.T. jedoch sehr schwach ausgeprägt ist.

2.4.4.2 4-(Heteroaryl)piperazino)-pyrimido[5,4-c]cinnoline (18)

Bei den Verbindungen des Typs 18 wurde eine lipophile, basische Seitenkette eingefügt.

Tabelle 29: Verbindungstyp 18

Verbindung	R^1	X
18a	Phenyl	CH
18b	4-Methoxyphenyl	CH
18c	Phenyl	N
18d	2-Fluorphenyl	N

Abbildung 32: Allgemeine Struktur des Verbindungstyps 18

¹H NMR-Spektroskopie:

Als tertiäre Amine besitzen die Verbindungen **18a** – **d** im Gegensatz zu den meisten zuvor besprochenen Verbindungstypen kein Aminproton. Die Signale der acht Piperazinprotonen, die als zwei Peaks mit einer jeweiligen Intensität von 4 Protonen auftreten, sind durch den Einfluß des zweiten Aromaten gegenüber den vergleichbaren Protonen der Verbindungen **7a**, **b** (Kap. 2.4.1.2) zu tieferem Feld verschoben. Die Protonen am C-2,6 des Piperazinringes sind um etwa 0.15 ppm verschoben, während die anderen beiden, zum Pyridin- bzw. Pyrimidinsubstituenten β -ständigen Methylengruppen des Ringes hierdurch wesentlich stärker beeinflusst werden und bei Werten von 4.09 – 3.86 ppm in Resonanz treten. Ein Pyrimidinsubstituent führt hierbei zu stärkerem Tieffeld-shift als ein Pyridinrest, da durch das zweite Stickstoffatom im Heterocyclus ein weiterer anisotroper Bereich mit den Piperazinprotonen in Wechselwirkung tritt. Die Piperazin-2,6-Protonen zeigen als Aufspaltungsmuster allesamt Triplets, während die Wasserstoffkerne in 3- und 5-Position als breite Singulets auftreten. Wahrscheinlich führt die Wechselwirkung der Protonen in 2,6-Stellung mit dem Anisotropiebereich des Stickstoffatoms in Position 5 des Pyrimido[5,4-c]cinnolins zu einer Verlangsamung der Inversion und dadurch zu einer deutlicheren Aufspaltung des Signals. (In Tab. 30 wird wieder statt des Signalbereiches nur der Signalmittelpunkt der breiten Singulets angegeben.)

Tabelle 30: ¹H NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten des Verbindungstyps **18**

Verbindung	¹ H NMR / (ppm)		MS / (% rel. Int.)	
	δ Piperazin-2,6-H	δ Piperazin-3,5-H	A	B
18a	4.80	3.87	55	49
18b	4.75	3.86	58	48
18c	4.76	4.09	68	42
18d	4.73	4.07	42	47

Die vier Protonen des Pyridinsubstituenten der Verbindungen **18a**, **b** treten bei Werten zwischen 8.19 und 6.70 ppm in Resonanz. Substanz **18b** zeigt für das Proton an C-5 eine Aufspaltung als Dublett vom Doppeldublett mit Kopplungskonstanten von 7.8/ 7.8/ 1.9 Hz, welche fast exakt den theoretischen Werten des Pyridins von 7.6/ 7.6/ 1.9 Hz entsprechen³².

Der Pyrimidinsubstituent der Substanzen **18c**, **d**, welcher ein Proton weniger als der Pyridinring aufweist, zeigt bei 8.45 ppm ein gemeinsames, stark tieffeldverschobenes Dublett für die Wasserstoffkerne am C-4 und C-6. Die entsprechenden Protonen des Pyridinrestes treten bei 8.17 (3-H) und 7.60 (5-H) ppm, also deutlich weiter im hohen Feld, in Resonanz. Das Pyrimidin-Proton in para-Position zur Verknüpfungsstelle mit dem Piperazinring weist mit $\Delta = 0.01$ ppm dagegen keine signifikante Verschiebung gegenüber dem entsprechenden Proton des Pyridinringes auf.

Massenspektrometrie:

Der Basispeak der Verbindungen **18a** – **d** ist jeweils der Molpeak. In allen Fällen bildet sich auch ein Quasi-Molekülpeak ($M^+ + 1$) mit Intensitäten zwischen 27 und 33% aus. Weitere charakteristische Fragmente entstehen durch die Onium-Spaltung des Piperazinringes, welche durch die Ionisierung an einem der beiden Piperazin-Stickstoffatome ausgelöst wird. Beide Fragmente **A** und **B** können detektiert werden.

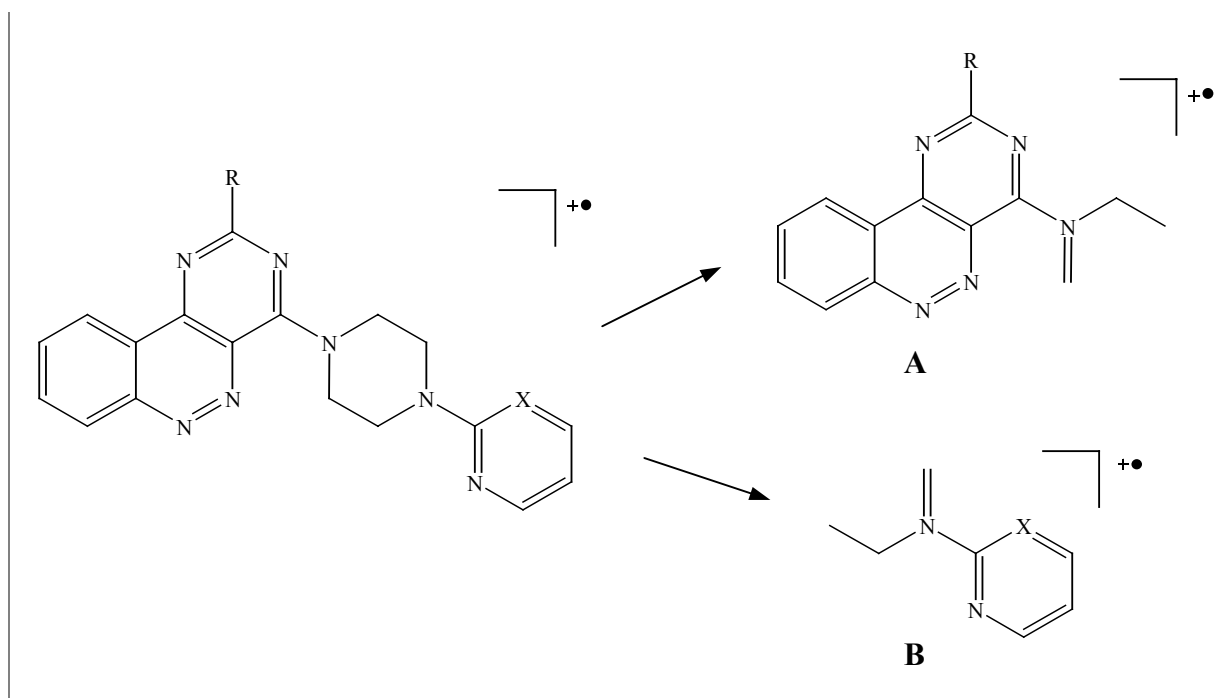


Abbildung 33: Onium-Reaktion des Verbindungstyps **18**

2.4.5 Sonstige in 4-Stellung substituierte Pyrimido[5,4-c]cinnoline

(19, 20)

Die Verbindungen **19** und **20** wurden exemplarisch synthetisiert.

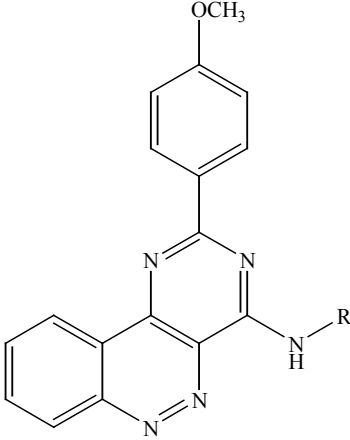
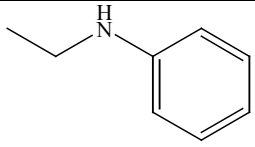
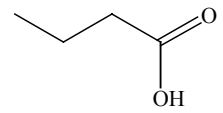
Verbindung **19** wurde in Analogie zu den *in vitro* gut antiaggregatorisch wirkenden Verbindungen des Typs **13** dargestellt, um zu überprüfen, ob der Austausch des Cyclohexylrestes durch einen planaren, aromatischen Phenylsubstituenten zu einer Wirkungsverbesserung führt.

Mit Verbindung **20** sollte überprüft werden, ob die Einführung einer Säurefunktion in die Seitenkette zu einer Veränderung der antiaggregatorischen Potenz *in vitro* führt. Da diese hierdurch jedoch auf im Born-Test nicht mehr messbare Werte abfiel, wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

¹H NMR-Spektroskopie:

Die ¹H NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den bei Betrachtung vorhergehender Substanzklassen zu erwartenden Werten. Das Auftreten des aziden NH-Protons bei 9.64 bzw. 9.61 ppm deutet in beiden Fällen auf die gelungene Synthese hin. Charakteristisch für Substanz **20** ist zudem das austauschbare, sehr weit tieffeldverschobene Proton der Carbonsäurefunktion bei 12.10 ppm.

Tabelle 31: ¹H NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Verbindungen **19**, **20**

	Verb.	R	¹ H NMR/ (ppm)		M ⁺ / (% rel. Int.)
			δ Ar-NH	δ Ar-NH- CH ₂	
19		9.64	3.99	5	
20		9.61	3.83	100	

Massenspektrometrie:

Bei beiden Substanzen lässt sich der Molpeak detektieren, der bei Verbindung **20** zugleich den Basispeak darstellt. Der Basispeak der Verbindung **19** ($m/z = 304$) wird analog den Verbindungstypen **12** und **13** durch McLafferty-Umlagerung gebildet (Fragment **A**, Abb. 23, S. 37).