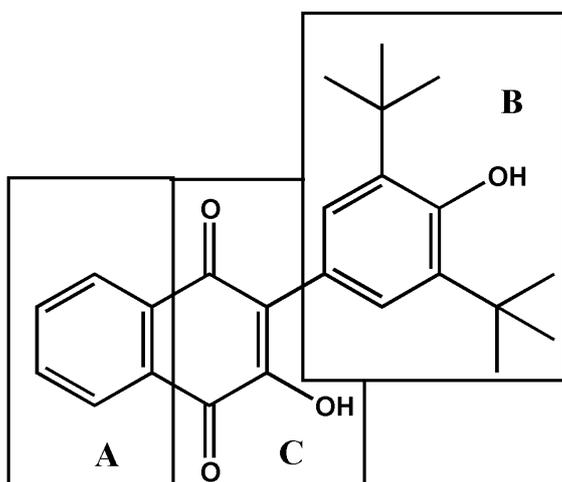


## 2 Zielsetzung

Mit der Synthese des 2-Aryl-3-hydroxy-1,4-naphthochinons **1** gelang Wurm [139] die Entwicklung eines im niedrigmolekularen Bereich aktiven 5-LO Inhibitors. Dieser wurde zur Leitstruktur für weitere Variationen und zur Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehungen durch Schwandt [146]. Zur besseren Strukturierung wurde das Molekül, analog der Einteilung von Bioflavonoiden, in die Segmente A, B und C gegliedert.



**Abb. 2.1:** Modellverbindung **1**.

Wurm führte zunächst Strukturvariationen im Segment C durch. Hierzu wurde die 3-OH-Gruppe gegen Cl-, Br-, OMe-, und SEt-Substituenten ausgetauscht.

In der Anschlussarbeit von Schwandt [146] wurden dann, unter Beibehaltung des Substituentenmusters im Segment C, die Segmente A und B modifiziert:

Der benzoide Molekülteil (A) wurde mono- und dimethyliert, der 3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenylsubstituent (B) wurde mono- und didebutyliert. Dabei zeigte sich, dass durch die Methylierung im Bereich A die 5-LO-Inhibition gegenüber **1** verstärkt wird, während die Debutylierung zu einer Schwächung derselben führt. In beiden Fällen resultierten Verbindungen mit verminderter antioxidativer Aktivität.

In der vorliegenden Dissertation wurden nun drei Ziele angestrebt:

- (1) Strukturvariationen in allen drei Segmenten (A, B und C), um eine Verschiebung der 5-LO-Aktivität<sup>1)</sup> in den submikromolekularen Bereich zu erreichen.
- (2) Erweiterung der Untersuchungen innerhalb der Arachidonsäurekaskade um die 12-LO-Aktivität im Rahmen der geplanten Struktur-Wirkungs-Analyse, da die Überexprimierung dieses Enzyms große Bedeutung bei entzündlich proliferativen Hauterkrankungen sowie für die Tumorproliferation und –metastasierung besitzt.
- (3) Einbeziehung der COX-1 in das Untersuchungsprogramm, um erstmals in diesem Projekt auch Struktur-Selektivitäts-Untersuchungen durchführen zu können.

Die für die Ziele 2 und 3 erforderliche Ausweitung der biochemischen Methoden war eine weitere wesentliche Aufgabenstellung dieser Arbeit.

Zum Erreichen der aufgeführten Untersuchungsziele wurde die Synthese folgender Derivate von **1** geplant:

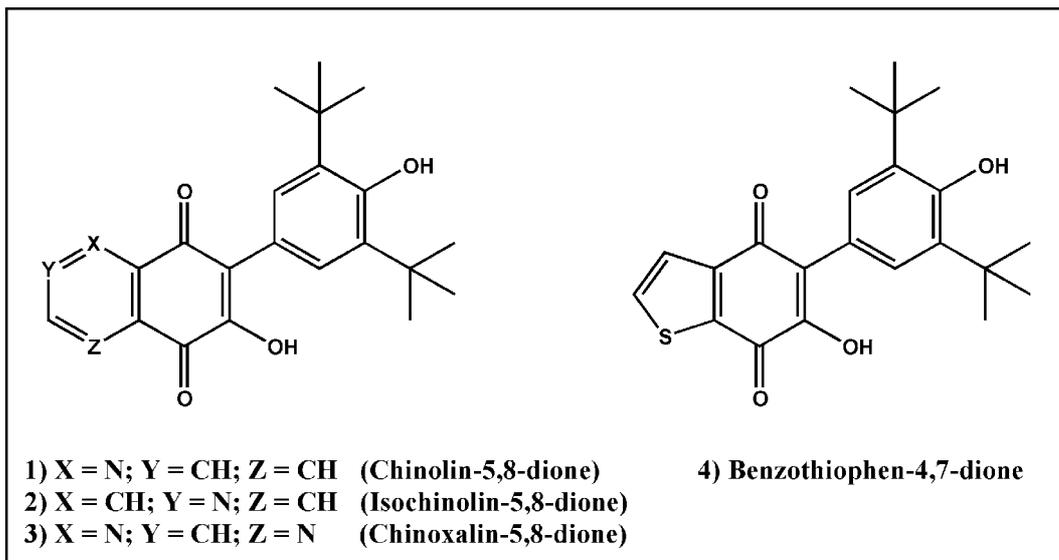
### Segment A:

Da die von Schwandt durchgeführten Methylierungen in diesem Bereich zu einer deutlichen Verstärkung der 5-LO-Aktivität führten, sollte nun durch Einfügen von Heteroatomen (N, S) den Substanzen veränderte Eigenschaften für mögliche Enzym-Substrat-Wechselwirkungen (Dipol-Dipol-WW, Wasserstoffbrückenbindungen, etc.) verliehen werden. Diese sollten dann in die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen mit einbezogen werden.

Zur Synthese dieser Zielverbindungen wurden folgende Heterozyklen in das 2-Arylnaphthochinonsystem integriert (**Abb. 2.2**):

---

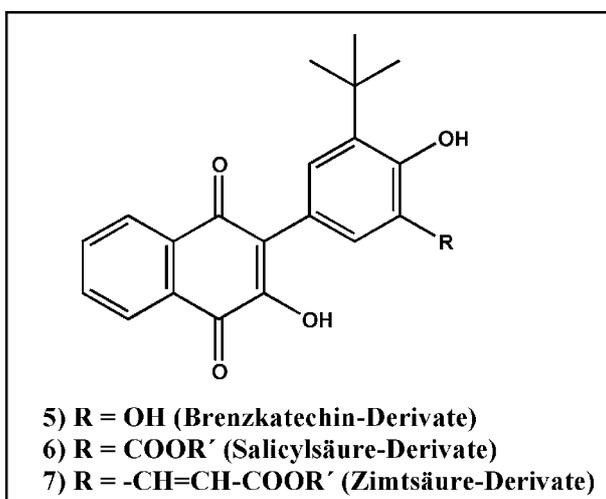
<sup>1)</sup> Der Begriff Aktivität wird im folgenden synonym zu Hemmaktivität verwendet.



**Abb. 2.2:** Variationen in Segment A.

### Segment B:

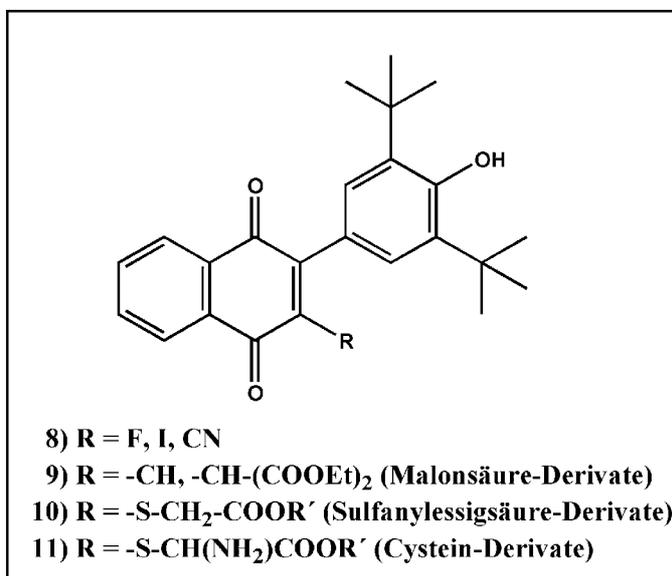
Schwandt konnte außerdem zeigen, dass **1** bei der Reaktion mit Lewis-Säuren nicht nur debutyliert sondern durch Variation der Reaktionsbedingungen auch vicinal zur 4'-OH Funktion halogeniert (Cl, Br) wird. Die Hydroxylierung dieser Position sollte zu einer Catecholstruktur mit erhöhter antioxidativer Kapazität führen. Des weiteren sollten durch Carboxylierung Salicylsäure- und durch Carboxyvinylierung Zimtsäurestrukturen generiert werden. Hydroxyzimtsäuren, wie z.B. die Kaffeesäure sind bekannte Hemmstoffe der 12-LO-Aktivität (**Abb. 2.3**).



**Abb. 2.3:** Variationen in Segment B.

Segment C:

Die Position 3 dieses Bereichs wurde bisher durch OMe, OH, SEt, Cl und Br substituiert. Es lag daher nahe auch Fluor als kleinstes und Iod als größtes Halogenatom in die Untersuchungen mit einzubeziehen. Durch Einführung einer Nitrilfunktion befände sich erstmals ein Substituent mit (-)M-Effekt in Position 3 der Verbindungsklasse. Mit dieser Funktion weist das Molekül über den Bereich B-C eine  $\alpha$ -Cyancinnamoylkonstitution auf.  $\alpha$ -Cyanzimtsäurederivate sind potente 12-LO-Inhibitoren. Darüber hinaus sollten auch größere Säurereste wie Malonsäure, Sulfanylessigsäure und die Aminosäure Cystein in den Bereich C eingeführt werden (**Abb. 2.4**).



**Abb. 2.4:** Variationen in Segment C.