

3 Synthese der Zielverbindungen

3.1 Synthese der Arylnaphthochinone

3.1.1 Variationen im Arylrest (Segment B)

3.1.1.1 Salicylaldehyd- und Salicylsäure-Derivate

Der Eingriff von Salicylaldehyd und Salicylsäure in die PG-Synthese ist seit langem bekannt. Durch Integration dieser Partialstrukturen in das bestehende Grundgerüst sollte gezeigt werden, in wie weit die Erhöhung der Lipophilie durch den Naphthylsubstituenten und die *tert*-Butylgruppe eine Beeinflussung weiterer Enzyme der AA-Kaskade bewirkt, mit dem Ziel duale Hemmstoffe der COX und LO zu entwickeln.

Für die Synthese wurde nachfolgendes Reaktionsschema umgesetzt:

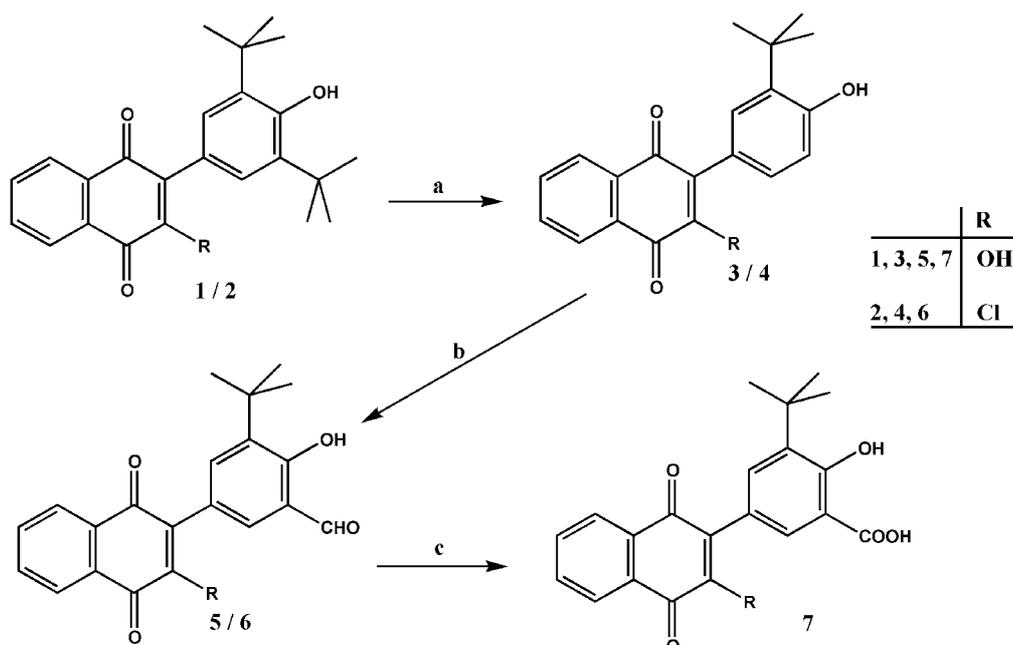


Abb. 3.1: Synthese der Salicylaldehyd- und Salicylsäure-Derivate.

a) $\text{AlCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2/-10^\circ\text{C}$, **b)** HMTA $[(\text{CH}_2)_6\text{N}_4]/\text{TFA}/\Delta$, **c)** $\text{Ag}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{KOH}/\text{RT}$.

Debutylierung

Die Debutylierung der Arylnaphthochinone **1** und **2** erfolgte nach der von Wurm beschriebenen Methode [139]. Sie konnte aber in Bezug auf die Reaktionszeit und die benötigte Katalysatormenge weiter optimiert werden. Es erwies sich, dass eine doppelte Menge bezogen auf die Masse an Aluminiumchlorid für eine optimale Umsetzung ausreicht. Die Monodebutylierung ist bereits nach 1.5 h abgeschlossen, ohne dass die zweite *tert*-Butylgruppe partiell abgespalten wird (**Abb. 3.1 a**)

Formylierung

Für die anschließende Formylierung erschienen verschiedene Verfahren geeignet, die zunächst an der Chlorverbindung **4** durchgeführt wurden. Sowohl die Formylierung mit Dichlormethylmethylether unter Titantetrachlorid-Katalyse [147] als auch der Einsatz einer Zinn(IV)-chlorid katalysierten Reaktion mit Paraformaldehyd [148] erwiesen sich als ungeeignet, da sie nur geringe Mengen des Produkts neben beträchtlichen Mengen an Nebenprodukten lieferten. Als sehr praktikabel erwies sich die Formylierung mit Hexamethylentetraamin (HMTA) in Trifluoressigsäure (TFA) [149], die bei relativ geringem Aufwand erfreulich hohe Ausbeuten lieferte und auch auf die Hydroxyverbindung **3** problemlos übertragen werden konnte (**Abb. 3.1 b**).

Oxidation der Aldehyde **5** und **6** zur Carbonsäure

Für die Synthese der Salicylsäure-Derivate wurden zunächst gewöhnliche Oxidationsmittel wie Silberoxid, Kaliumpermanganat und CAN mit und ohne Phasentransferkatalysatoren (PTC) eingesetzt, die allerdings allesamt zu keiner Umsetzung oder Zersetzung führten. Ein Versagen dieser Oxidationsmittel könnte durch die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen der Salicylaldehyd-Partialstruktur verursacht werden. Aus diesem Grund wurden dieselben Methoden auf die Methoxyverbindungen **8** und **10** übertragen.

Veretherung der phenolischen Hydroxylgruppe im Segment B

Die Synthese des Methoxysalicylaldehyds **8** erfolgte durch Umsetzung von **6** mit Methyljodid unter Zusatz von Silberoxid. Als Nebenreaktion findet in geringem Maße die Oxidation des Aldehyds zur Carbonsäure **9** statt. Trotz geringer Ausbeute (2 %) konnte dieses Nebenprodukt in ausreichender Menge isoliert werden, so dass es für die biochemischen Untersuchungen zur Verfügung stand (**Abb. 3.2 a**).

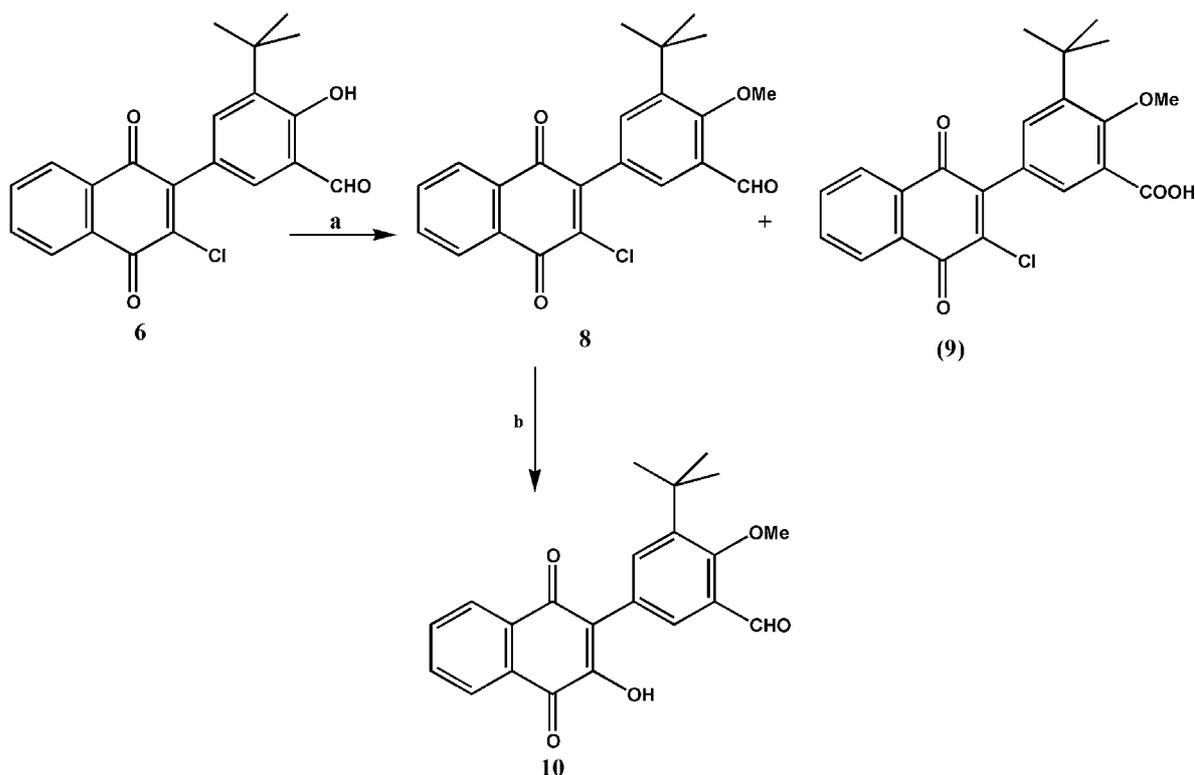


Abb. 3.2: Veretherung der phenolischen OH-Gruppe von **6** und Verseifung des vinylogen Säurechlorids **8**.

a) MeI/Ag₂O/CH₂Cl₂/Δ, **b)** NaOH (1 mol/L, MeOH/H₂O = 1+1)/Δ.

Die entsprechende Hydroxyverbindung **10** wurde durch Verseifung des vinylogen Säurechlorids **8** nach Standardmethode erhalten (**Abb. 3.2 b**).

Die Hoffnung, durch Einsatz der Methoxyverbindungen eine Oxidation mit den üblichen Oxidationsmitteln zu erzielen, wurde aber nicht erfüllt.

Cannizzaro-Reaktion

Eine weitere Methode, aromatische Aldehyde zu ihren Säuren zu oxidieren, ist die Cannizzaro-Reaktion. Allerdings versagt diese bei *o*- und *p*-Hydroxybenzaldehyden unter Standardbedingungen [150]. Die Arbeiten von Pearl [151][152] beschäftigen sich nun mit einer durch Silberoxid oder metallisches Silber katalysierten Reaktion. Dabei konnte auch für Salicylaldehyd bei katalytischen Konzentrationen an Silberoxid gezeigt werden, dass es sich um eine Cannizzaro-Typ-Reaktion handelt [153], denn es ließ sich eine Disproportionierung beobachten. Bei der Verwendung der halben Menge Silberoxid bezogen auf die Menge an Aldehyd wurde der Aldehyd ausschließlich zur korrespondierenden Säure oxidiert. Dabei dient das Silberoxid nicht nur als Katalysator sondern auch als Oxidationsmittel für den entstandenen Benzylalkohol (**Abb. 3.3**).



Abb. 3.3: Verlauf der cannizzaroartigen Reaktion.

Nach diesem Verfahren gelang nun auch die Oxidation der von mir eingesetzten Aldehyde **5** und **6**. Es resultiert in beiden Fällen aufgrund des alkalischen Milieus die Hydroxyverbindung **7** (**Abb. 3.1 c**).

Mit demselben Verfahren konnte aus **10** der entsprechende Phenolether **11** hergestellt werden (**Abb. 3.4**).

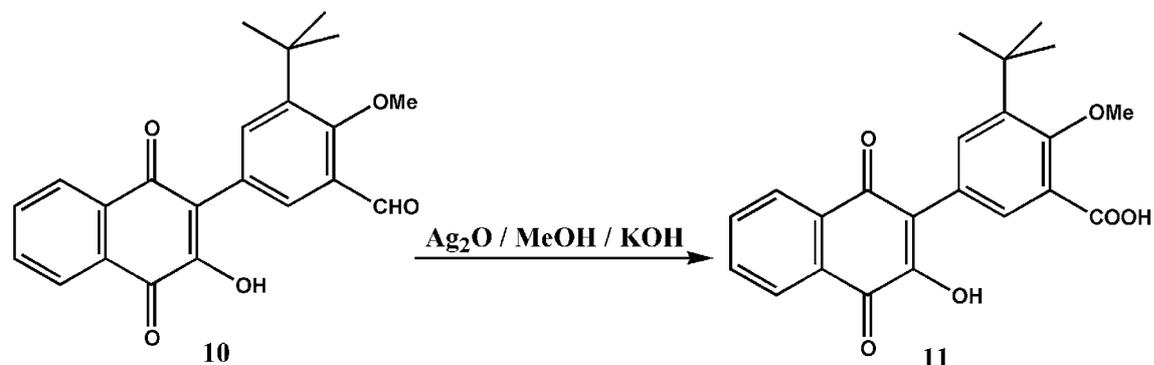


Abb. 3.4: Oxidation des Methoxyaldehyds **10** zur Carbonsäure **11**.

In seinen Untersuchungen zur Struktur-Wirkungsbeziehung in der Substanzklasse der Arylnaphthochinone konnte Schwandt [146] zeigen, dass wenigstens eine *tert*-Butylgruppe im Arylrest vorhanden sein muss um eine starke 5-LO-Inhibition hervorzurufen. Das Fehlen einer solchen Gruppe könnte somit zu einer Selektivitätsverschiebung in Richtung einer 12-LO-Inhibition führen. Aus diesem Grund wurde auch das didebutylierte Arylnaphthochinon **12** formyliert und zum Salicylsäure-Derivat **14** oxidiert (**Abb. 3.5**).

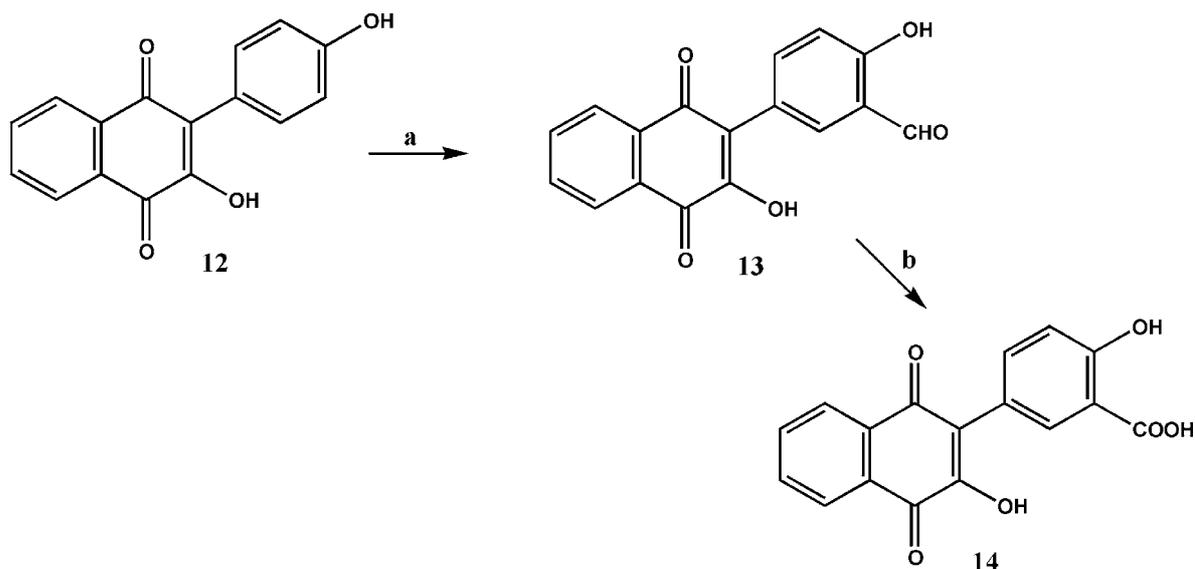


Abb. 3.5: Formylierung und Oxidation des Arylnaphthochinons **12**.

a) HMTA/TFA/ Δ , b) $\text{Ag}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{KOH}/\text{RT}$.

Versuche zur Generierung einer Katecholstruktur im Arylrest

Ausgehend von **6** sollte des weiteren im Segment B durch Einführung einer Brenzkatechin-Struktur die Selektivität in Richtung einer 12-LO-Aktivität verschoben werden, da einige Flavone mit entsprechender Struktur eine solche aufweisen [110] (**Abb. 3.6**).

Baeyer-Villiger-Oxidation

Die Baeyer-Villiger-Oxidation von aromatischen Aldehyden und Ketonen durch Persäuren ist eine weit verbreitete Methode für die Synthese von Phenolen.

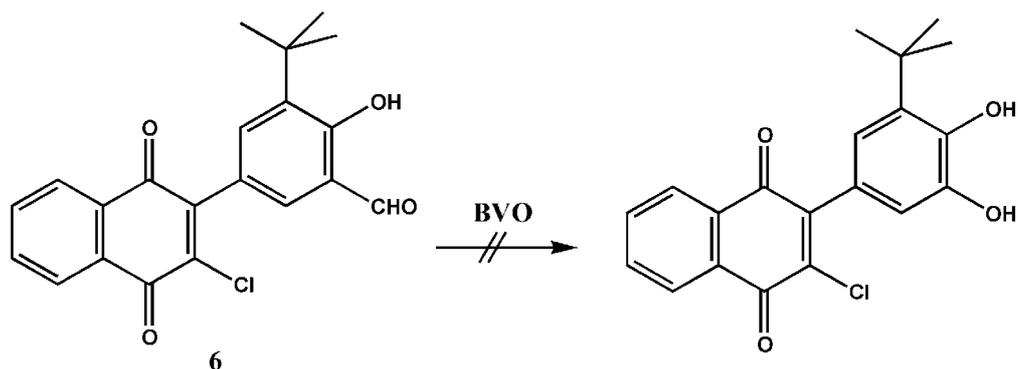


Abb. 3.6: Versuch der Gewinnung einer Katecholstruktur durch Baeyer-Villiger-Oxidation (BVO) von **6**.

Der Mechanismus wurde erstmals durch Criegee [154] studiert (**Abb. 3.7**). Der erste Schritt der Reaktion besteht aus dem nukleophilen Angriff der Persäure am Carbonyl-Kohlenstoff, welcher zum Criegee-Addukt führt. Nachfolgend wandert eine der Alkyl/Aryl-Gruppen an das Peroxid unter gleichzeitiger Freisetzung des Carboxylations.

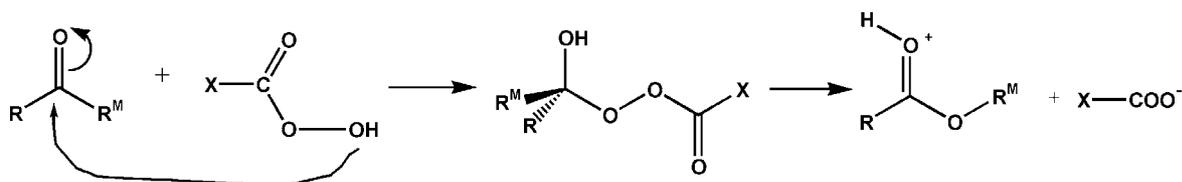


Abb. 3.7: Mechanismus der Baeyer-Villiger-Oxidation.

R^M = migrierende Gruppe.

Die Reaktionsgeschwindigkeit wird dabei in Anwesenheit elektronenziehender Substituenten an der Persäure deutlich gesteigert, da die konjugierte Base eine bessere Abgangsgruppe darstellt. Aus diesem Grund wurde in den von mir gewählten Versuchen *m*-Chlorperbenzoesäure eingesetzt. Elektronenschiebende Reste der Carbonylverbindung erleichtern des weiteren die Umlagerung der wandernden Gruppe (R^M). Aus diesem Grund sollte die *o*-Hydroxybenzaldehyd-Partialstruktur die Reaktion zusätzlich begünstigen.

Diese von Kubo et al. [155] für 2,5-Dimethoxybenzaldehyd verwendete Methode versagte jedoch bei dem von mir eingesetzten Naphthochinon. Aufgrund der Vielzahl der erhaltenen Produkte erschien die Zersetzung der Chinonstruktur eine plausible Erklärung. Diese konnte jedoch durch Einsatz von **2** unter denselben Versuchsbedingungen widerlegt werden, denn das Chinon blieb unverändert. Durch Zusatz von *p*-Toluensulfonsäure als Katalysator [156] konnte zwar die Menge der Nebenreaktionen vermindert werden, aber

auch die gewünschte Reaktion blieb aus und es wurde hauptsächlich das Edukt zurückgewonnen.

Da Kubo et al. von einem Methoxyaldehyd ausgingen, wurde auch der entsprechende Methoxyaldehyd **8** eingesetzt. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen erhält man aber wiederum ein unübersehbares Produktgemisch. Bei Einsatz des Katalysators *p*-Toluensulfonsäure lässt sich zwar eine Fraktion isolieren, deren Masse dem gewünschten Produkt entspricht, aber ihre Ausbeute ist so verschwindend gering, dass eine weitere Entwicklung nicht lohnend erschien. Es ist anzunehmen, dass das chinoide System zwar selbst nicht angegriffen wird, jedoch die Reaktivität des Systems durch seinen elektronenabziehenden mesomeren Effekt so stark herabsetzt, dass eine Baeyer-Villiger-Oxidation nicht ablaufen kann.

3.1.1.2 Zimtsäure- und Cumarin-Derivate

Zimtsäure, eine Phenylacrylsäure, sowie ihre Derivate und die Cumarine gehören in die Klasse der Phenylpropane. Es handelt sich hierbei um sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, die über den Shikimat-Weg gebildet werden. Ihre Derivate sind im Pflanzenreich weit verbreitet und besitzen ein breites pharmakologisches Spektrum. Sie weisen antimikrobielle [157] und fungizide [158] Eigenschaften auf und hemmen bekanntermaßen auch verschiedene LO [159]. Es erschien daher erfolgversprechend, solche Strukturen in unser bestehendes Grundgerüst zu integrieren.

Wittig-Reaktion

Die zuvor beschriebenen Aldehyde **5** und **6** wurden mit Methoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran in einer Wittig-Reaktion zu den entsprechenden Methylestern **15** und **16** umgesetzt. Bei der alkalischen Verseifung der Ester entstand das gewünschte Zimtsäure-Derivat **17**. Bei Einsatz der Chlorverbindung **16** erfolgte dabei der Austausch der Cl- gegen eine OH-Funktion im Sinne einer 1,4-Addition. Um das Chlor-Derivat dennoch zu erhalten wurde eine saure Verseifung mit Salzsäure durchgeführt, die jedoch zur Lactonisierung führte. Es muss also intermediär die energiereichere (*Z*)-Form der *o*-Hydroxymethylsäure (Cumarinsäure) gebildet worden sein, die sofort unter Wasserabspaltung in den inneren Ester Cumarin übergeht (**Abb. 3.8**).

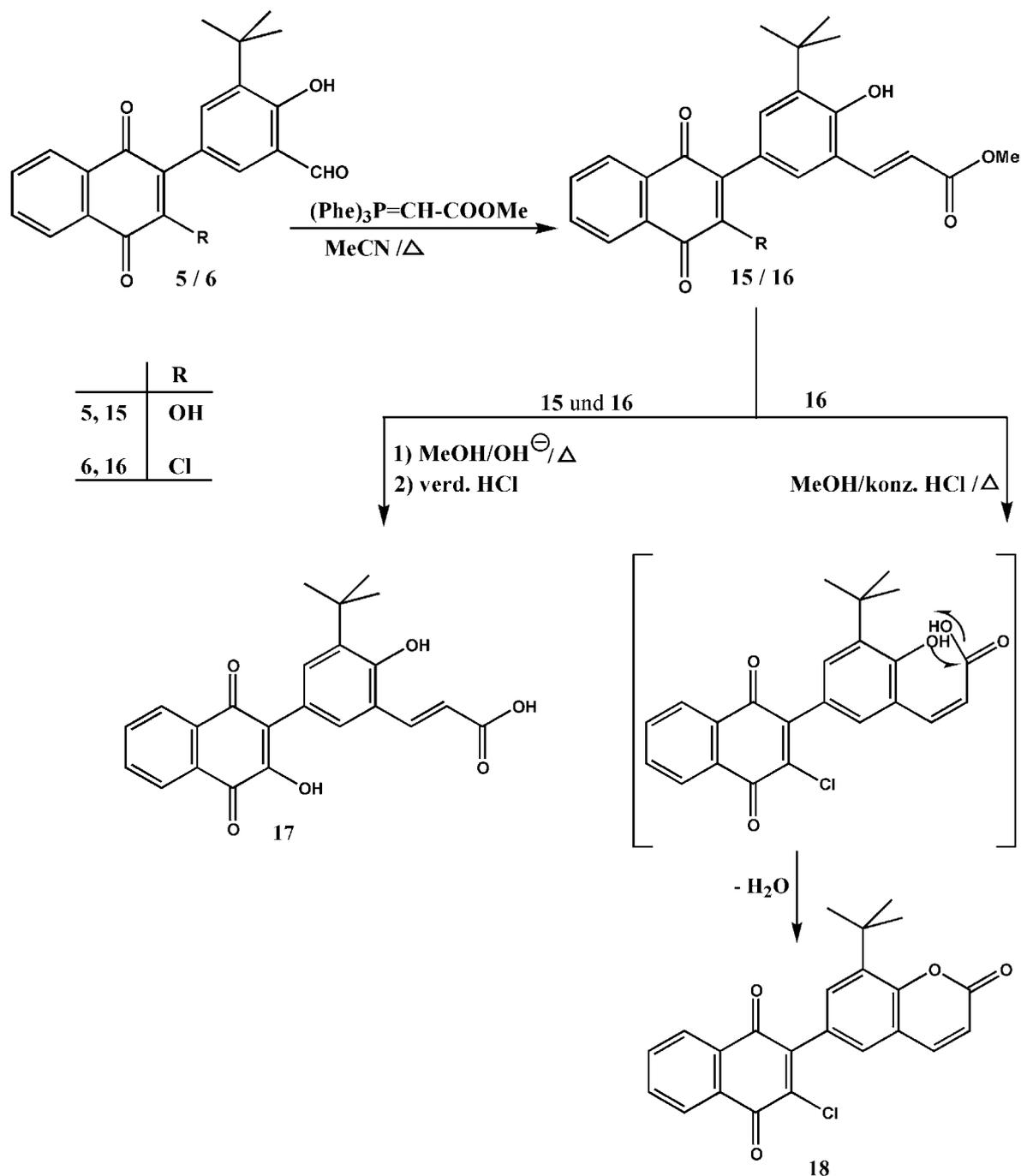


Abb. 3.8: Synthese der Zimtsäure- und Coumarin-Derivate **15**, **16**, **17** und **18**.

Die Hydrierung der Acrylsäure- zur Propionsäure-Struktur mit Hypophosphit in DMF, die die starre Struktur der Seitenkette in einen frei drehbaren Rest umwandelt, führte unter Palladiumkatalyse zum Amid **19**. Die gewünschte Verbindung **20** entstand erst nach Austausch von DMF gegen THF mit Cylohexen als Hydrid-Donator (**Abb. 3.9**).

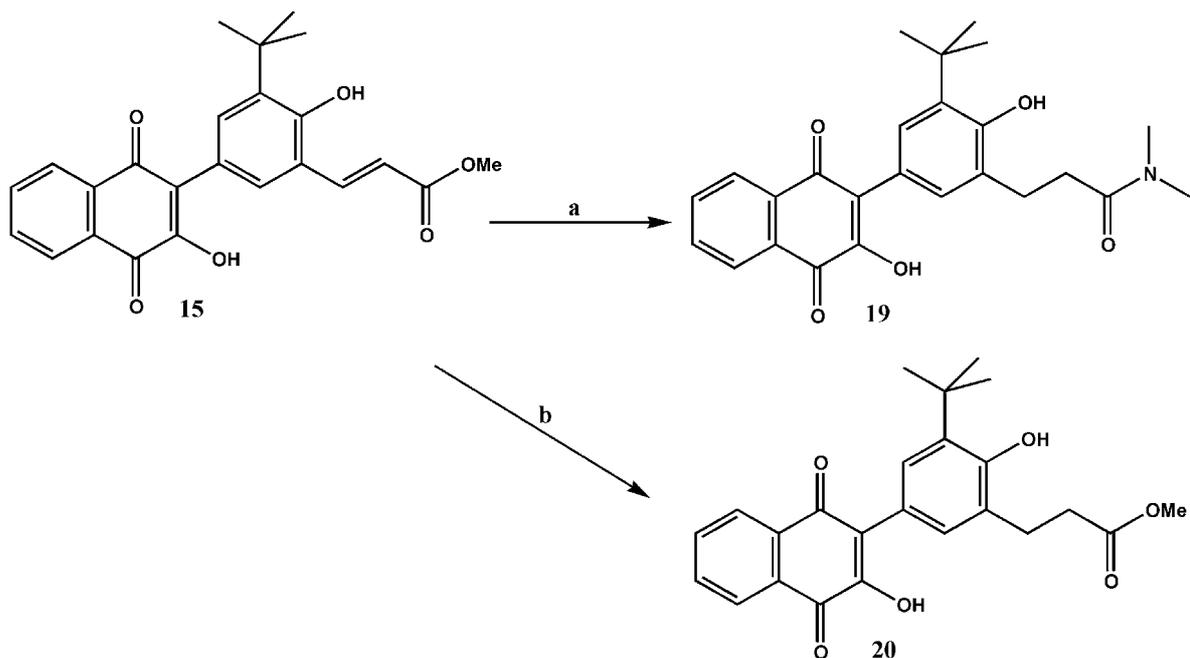


Abb. 3.9: Reduktion des Acrylsäureesters **15**.

a) Pd/C /NaH₂PO₂/DMF/Δ, **b)** Pd/C/ Cyclohexen/THF/Δ.

Da α -Cyanzimsäure-Derivate (z.B. α -Cyankaffeesäure) als selektive 12-LO-Inhibitoren erkannt wurden [110], lag es nahe, auch dieses Strukturmerkmal in die Stammverbindung **1** zu integrieren und die neuen Derivate biochemisch auf ihre Beeinflussung der AA-Kaskade zu testen.

Knoevenagel-Reaktion

Die Knoevenagel-Reaktion ist eine der nützlichsten und am weitesten verbreiteten Methoden für die Knüpfung von C-C-Bindungen. Dazu wird eine Carbonylverbindung mit einer aktiven Methylenkomponente unter Base- oder Säurekatalyse in einem organischen Lösungsmittel (LM) umgesetzt. Diese literaturbekannte Methode führte bei der Umsetzung des Aldehyds **6** mit Cyanessigsäureethylester zu einem unübersichtlichen Produktgemisch, in dem die gewünschte Verbindung nicht nachgewiesen werden konnte. Aus diesem Grund wurde eine neue Variante der Knoevenagel-Reaktion von Wang und Ren [160] angewendet (**Abb. 3.10**). Diese findet in neutraler wässriger Lösung unter PTC statt und wurde mit dem Ziel entwickelt, auf organische LM verzichten zu können und somit eine umweltverträglichere Methode zu schaffen. Für den, im Vergleich zu den einfachen aromatischen Aldehyden, deutlich lipophileren Aldehyd **6** musste das Verfahren jedoch

erheblich variiert werden. So wurden der Aldehyd und der Katalysator zunächst in Ethanol gelöst und dann langsam mit bereits siedendem Wasser versetzt. Die Reaktion läuft folgendermaßen ab: Der Cyanessigsäureethylester greift zunächst wie gewünscht nukleophil am Carbonylkohlenstoff an. Die Gewinnung des gewünschten Produktes scheitert jedoch an der, unter neutralen Bedingungen unerwarteten, Verseifung der Cyan-Funktion zur Carbonsäure. Es bildet sich auch hier das energiereichere (*Z*)-Konformer, welches dann in das entsprechende Lacton übergeht.

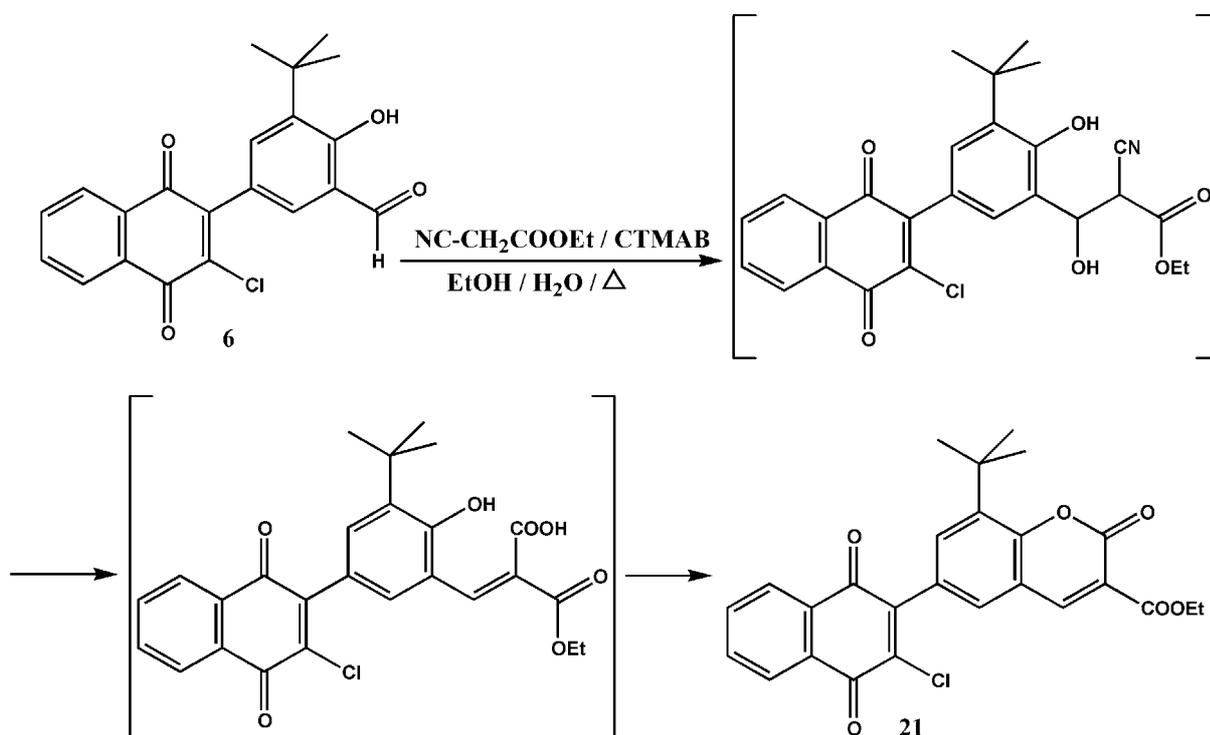


Abb. 3.10: Reaktionsverlauf der Knoevenagel-Reaktion von **6** nach [160].

CTMAB = Cetyltrimethylammoniumbromid.

3.1.2 Variationen im chinoiden System (Segment C)

3.1.2.1 Halogenierung und Pseudohalogenierung in 3-Position

Wurm [139] und Schwandt [161] synthetisierten bislang die in 3-Position chlorierten oder bromierten Derivate von **1** und untersuchten diese auf ihre 5-LO inhibierenden Eigenschaften. Das Spektrum der Halogensubstitution sollte nun durch die Fluor- und Iod-

Derivate komplettiert werden. Von besonderem Interesse war dabei die Fluorierung des chinoiden Systems sowie die Synthese eines Pseudohalogenids durch die Einführung einer Nitril-Funktion in 3-Position.

Die Synthese des Fluor-Derivates **25** erfolgte nach folgendem Schema:

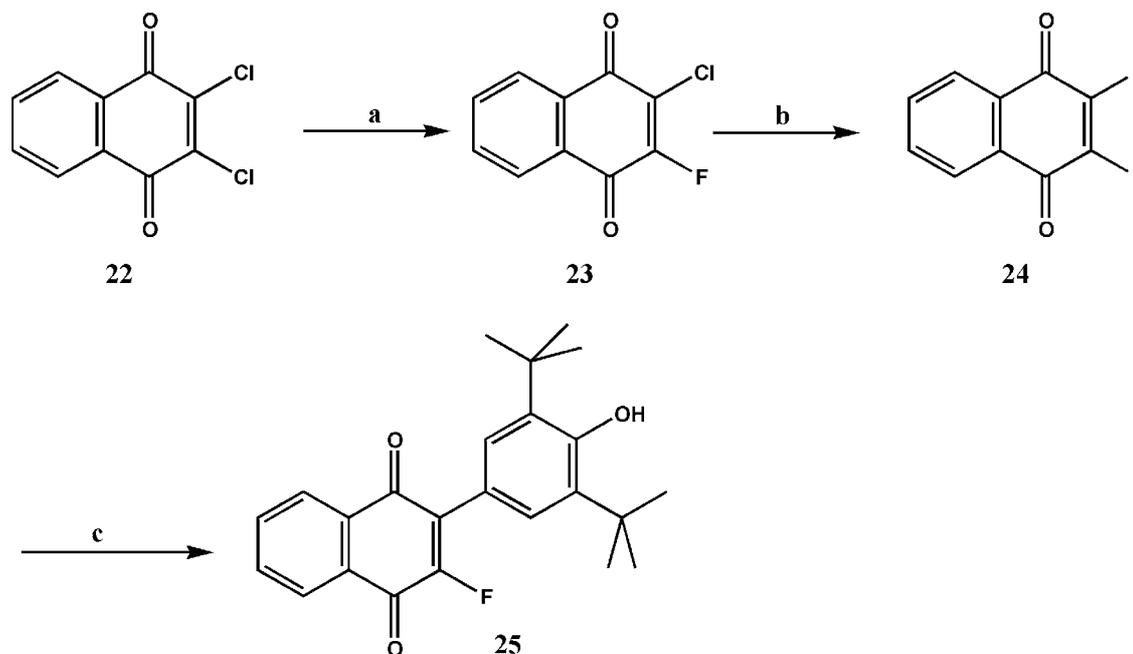


Abb. 3.11: Synthese des 3-Fluoraryl naphthochinons **25**.

a+b) NaF/KF/ $\Delta\Delta$, **c)** DTBPH/ K_2CO_3 /DMSO/RT; $\Delta\Delta$ = Schmelze.

Das Chlor des 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinons **22** wurde in der Fluoridschmelze zunächst nicht vollständig ausgetauscht. Eine Isolierung des Chlorfluor-1,4-naphthochinons **23** war sc neben dem Difluor-Derivat **24** möglich. Eine nochmalige Umsetzung des Gemisches in der Schmelze ermöglichte dann den vollständigen Austausch des verbliebenen Chlors. **24** lässt sich abschließend nach Standardmethodik (siehe **AAV 7**) arylieren.

Die Iodverbindung **27** resultiert beim Kochen der Bromverbindung **26** mit dem Komplex Tetraiodocuprat(I) ($[CuI_4]^{3-}$) nach einer Methode von Yu und Mattern [162] (**Abb. 3.12 a**). Für die Synthese des Nitrils **28**, welches von Mizuno et al. [163] bereits beschrieben wurde, wurde ebenfalls ausgehend von der Bromverbindung **26** ein Verfahren von Alterman und Hallberg [164] zur Umsetzung von Aryl- und Vinylbromiden mit Zinkcyanid unter Palladiumkatalyse herangezogen. Dieses ließ sich problemlos auf das Naphthochinon **26** übertragen (**Abb. 3.12 b**).

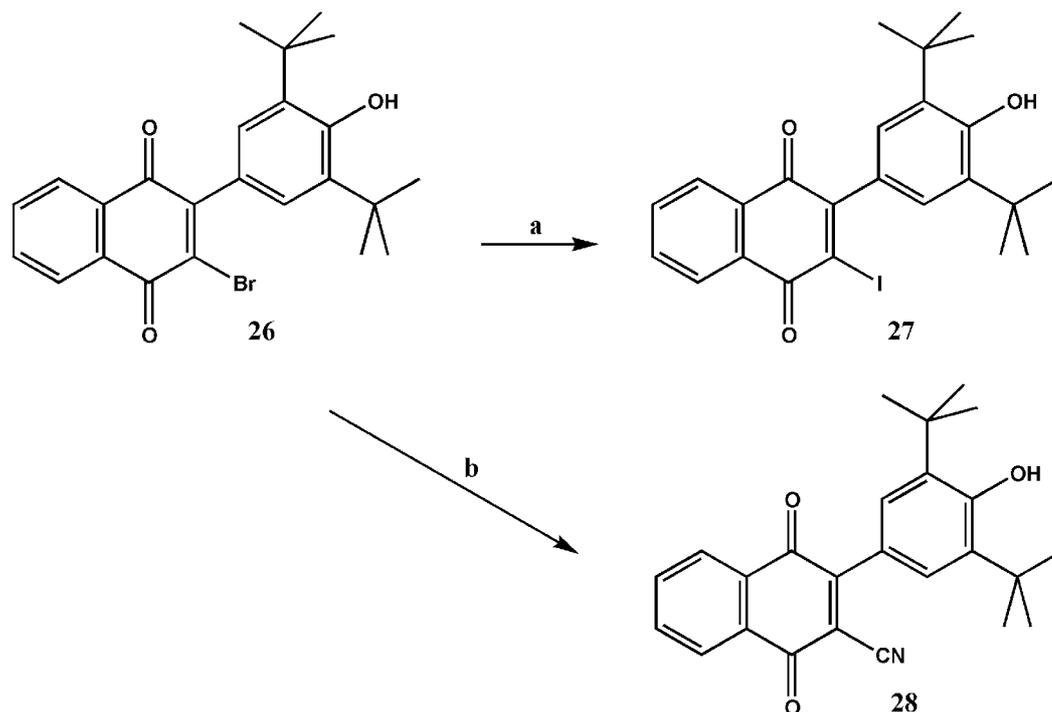


Abb. 3.12: Synthese der 3-Iod- und 3-Cyan-arylnaphthochinone **27** und **28**.

a) CuI/NaI/3-Pentanon/ Δ , **b)** Zn(CN)₂/Pd(PPh₃)₄/DMF/ Δ .

3.1.2.2 Einführung von Malonsäure-Derivaten in 3-Position

Wurm [139] hatte mit dem 3-Methyl-Derivat von **1**, welches sich jedoch im 5-LO-Assay als inaktiv herausstellte, bereits eine C-C-Verknüpfung in dieser Position durchgeführt. Durch Einführung polarer Funktionen in das Segment C sollte nach potentiell aktiveren Verbindungen gesucht werden. Als geeignete Verknüpfungspartner boten sich hier Malonsäure-Derivate an.

Diese wurden mit der Chlorverbindung **2** im Sinne einer 1,4-Addition mit nachfolgender HCl-Eliminierung umgesetzt (**Abb. 3.13**). Problemlos ließ sich so eine Verknüpfung mit Malonsäurediethylester und Cyanessigsäureethylester herstellen. Bei der neuen Verbindung **30** handelt es sich um eine chirale Verbindung. Auf die Trennung des Racemats in die Enantiomere wurde verzichtet, da die geringen biochemischen Aktivitäten desselben dieses nicht erforderlich machten. Mit Malonsäuredinitril blieb die Reaktion überraschenderweise aus. Die anschließende Verseifung von **29** und **30** führt in beiden Fällen zu keinem erfolgreichen Resultat. In geringen Mengen ließ sich das Decarboxylierungsprodukt von **30** isolieren, jedoch nicht in ausreichender Menge um es

den anschließenden Untersuchungen zur Verfügung stellen zu können. Die isolierte Substanz reichte lediglich für die Anfertigung eines Massen- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums aus.

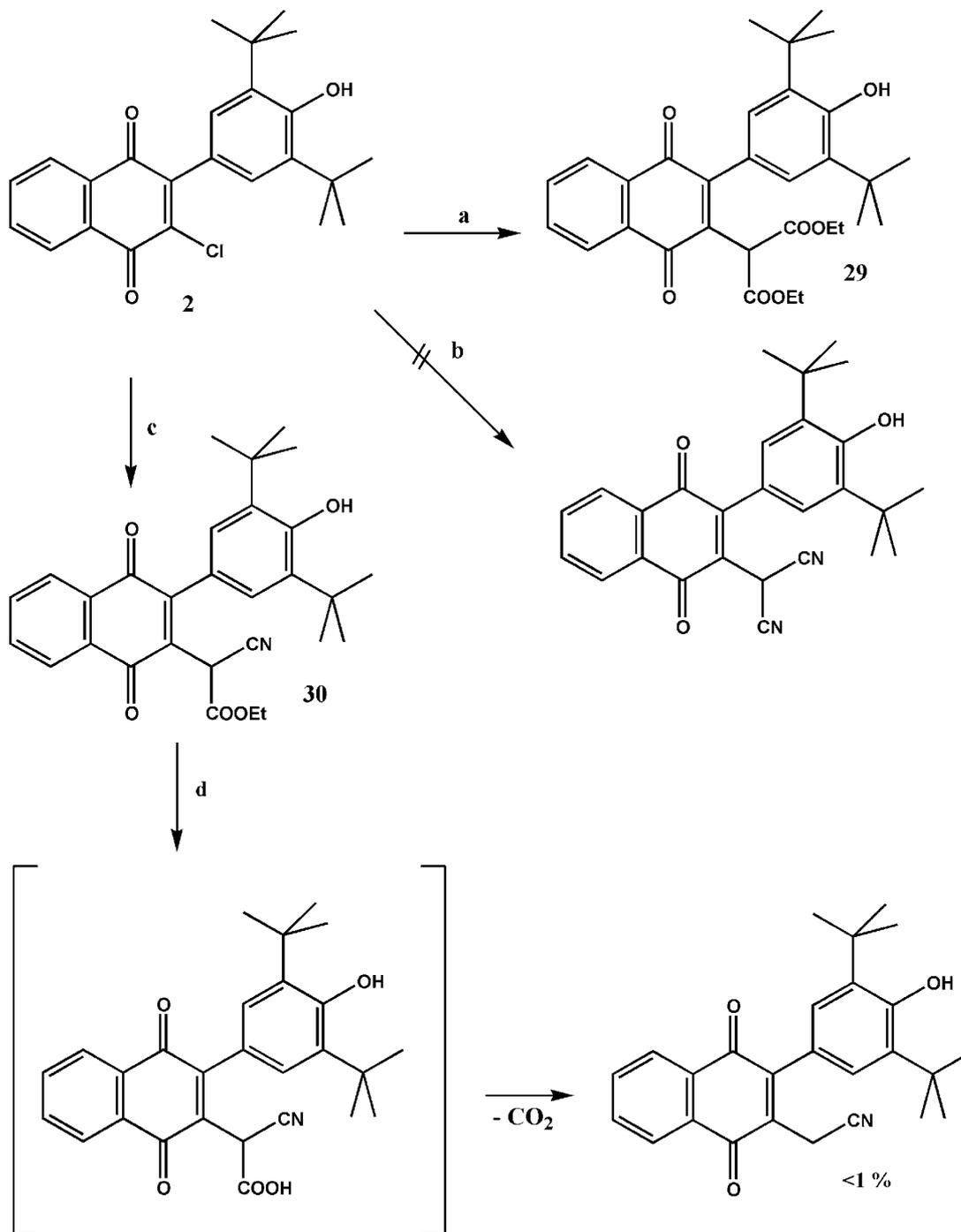


Abb. 3.13: Synthesepfad für die Malonsäure-Derivate nach AAV 5.

Unter Einsatz von: **a)** Malonsäurediethylester, **b)** Malonsäuredinitril, **c)** Cyanessigsäureethylester, in Gegenwart von K_2CO_3 in DMSO bei RT, **d)** $\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\Delta$.

3.1.2.3 Sulfanylessigsäure- und Cystein-Derivate in 3-Position

Weitere Variationen erfolgten durch Umsetzung der Chlorverbindung **2** mit Sulfanylessigsäureethylester und N-Acetylcysteinethylester zu den Thioethern **31** und **32**. Diese Reaktionen erfolgten unter Austausch des Kaliumcarbonats gegen das rigidisierte tertiäre Amin Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) als Base, wodurch deutlich bessere Ausbeuten und reinere Produkte anfielen (**Abb. 3.14**).

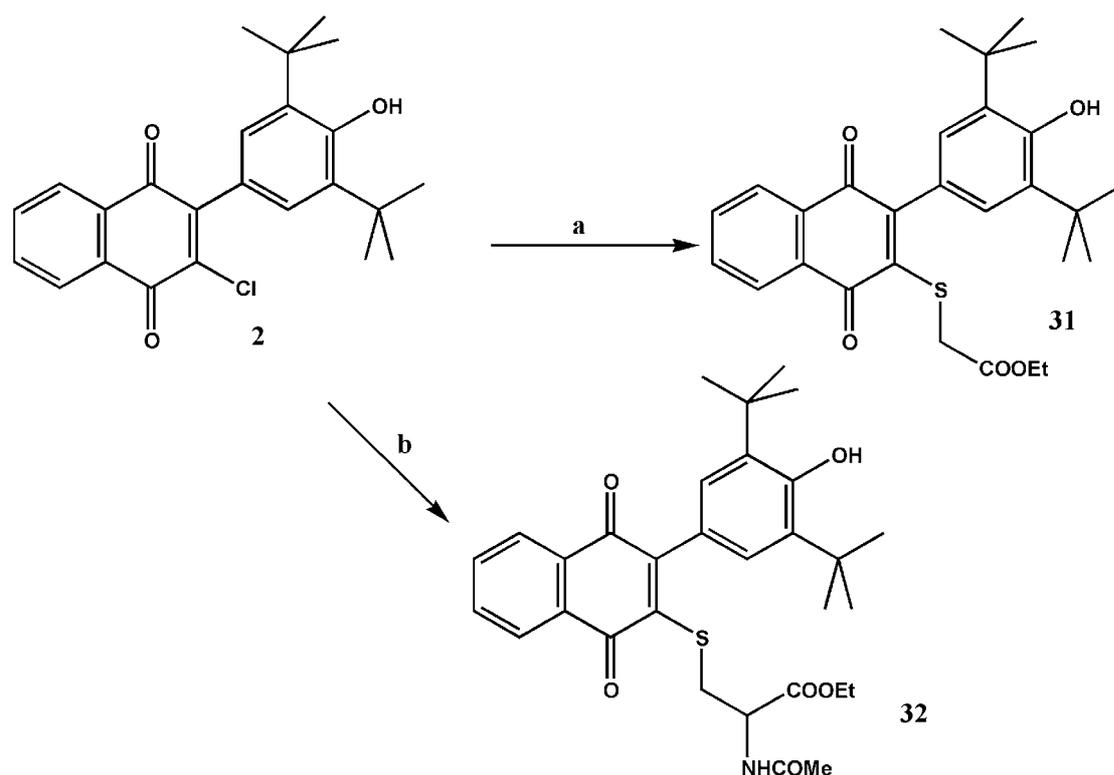


Abb. 3.14: Synthese der Thioether **31** und **32** nach AAV 6.

Unter Verwendung von: **a)** HS-CH₂COOEt, **b)** N-Acetylcysteinethylester in Gegenwart von DABCO in DMSO bei RT.

32 diente im weiteren Verlauf als Vorstufe für die arylierten Naphthothiazine. Diese entstanden während des Versuchs, durch saure Hydrolyse die Aminosäurestruktur freizusetzen. Dabei erfolgt auch zunächst die Hydrolyse des Amids. Die Aminogruppe greift dann aber nukleophil eine Carbonylfunktion des Chinons unter Zyklisierung zum Naphthothiazin **33** an. Durch Oxidation mit CAN konnte dieses anschließend in die chinoide Form **34** überführt werden (**Abb. 3.15**).

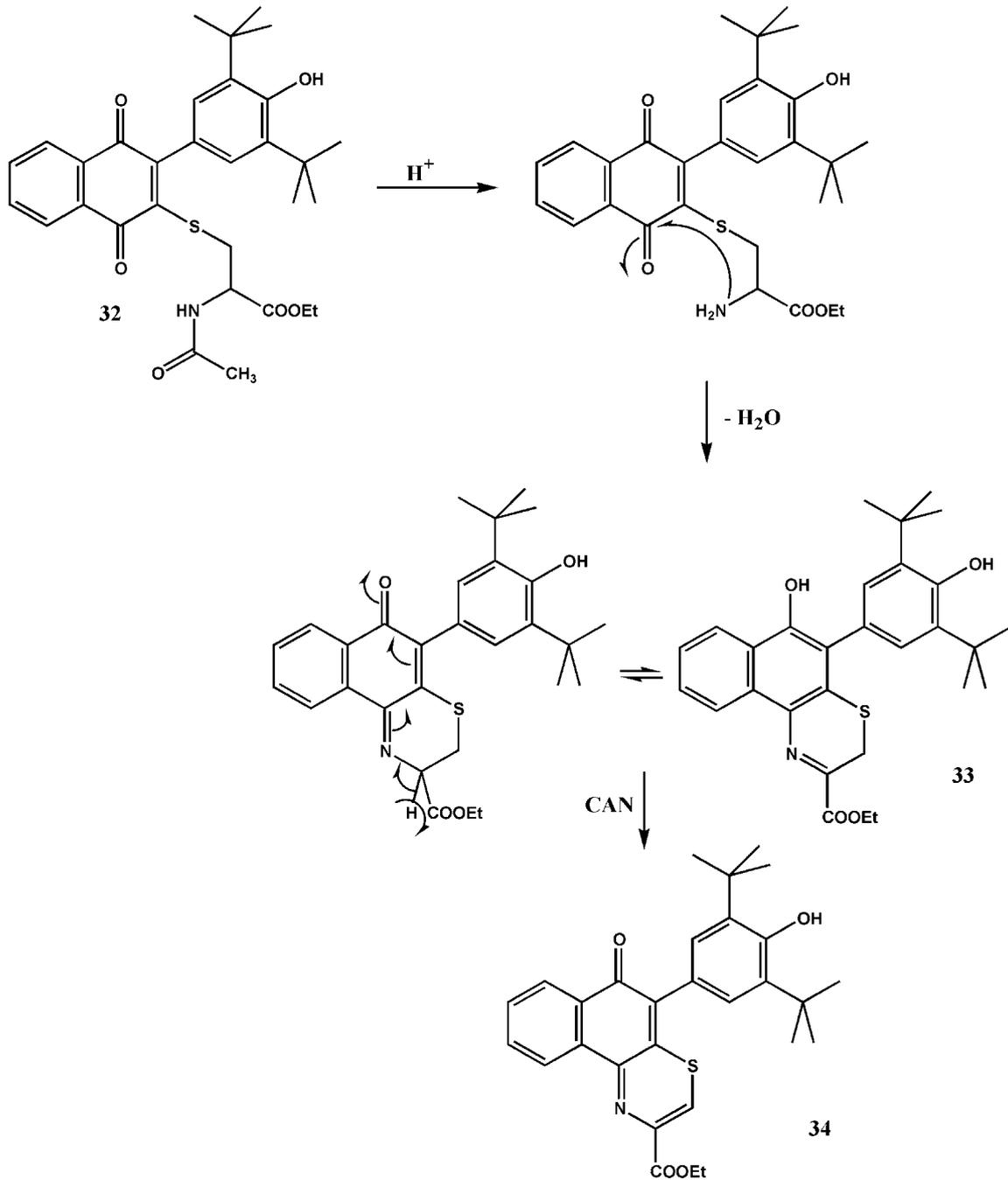


Abb. 3.15: Synthese der Naphthothiazine 33 und 34.

3.2 Synthese heterozyklisch anellierter Arylbenzochinone: Variationen im Segment A

3.2.1 Chinolin-5,8-dione

Durch die von Schwandt im Segment A eingeführten Methylgruppen konnte in Abhängigkeit von der Position eine Steigerung der 5-LO-Aktivität gezeigt werden. Es ließ sich zeigen, dass Methylierungen insbesondere in 5- und 8-Position zu potenteren Verbindungen führen. Dabei ist es unerheblich ob nur eine der beiden Positionen methyliert ist oder ob zusätzliche Methylierungen vorgenommen wurden. Die Aktivitätssteigerung könnte zum einen über eine Erhöhung der Elektronendichte durch die positiv induktiven Effekte der Methylgruppen und die damit verbundene Negativierung des Redoxpotentials des chinoiden Systems erklärt werden, zum anderen durch zwischenmolekulare Wechselwirkungen (WW), insbesondere London-Kräfte, mit dem aktiven Zentrum.

Im folgenden wurde nun versucht in die verschiedenen Positionen Stickstoff einzuführen. Es resultiert ein elektronenarmer Heteroaromat, der durch die negativ induktiven Effekte des Stickstoffs eine verringerte Elektronendichte besitzt und zusätzlich durch sein freies Elektronenpaar in der Lage ist Dipol-Dipol-WW und in geringerem Maße H-Brücken auszubilden.

6,7-Disubstituierte Chinolin-5,8-dione besitzen ein weites Spektrum an biologischen Aktivitäten. So wurden unter ihnen Vertreter mit Antitumorpotenzial, fungizide Substanzen und Antimalariamittel gefunden [165]. Bekannte Antitumorantibiotika mit Chinolin-5,8-dion-Struktur sind Streptonigrin aus *Streptomyces flocculus* und Lavendamycin aus *Streptomyces lavendulae* [166].

Die erhöhte Bereitschaft zur Aufnahme von Elektronen durch die Chinonkonstitution ist auch für die LO-Inhibition interessant, da diese Eigenschaft einen Eingriff in die Elektronentransportkette zur Aktivierung der Enzyme ermöglichen könnte.

Die Synthese erfolgte entsprechend dem folgenden Schema:

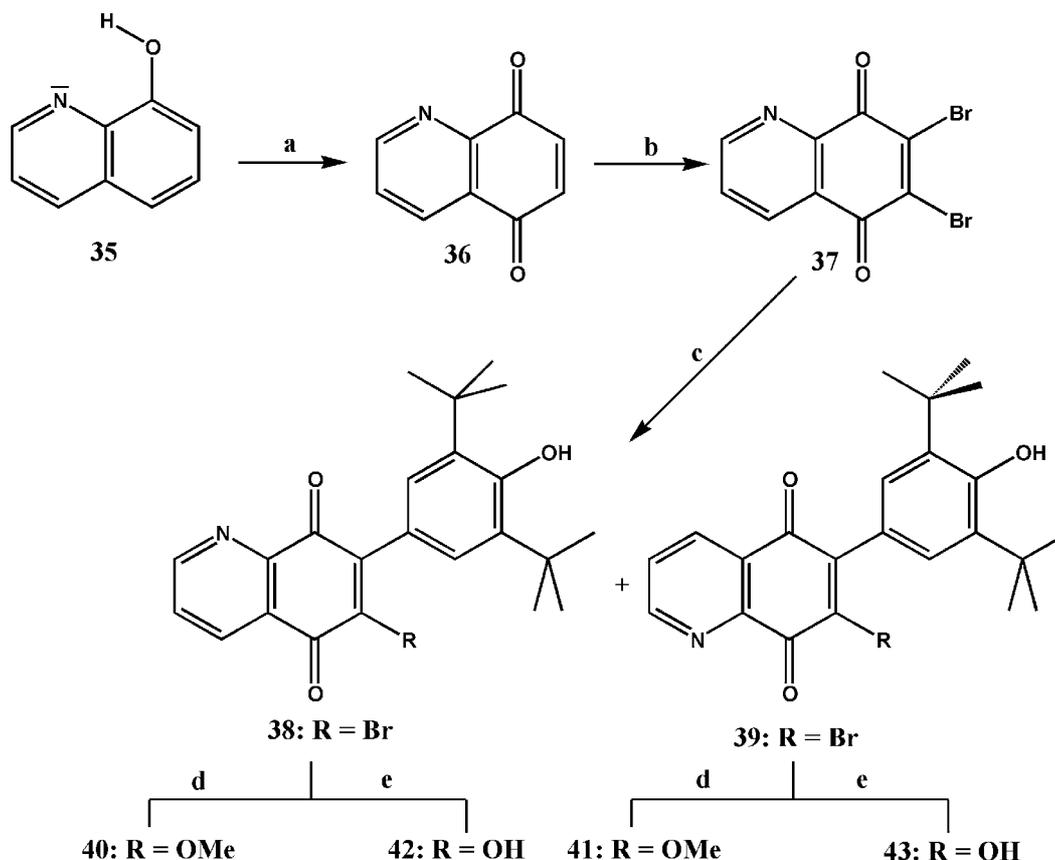


Abb. 3.16: Synthesepfad für die Chinolin-5,8-dione.

a) $^3\text{O}_2$ /Methylenblau/Acetonitril/hv ($^1\text{O}_2$)/15°C, **b)** 1. $\text{Br}_2/\text{AcOH}/\text{RT}$, 2. NaOAc/Δ , **c)** 1. DTBPH/ K_2CO_3 /DMSO/RT, 2. sc mit CH_2Cl_2 , **d)** $\text{MeOH}/\text{NaOH}/50^\circ\text{C}$, **e)** NaOH (1 mol/L, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O} = 1:1$)/ Δ .

Photooxidation von Chinosol

Zunächst wurde Chinosol (**35**) mit Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) in Anlehnung an die Methode von Amareška [167] oxidiert. In einer eigens für diese Reaktion gefertigten Apparatur (**Abb. 3.17**) wird Triplett-Sauerstoff ($^3\text{O}_2$) in eine Lösung von Chinosol und Methylenblau in Acetonitril eingeleitet und durch sichtbares Licht angeregt. Die Anregung erfolgt über Methylenblau, einen Sensibilisator, der zunächst Lichtenergie absorbiert und diese aus dem angeregten Singulettzustand auf ein $^3\text{O}_2$ -Molekül überträgt. Der gebildete $^1\text{O}_2$ wird dann zur Oxidation des Chinosols über den in **Abb. 3.18** formulierten Mechanismus genutzt.

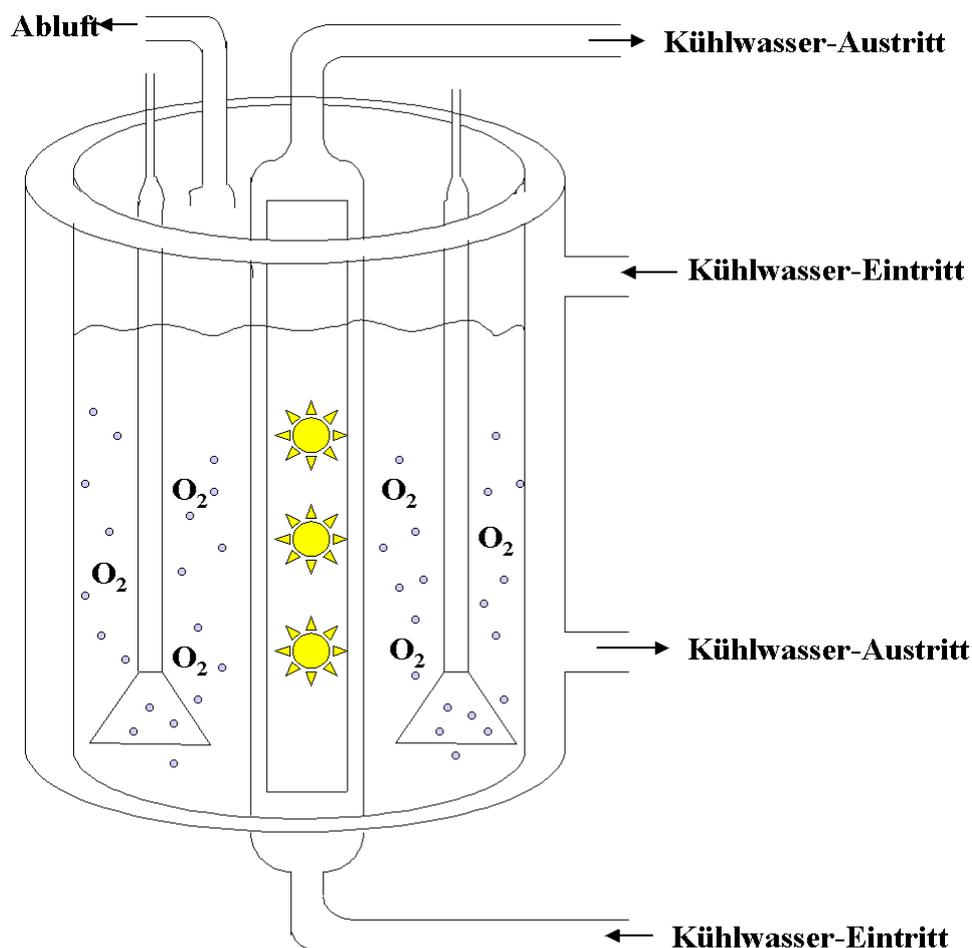


Abb. 3.17: Apparatur für die Photooxidation mit $^1\text{O}_2$. ☀ = 100 W Halogenlampen.

Der Austausch des Lösungsmittels (LM) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ der Originalliteratur gegen Acetonitril, welches ein besonders geeignetes LM für $^1\text{O}_2$ darstellt, erwies sich als vorteilhaft, da hierdurch die Reaktionszeit deutlich verkürzt, 3h gegenüber 8-10 h, und zusätzlich die Ausbeute erhöht werden konnte (87 % im Vergleich zu 70 %).

Der Reaktionsmechanismus wird wie folgt beschrieben (**Abb. 3.18**):

$^1\text{O}_2$ wird in einer [4+2]Cycloaddition an den Phenolring zum Endoperoxid (**B**) addiert und simultan zum Hydroperoxid (**C**) isomerisiert, welches sich dann durch Wasserabspaltung zum Chinon (**D**) stabilisiert.

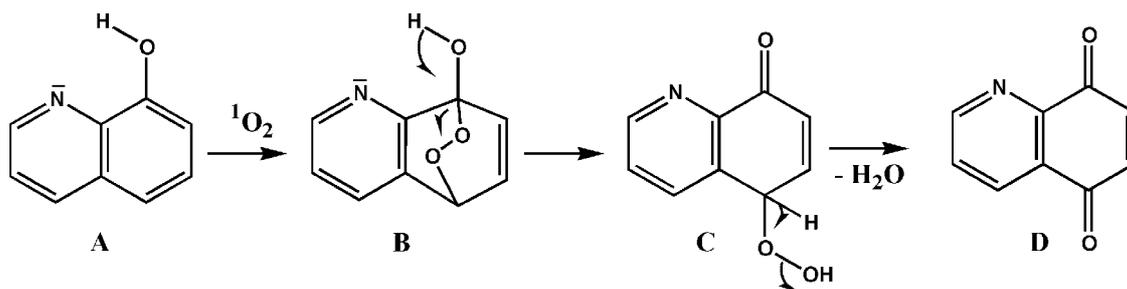


Abb. 3.18: Mechanismus der Photooxidation von **35**.

Bromierung und Arylierung

Die anschließende Bromierung und Arylierung erfolgte analog zu den Arbeiten von Schwandt [146] mit Brom in Eisessig. Die Monobromierung nach Thomson [168] ist am Chinolin-5,8-dion jedoch nicht möglich. Es erfolgt bereits bei äquimolarem Einsatz der Bromlösung Dibromierung mit entsprechend geringeren Ausbeuten. Daher wurde im weiteren immer eine doppeltmolare Menge Brom zur sofortigen Dibromierung verwendet.

Die bei der Arylierung entstehenden Regioisomere lassen sich so mit CH_2Cl_2 gut voneinander trennen. Es wird keine der beiden Orientierungen des Arylrestes bevorzugt, so dass die Isomere im Verhältnis 1:1 gewonnen werden konnten. Die Zuordnung der Strukturen zu den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erfolgte nach der von Schwandt [146] entwickelten und bewiesenen Theorie, nach der der Brom-Substituent eine deutliche Tieffeldverschiebung der dem Chinon benachbarten Protonen (hier Position 4) bewirkt. Dabei gilt, dass mit abnehmender Entfernung zum Bromatom die Tieffeldverschiebung zunimmt.

Entsprechend der Theorie ist der Einfluss des Brom-Substituenten auf 2-H und 3-H der Arylchinolin-5,8-dione gering, während für 4-H eine deutliche Tieffeldverschiebung von 0.08 ppm auftritt. Diese liegt in der typischen Größenordnung und kann demnach dem Einfluss des Broms zugerechnet werden. Die Zuordnung der Strukturen erfolgte gemäß **Abb. 3.19**.

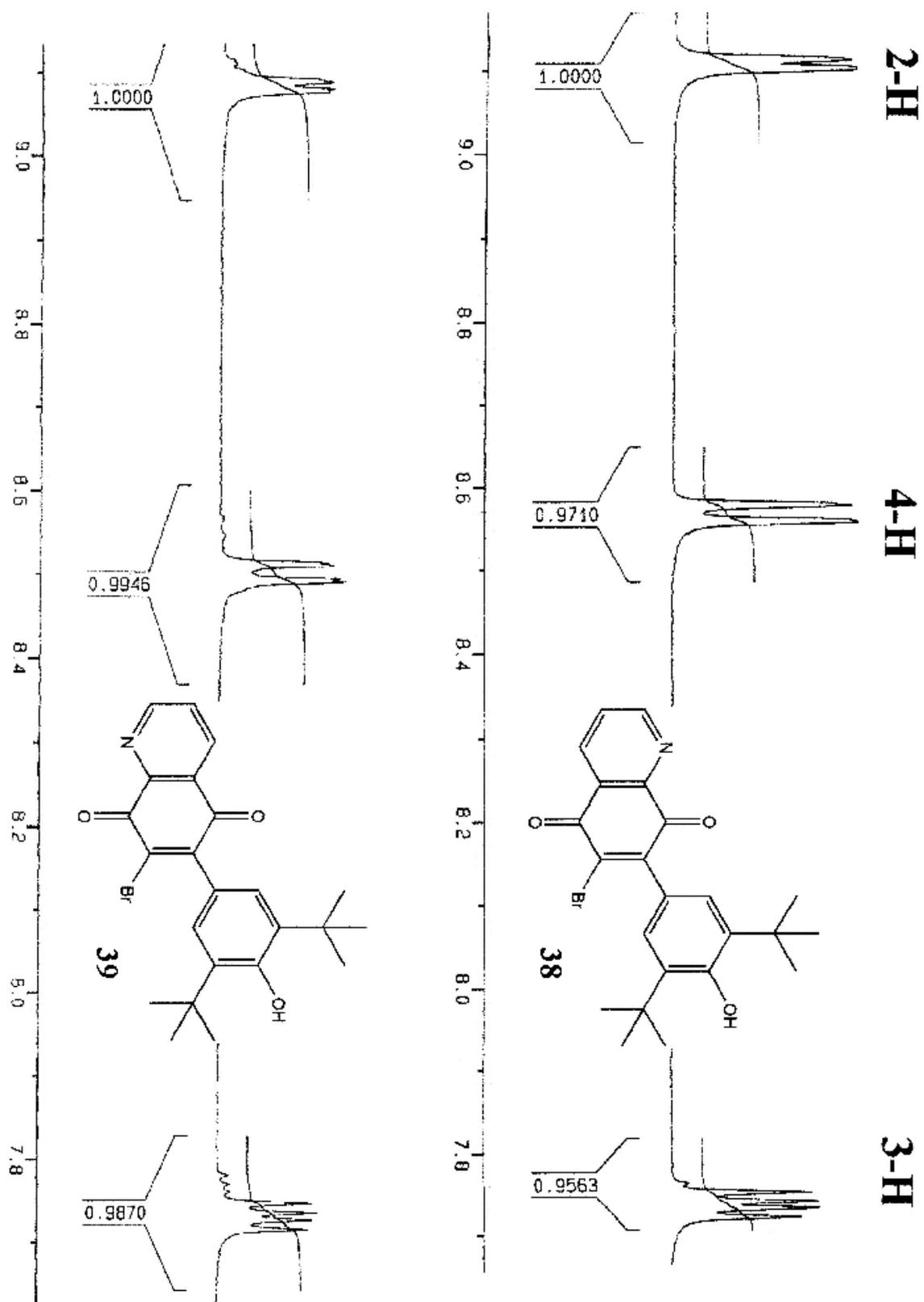


Abb. 3.19: Abhängigkeit der Tieffeldverschiebung der Chinolin-5,8-dion-Protonen von der Position des Brom-Substituenten der Isomere 38 und 39.

Austausch des Bromsubstituenten gegen OMe bzw. OH

Die Umsetzung der zuvor so getrennten Isomere zu den Methoxyverbindungen **40** und **41** erfolgte parallel nach Standardmethodik mit NaOH in Methanol. Auch der Austausch des Broms gegen eine Hydroxylgruppe ließ sich erfolgreich nach der bekannten Methode unter Erhalt der Hydroxyverbindungen **42** und **43** durchführen (**Abb. 3.16**).

Debutylierung

Weiteres Interesse bestand auch hier in einer schrittweisen Debutylierung. Zunächst wurde eine Methode mit TiCl_4 in CH_2Cl_2 gewählt [161], für die bekannt ist, dass sie bei Arylnaphthochinonen nicht über das monodebutylierte Produkt hinaus führt. Bei Einsatz des Arylchinolin-5,8-dions **38** kommt es jedoch unter diesen Bedingungen nicht zur Debutylierung. Aus diesem Anlass musste die drastischere Methode mit AlCl_3 in CH_2Cl_2 [161][169] herangezogen werden. Bei dieser Reaktion kommt es teilweise zum Austausch des Broms durch Chlor. Das entstandene Gemisch aus Chlor- und Brom-Arylnaphthochinon lässt sich dabei so nicht trennen. Um diesen Austausch zu unterbinden wurde die Reaktion nochmals mit AlBr_3 in CH_2Br_2 durchgeführt. In beiden Fällen war es nicht möglich das gewünschte Produkt zu erhalten, so dass eine Debutylierung bei dem vorliegenden Heterozyklus im Unterschied zum Carbozyklus nicht möglich zu sein scheint.

3.2.2 4-Substituierte 6-/7-Arylchinolin-5,8-dione

Im Rahmen der Struktur-Aktivitätsanalyse sollte durch Einführung von Halogenatomen in die Chinolin-Komponente der Chinolin-5,8-dione **38** und **39** der Effekt der Lipophilieerhöhung auf die 5-LO-Hemmung untersucht werden.

Dafür wurde die Synthese der 4-Halogen-arylchinolin-5,8-dione **51/52**, **53/54** und **55** gemäß **Abb. 3.21** geplant.

Das für die Synthese erforderliche 4-Chlorchinolin-5,8-dion **48** wurde in Anlehnung an die Methode zur Synthese des Alkaloids Meridine nach Bracher et al. [170] hergestellt. Der Synthesepfad ist in **Abb. 3.20** formuliert.

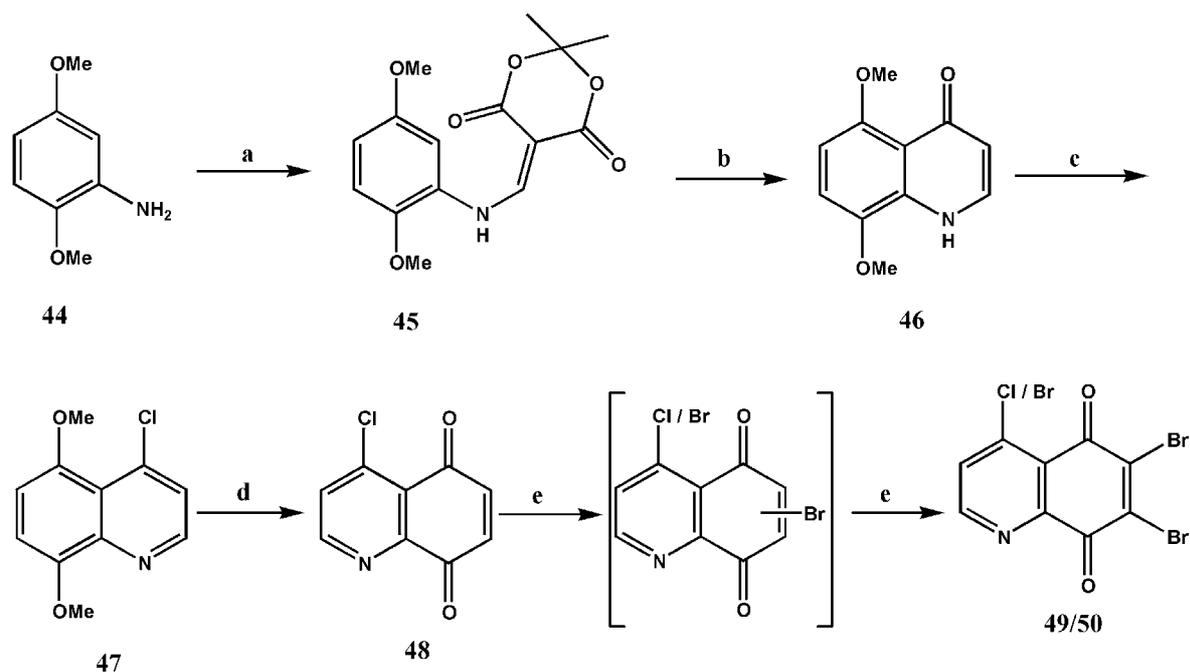


Abb. 3.20: Synthese des 4-Chlor/Brom-6,7-dibrom-chinolin-5,8-dions **49/50**.

a) Meldrumsäure/ $\text{HC}(\text{OMe})_3/\Delta$, **b)** $\text{Ph}_2\text{O}/\Delta$, **c)** SOCl_2/Δ , **d)** $\text{CAN}/\text{MeCN}/\text{RT}$, **e)** 1. $\text{Br}_2/\text{AcOH}/\text{RT}$, 2. NaOAc/Δ .

2,5-Dimethoxyanilin (**44**) wurde in das Meldrumsäure-Derivat **45** [171] überführt, welches thermisch zum Chinolin-4-on **46** [171] zyklisiert werden kann. **46** wurde im nächsten Schritt durch Erhitzen mit Thionylchlorid zum 4-Chlorchinolin **47** [172] aromatisiert und mit CAN zur Zielverbindung **48** [172] oxidiert.

Die Syntheseprobleme folgten bei der anschließenden Bromierung um **48** für die Arylierung mit DTBPH zu aktivieren. Zwar wird wie erwartet Brom an das Chinolin-5,8-dion-System addiert und Bromwasserstoff eliminiert, allerdings wird auch Chlor in 4-Position partiell in Abhängigkeit von der Reaktionsdauer durch Brom substituiert. Die Chlor-/Bromgemische können $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch differenziert, aber chromatographisch nicht getrennt werden. Während der Bromanteil im Gemisch bei der Monobromierung noch gering ist, ist er bei der Dibromierung beträchtlich.

Bei der nachfolgenden Arylierung entstanden entsprechende Gemische (**Abb. 3.21**). Auffallend war jedoch, dass im Unterschied zum in 4-Position unsubstituierten Dibromchinolin-5,8-dion **37** die Arylierung sowohl mit dem 4-Chlor- als auch mit dem 4-Bromchinolin-5,8-dion-Analogon regiospezifisch verläuft. Beide $^1\text{H-NMR}$ -Signalgruppen lassen keine Bildung des Stellungsisomers wie bei den Arylchinolin-5,8-dionen **38** und **39** sowie bei den Arylisoquinolin-5,8-dionen **59/60** erkennen. Durch das Fehlen des

Protons in 4-Position gelang jedoch die eindeutige Zuordnung, welches Isomer entstanden ist, nicht. Dasselbe gilt auch für die Folgeprodukte **53/54** und **55**. **55** entsteht als einheitliches Produkt bei der Verseifung des vinylogenen Säurehalogenidgemisches **51/52** in stark alkalischer Lösung. Hierbei wird gleichzeitig die Halogensubstitution an C-4 durch eine Methoxy-Gruppe ersetzt.

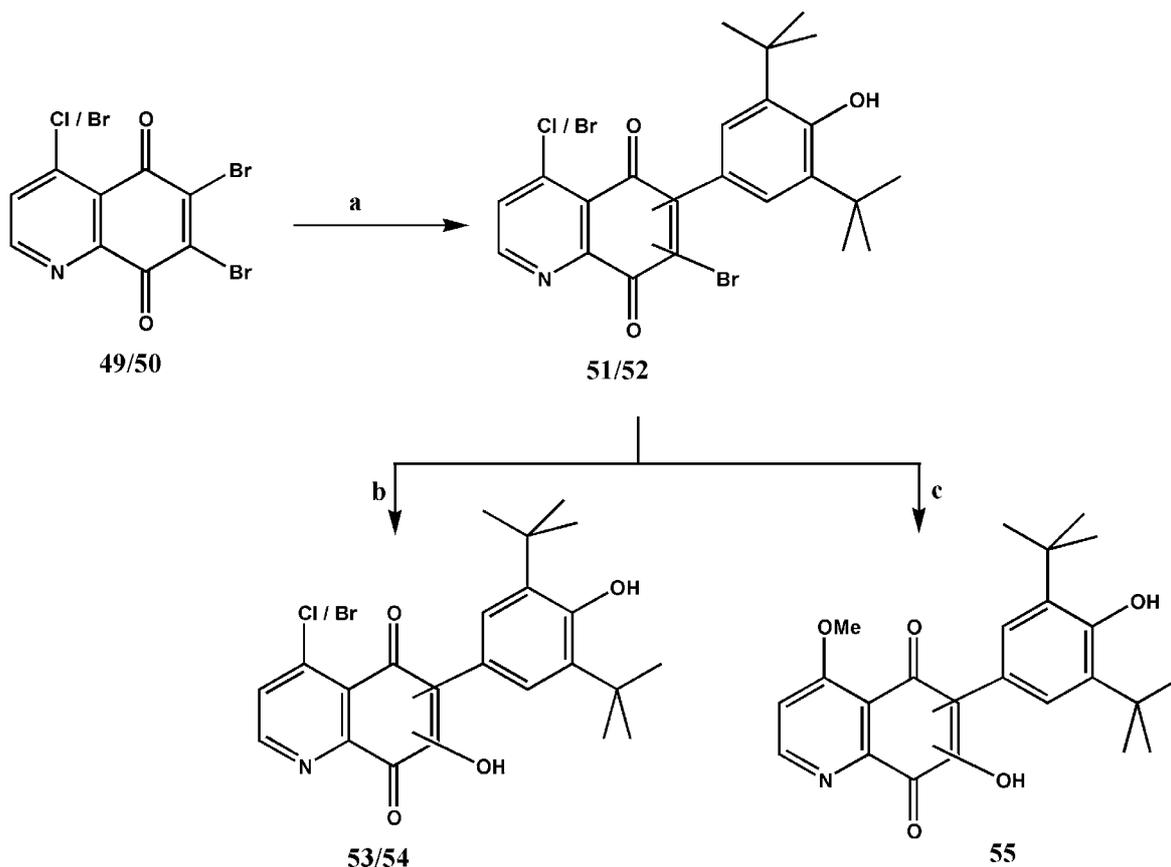


Abb. 3.21: Synthese der 4-Halogen-arylchinolin-5,8-dione **51/52**, **53/54** und **55** aus **49/50**.

a) DTBPH/DMSO/K₂CO₃, **b)** K₂CO₃/MeOH/H₂O/Δ, **c)** KOH/MeOH/H₂O/Δ.

Die Gemische **51/52** und **53/54** wurden als solche in den biochemischen Assays eingesetzt, da zwischen 4-Chlor- und 4-Brom-Derivat keine wesentlichen Aktivitätsunterschiede erwartet wurden. Diese Hypothese wird durch die nicht signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Enzymhemmungen zwischen den 3-Chlor- und 3-Brom-arylnaphthochinonen gestützt.

3.2.3 Isochinolin-5,8-dione

Nach der erfolgreichen Einführung von Stickstoff in die 5- und 8-Position des Naphthochinons, sollten als nächstes die isomeren Isochinolin-5,8-dion-Derivate synthetisiert werden um so auch die Positionen 6 und 7 des Naphthochinons mit Stickstoff zu besetzen.

Verschiedene Isochinolindione, welche Aktivitäten gegen Mykobakterien, *Bacillus subtilis* und *Candida albicans* aufweisen, konnten aus Actinomyceten und marinen Schwämmen isoliert werden [173][174].

Für die Synthese sollte auch hier die zuvor erfolgreiche Photooxidation Verwendung finden. Die Reaktion als solche erfolgt auch, aber das Isochinolin-5,8-dion ist vergleichsweise zersetzungsanfällig an der Luft, so dass die nachfolgende Aufarbeitung nicht zufriedenstellend gelöst werden konnte. Als alternative Oxidationsmethode wurde die Teuber-Reaktion, eine Oxidation im Zweiphasensystem unter PTC mit Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und mit Fremy's Salz als Oxidationsmittel [175], gewählt. Auch hier erwies sich die Isolierung des Produkts als schwierig, so dass nach vorsichtigem Einengen ohne weitere Reinigung mit der Bromierung in Eisessig fortgefahren wurde. Ein weiteres Problem stellte sich beim Upscaling. Die Ausbeute verschlechterte sich deutlich bei der Vergrößerung des Ansatzes. Als interessant erwies sich dabei die Beobachtung, dass die Reaktion im Zweiphasensystem unter Weglassen des Phasentransferkatalysators zum gewünschten Erfolg führte und nun auch bei einem größeren Ansatz Ausbeuten von 85% erreicht werden konnten. Die Bromierung wurde aber weiterhin sofort mit dem Rohprodukt durchgeführt (**Abb. 3.22 a+b**).

Die Arylierung erfolgte nach Standardmethode. Im Gegensatz zu den Chinolin-5,8-dion-Derivaten war eine Trennung der Regioisomere nicht möglich. Auch nach dem Austausch des Brom-Substituenten gegen OH nach Standardmethode blieb eine sa Auftrennung der Isomere erfolglos (**Abb. 3.22 c+d**). In beiden Fällen gingen also die Isomere in die biochemischen Untersuchungen ein.

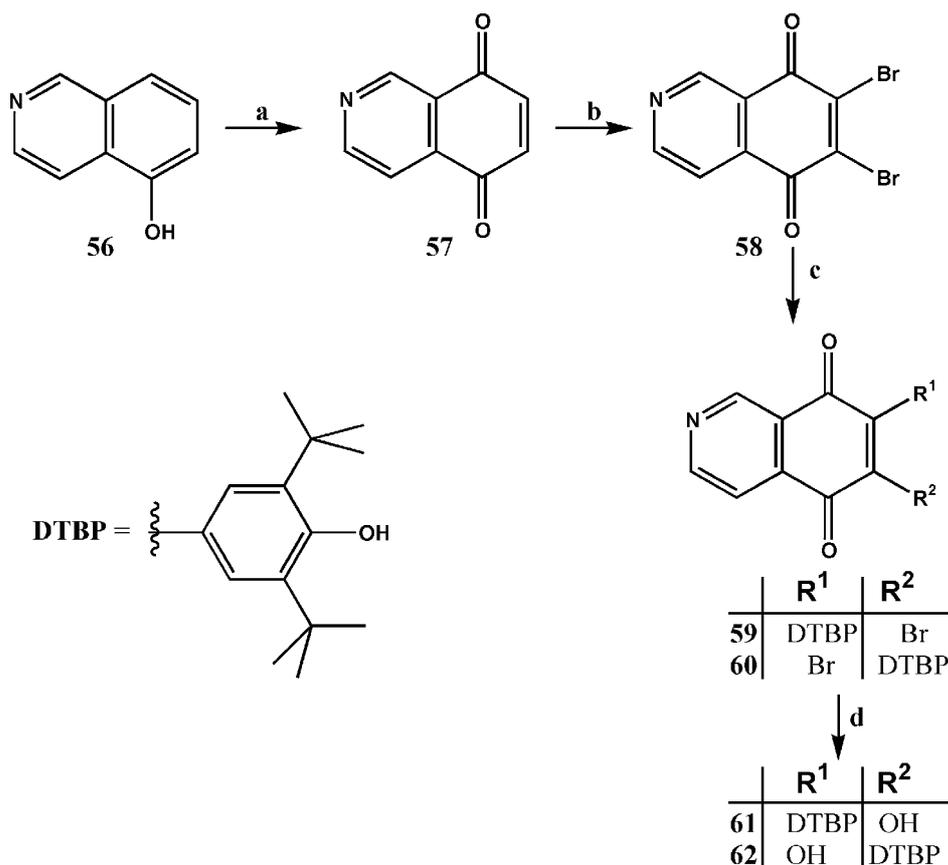


Abb. 3.22: Synthese der Isochinolin-5,8-dion-Derivate **59/60** und **61/62**.

a) $K_2(SO_3)_2NO$ (Fremy's Salz)/ $H_2O/EtOAc/RT$, **b)** 1. $Br_2/AcOH/RT$, 2. $NaOAc/\Delta$,
c) DTBPH/ $K_2CO_3/DMSO/RT$, **d)** $NaOH$ (1 mol/L $MeOH/H_2O = 1:1$)/ Δ .

Die Isomere ließen sich im 1H -NMR-Spektrum deutlich voneinander unterscheiden und aus dem Verhältnis der Integrale ließ sich das Isomerenverhältnis eindeutig bestimmen. Bei den Brom-Derivaten **59/60** erkennt man, dass immer das Proton des Isomers, welches dem Bromsubstituenten näher steht, eine stärkere Tieffeldverschiebung erfährt. Das Verhältnis **56:57** beträgt ca. 4:1. Bei den Hydroxyverbindungen erfolgte die Zuordnung anhand des Vergleichs der Mengenverhältnisse der Isomere, die für die Brom-Derivate bestimmt wurden.

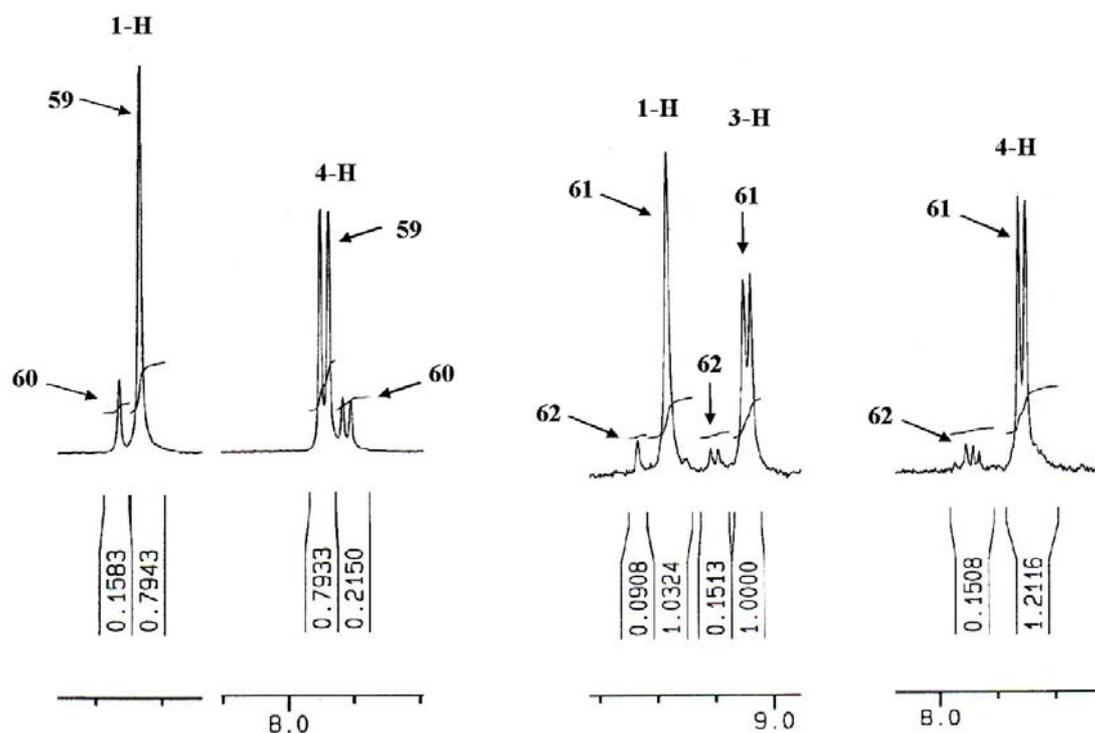


Abb. 3.23: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Isomerengemische **59/60** und **61/62**.

3.2.4 Chinoxalin-5,8-dione

Aktivitätsuntersuchungen an N-haltigen Heterozyklen zeigten, dass die Anzahl und Position der Stickstoffatome einen wichtigen Einfluss auf die Zytotoxizität haben [176]. Chinoxalin-5,8-dione, die im Vergleich zu den Chinolin-5,8-dionen über ein Stickstoffatom mehr verfügen, besitzen Antitumoraktivität [177], welche bei *p*-Chinonen stärker ausgeprägt ist als bei *o*-Chinonen [178]. Zudem konnte Schwandt [146] zeigen, dass die Einführung von Methylgruppen in die 5- bzw. 8-Position der Standardverbindung **1** zu einer Steigerung der 5-LO-Hemmaktivität führt. Es ist dabei unerheblich in welcher Position die Methylgruppe eingeführt wird oder ob beide Positionen substituiert werden. Im folgenden sollte nun geprüft werden, inwieweit die Anzahl der Stickstoffatome einen Einfluss auf die LO-Hemmung besitzt oder ob auch hier, in Analogie zu den Arylnaphthochinonen, gleiche Hemmaktivitäten unabhängig von der Anzahl und Position der Stickstoffatome ermittelt werden.

Der Aufbau des Chinoxalin-Gerüsts erfolgte nach den in **Abb. 3.24** und **Abb. 3.25** dargestellten Syntheschemata:

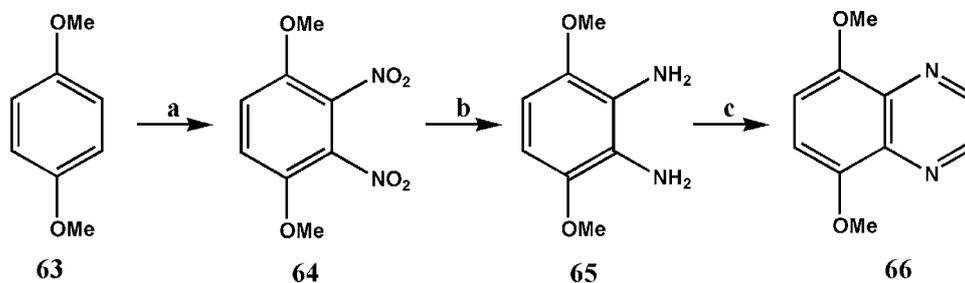


Abb. 3.24: Aufbau des 5,8-Dimethoxychinoxalin-Grundgerüsts.

a) HNO₃/AcOH/RT, **b)** Zn/H₂SO₄/AcOH/H₂O/Δ, **c)** Glyoxal-Bisulfit-Addukt/H₂O/70°C.

Die Nitrierung erfolgte nach Habermann [179] durch Zusatz von konzentrierter Salpetersäure zu einer Lösung von **63** in Eisessig. Der Vorteil einer zunächst durchgeführten Mononitrierung, wie von Nietzki und Reckberg [180] beschrieben, konnte dabei nicht bestätigt werden. Das entstehende Gemisch aus *o*- und *p*-Dinitro-1,4-dimethoxybenzen lässt sich durch aufwendige SC mit CH₂Cl₂ reinigen. Es zeigte sich aber, dass nach Ausschütteln des Ansatzes mit CH₂Cl₂ und vorsichtigem Einengen zunächst hauptsächlich das schwerer lösliche *o*-Dinitro-1,4-dimethoxybenzen **64** auskristallisiert, so dass auf die aufwendige sc Trennung verzichtet werden konnte. Die Reduktion zum Diamin **65** erfolgte mit Zn/H₂SO₄ in Eisessig unter Argonatmosphäre. Als problematisch erwies sich der Ringschluss zu **66**. Trotz vielfältiger Variationen der Reaktionsbedingungen wurden stets äußerst unbefriedigende Ausbeuten erzielt. Wichtig ist hier die Verwendung einer verdünnten wässrigen Lösung des Diamins als auch des Glyoxal-Bisulfit-Addukts, da ansonsten Polymerisierung erfolgt [181] (**Abb. 3.24**).

Die anschließende Oxidation zum Chinon mit CAN verlief dafür wieder unproblematisch. Die Bromierung erfolgte in Eisessig wie in allen anderen Fällen auch. Abschließend wurde nach Standardmethode aryliert (**Abb. 3.25**).

Wegen der sehr geringen verfügbaren Menge an Verbindung **66** konnten auch nur geringe Mengen **69** erhalten werden. Diese reichten für eine erfolgreiche weitere Umsetzung nicht mehr aus.

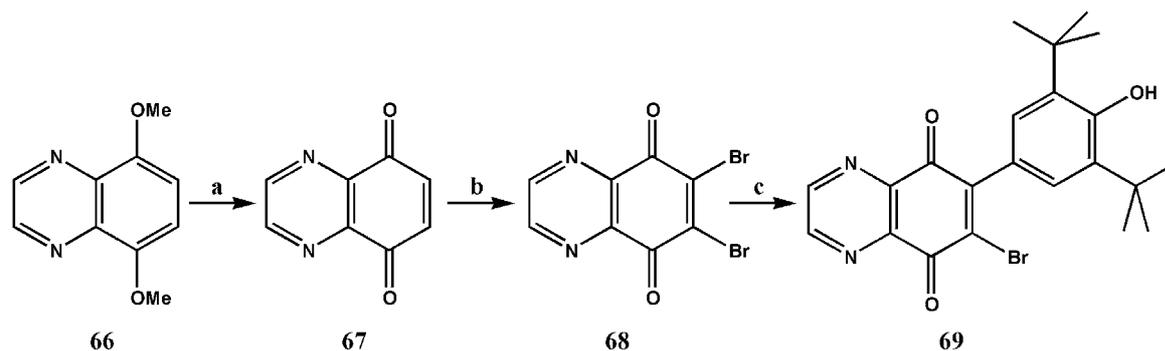


Abb. 3.25: Synthese des Chinoxalin-5,8-dion-Derivats **69**.

a) CAN/MeCN/RT, **b)** 1. Br₂/AcOH/RT, 2. NaOAc/Δ, **c)** DTBPH/K₂CO₃/DMSO/RT.

3.2.5 Indol-4,7-dione

Wie in 1.4.3 beschrieben, zeichnen sich die verschiedenen LO durch unterschiedliche Volumina ihrer lipophilen Taschen aus. Durch die Änderung der Ringgröße könnte deshalb der Zugang eines Hemmstoffes zum aktiven Zentrum positiv oder negativ beeinflusst werden. Da in der Arbeitsgruppe Wurm bisher nur sechsgliedrig anellierte Ringsysteme untersucht wurden, sollten nun auch analoge fünfgliedrige Systeme in das Programm aufgenommen werden. Beim Übergang vom Chinolin- zum Indolsystem ändert sich gleichzeitig die Funktion bei der Ausbildung von H-Brücken: Das freie Elektronenpaar des Chinolins kann als Protonenakzeptor fungieren, während das Indol selbst Protonendonator in H-Brücken ist. Auf diese Weise ergeben sich neue WW-Möglichkeiten.

Die Synthese wurde ausgehend von 4-Hydroxyindol entsprechend **Abb. 3.26** geplant:

Die Oxidation mit Fremy's Salz erfolgte nach einer Vorschrift von Troxler et al. [182]. Als problematisch erwies sich dann aber bereits die nachfolgende Bromierung, da keine reinen Mono- und Dibrom-Derivate gewonnen werden konnten. Da auch die Doppelbindung des Pyrrols angegriffen wird, erhält man zusätzlich auch Tri- und Tetrabrom-Derivate. Die Positionen der Bromierung ließen sich dabei nicht zuordnen, da immer nur Mischspektren vorlagen. Die einzige Verbindung, die sich mit eindeutiger Strukturzuordnung synthetisieren ließ, ist die Tetrabrom-Verbindung **72**. Diese sowie auch die zuvor erhaltenen Gemische ließen sich im weiteren jedoch bemerkenswerterweise nicht arylieren, so dass die Synthese dieser Substanzklasse nicht weiter verfolgt wurde.

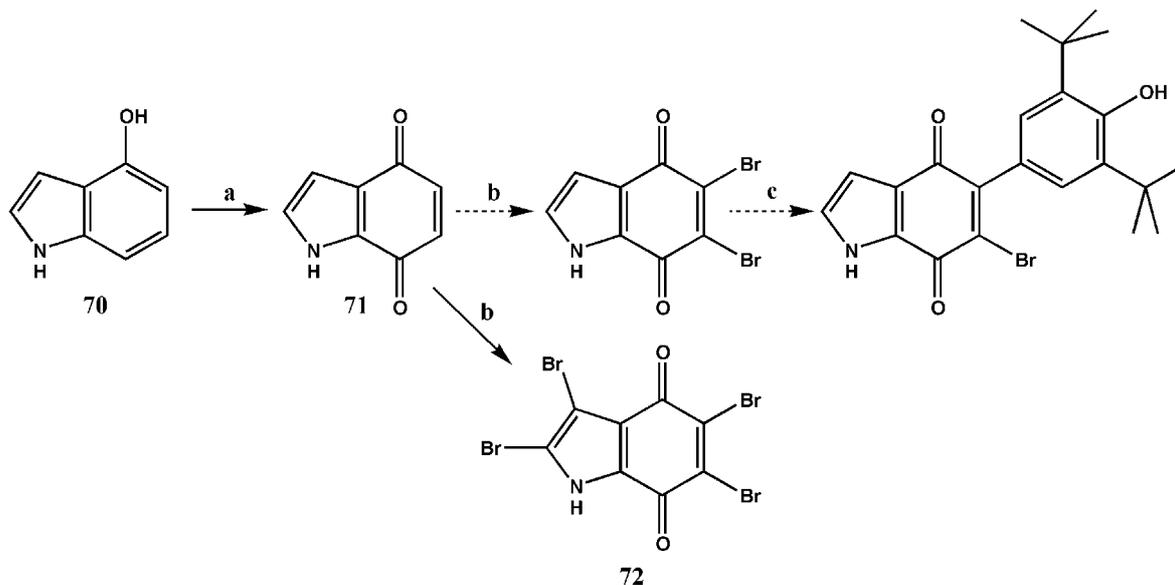


Abb. 3.26: Synthesepfad für die Indol-4,7-dione.

a) Fremy's Salz/Aceton/H₂O/RT, b) 1. Brom/AcOH/RT, 2. NaOAc/Δ, c) DTBPH/K₂CO₃/DMSO/RT.

3.2.6 Benzothiophen-4,7-dione

Als erfolgreicher stellte sich die Synthese der schwefelanalogen Benzothiophen-4,7-dione dar. Es handelt sich auch hier um einen elektronenreichen Heteroaromaten. Dieser besitzt wie Chinolin ein freies Elektronenpaar, welches für WW mit dem aktiven Zentrum zur Verfügung gestellt werden kann.

Natürlich vorkommende Vertreter dieser Substanzklasse konnten erst in den späten 70er Jahren aus *Caldariella acidophila*, einem extrem thermophilen und acidophilen Bakterium, isoliert werden [183]. Die Literaturdaten zur Biochemie von Benzothiophenchinonen sind eher gering. Zu erwähnen ist die Antitumoraktivität von Thiophenanaloga der Antibiotika Daunorubicin und Mitoxantron [184][185], sowie die Antiprotozoenaktivität einiger thiophenhaltiger Chinone [186].

Der Aufbau des Benzo[*b*]thiophen-Gerüsts erfolgte ausgehend von Dimethoxybenzen (**Abb. 3.27**). Als erstes erfolgte die Chlorsulfonierung in *o*-Position nach der Methode von Huntress und Carten [187] in CH₂Cl₂. Das resultierende Sulfochlorid wurde dann mit Zn/H₂SO₄ in Eisessig zum Thiol reduziert. Die gewählte Zyklisierung gleicht

mechanistisch der von Anilin ausgehenden Chinolinsynthese nach Skraup. Das Thiol wurde dazu mit Bromacetaldehyddimethylacetal unter Zusatz einer katalytischen Menge KI im alkalischen Milieu umgesetzt und anschließend mit Polyphosphorsäure (PPA) der Ringschluss induziert.

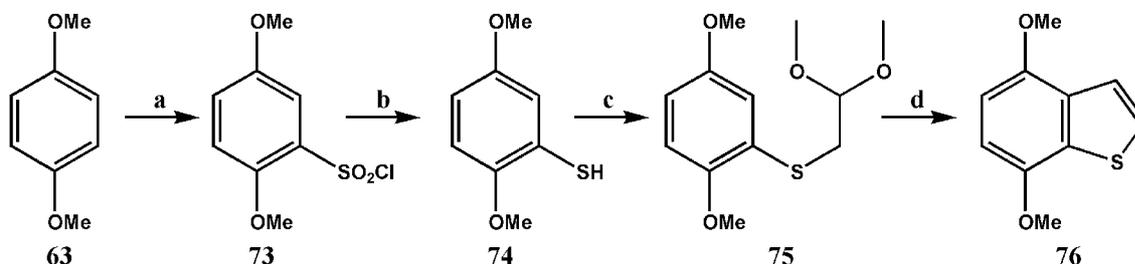


Abb. 3.27: Aufbau des Benzo[*b*]thiophen-4,7-dion-Gerüsts.

a) HSO₃Cl/CH₂Cl₂/RT, **c)** Zn/H₂SO₄/AcOH/H₂O/Δ, **c)** Br-CH₂CH(OCH₃)₂/KI/K₂CO₃/DMSO/RT, **d)** PPA/Xylol/Δ.

Die oxidative Demethylierung erfolgte mit CAN in Acetonitril. Das resultierende Chinon **77** wurde wie folgt umgesetzt (**Abb. 3.28**):

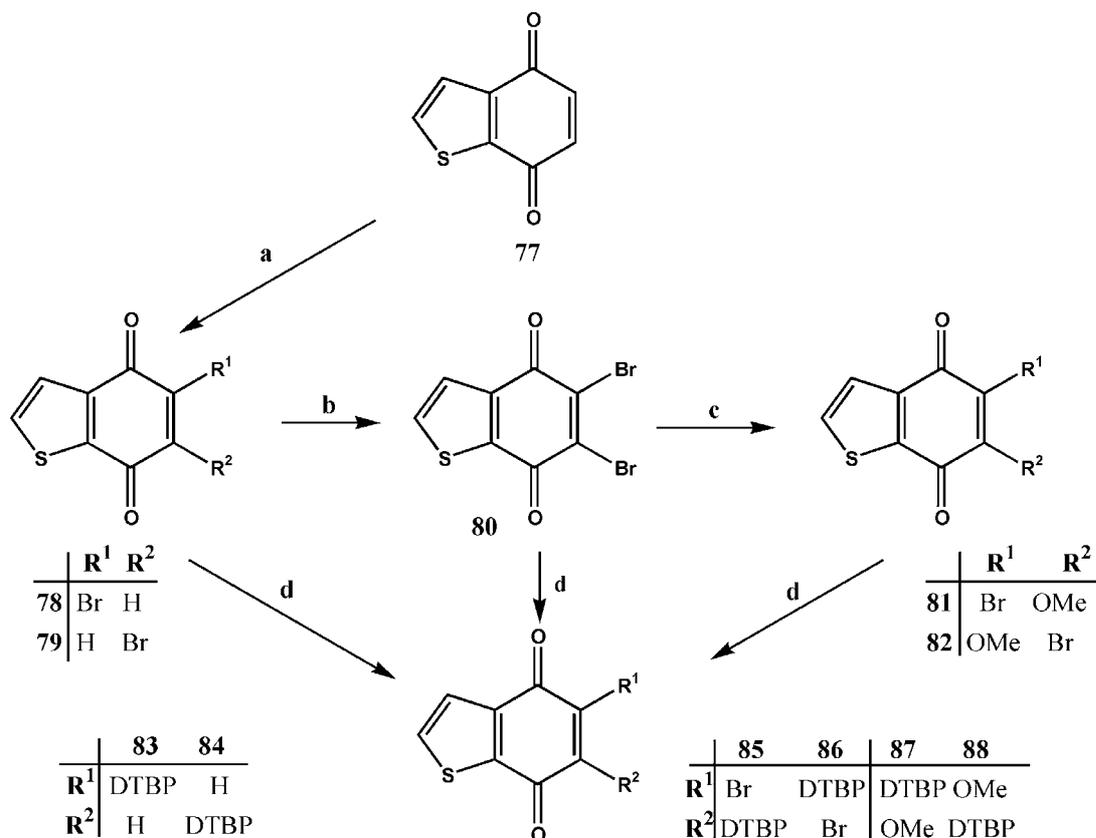


Abb. 3.28: Synthese der Aryl-benzo[*b*]thiophen-4,7-dione.

a+b) 1. Br₂/AcOH/RT, 2. NaOAc/Δ, **c)** NaOH/MeOH/RT, **d)** 1. DTBPH/K₂CO₃/DMSO/RT, 2. SC mit Toluol.

Bei der stufenweisen Bromierung mit einem Äquivalent Brom in Eisessig wurde zunächst das Isomerengemisch der Monobrom-Derivate **78/79** gewonnen. Die Isomere sind im ^1H -NMR-Spektrum deutlich voneinander zu unterscheiden und konnten nach der von Schwandt [146] aufgestellten Theorie zugeordnet werden (**Abb. 3.29**). Die Protonen des Thiophenrings (**78**), welche dem Bromsubstituenten näher stehen als dieselben Protonen von **79**, werden um 0.07 ppm (3-H) bzw. 0.04 ppm (2-H) zu tieferem Feld verschoben.

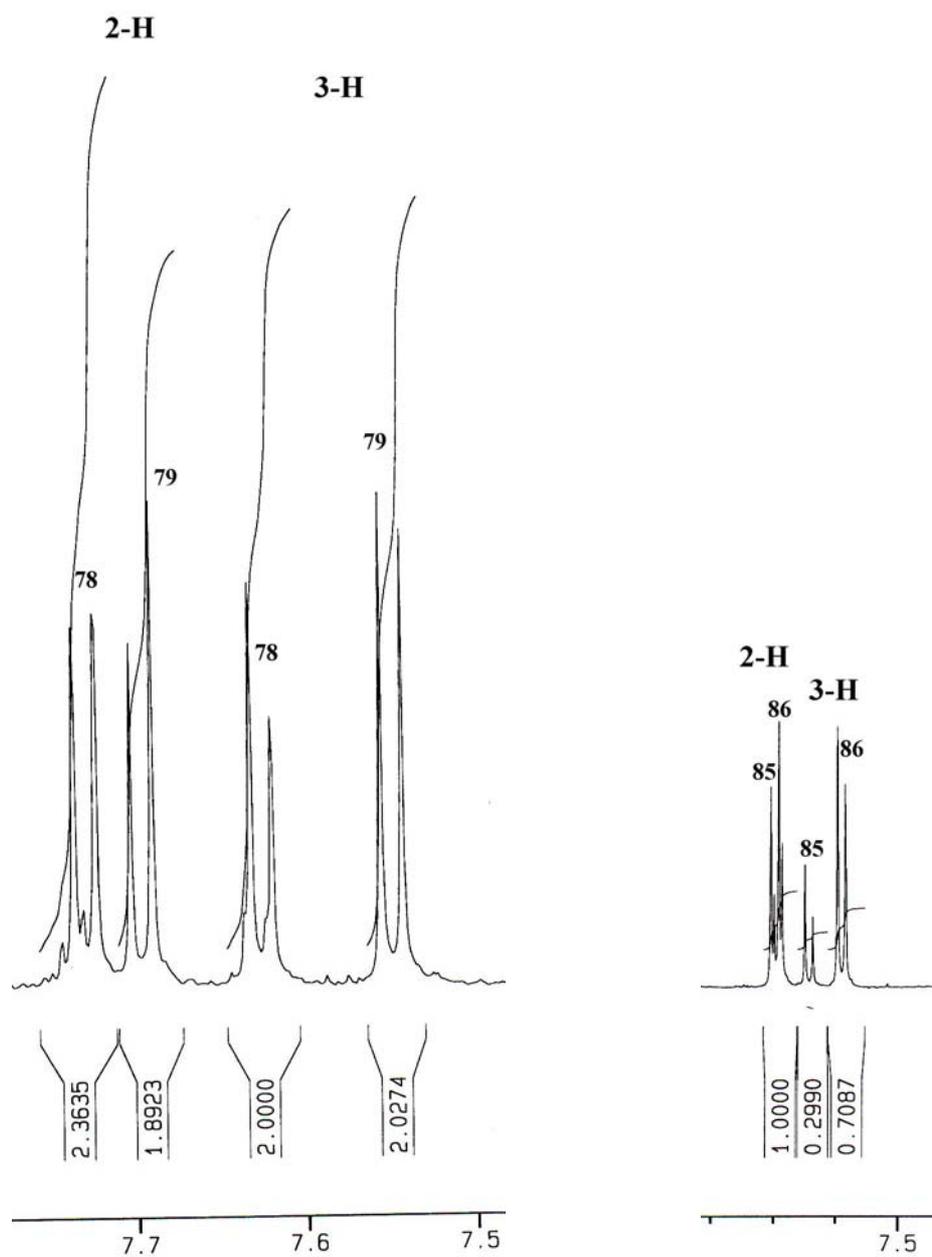


Abb. 3.29: ^1H -NMR-Spektren der Isomerengemische **78/79** und **85/86**.

Die Trennung der Isomere war auch in diesem Fall nicht möglich, so dass nur das Isomerengemisch für die Arylierung zur Verfügung stand. Für das nach der Arylierung resultierende Isomerengemisch **83/84** lässt sich eine Unterscheidung der Isomere nicht vornehmen, da hier der Einfluss des Bromsubstituenten fehlt und somit keine eindeutige Verschiebung stattfindet. Der zweite Bromierungsschritt führte dann zum Dibrom-Derivat **80**. Eine Bromierung der Doppelbindung im Thiophen, wie sie für das Indol-4,7-dion im Pyrrol beobachtet wurde, fand hier nicht statt. Die Dibrom-Verbindung wurde dann standardmäßig aryliert. Es entstand wiederum ein Isomerengemisch, welches sich nicht trennen ließen. Wie im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Brombenzo[*b*]thiophen-4,7-dione **78/79** lässt sich auch für die arylierten Verbindungen **85/86** eine eindeutige Zuordnung der Isomere nach der von Schwandt [146] aufgestellten Theorie vornehmen (**Abb. 3.29**). Das Proton von **85**, welches dem Bromsubstituenten näher steht als dasselbe Proton von **86**, wird gegenüber diesem um 0.05 ppm (3-H) zu tieferem Feld verschoben. Der übliche Austausch des Broms gegen eine Methoxyfunktion mit Methanol/NaOH ließ sich dann überraschenderweise nicht durchführen. Der entsprechende Austausch gelang aber am nicht arylierten Dibrombenzothiophen-4,7-dion **80**. Das nicht trennbare Isomerengemisch **81/82**, für welches ebenfalls eine Isomerenzuordnung anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums vorgenommen werden konnte (**Abb. 3.30**), zeigt wieder für das dem Bromsubstituenten nächstliegende Proton von **81** eine Tieffeldverschiebung von 0.05 ppm (3-H) gegenüber demselben Proton von **82**. Die Arylierung dieses Gemisches erfolgte nach Standardmethode. Hierbei entstand das Vierkomponentengemisch **85/86/87/88**, da offensichtlich der Brom- sowie der Methoxy-Substituent bei der Arylierung um das Nukleophil konkurrieren. Die Trennung der Brom- (**85/86**) von den Methoxy-Derivaten (**87/88**) war mittels SC mit Toluol möglich, während die weitere Auftrennung in die einzelnen Isomere nicht gelang. Die Zuordnung der Isomere im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war in diesem Fall trotz Fehlen des Bromsubstituenten möglich, da davon ausgegangen werden konnte, dass sich beide Isomere **81/82** gleichermaßen umsetzen lassen. Dieses wurde durch die gleiche Isomerenverteilung (1:2) für die Arylverbindungen **87/88** belegt, so dass die Zuordnung anhand des Isomerenverhältnisses erfolgen konnte (**Abb. 3.30**).

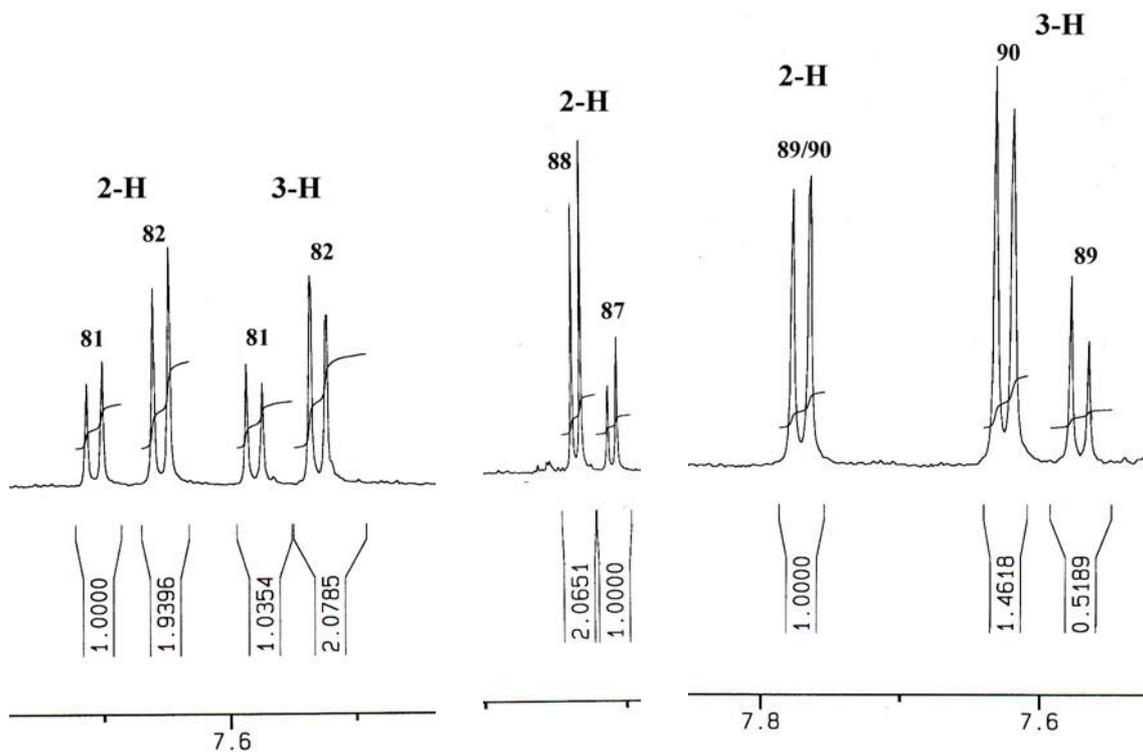


Abb. 3.30: ^1H -NMR-Spektren der Isomerengemische **81/82**, **87/88** und **89/90**.

Auch der Austausch des Brom-Substituenten gegen eine Hydroxy-Funktion ließ sich nicht mit NaOH in $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ durchführen. Anstelle dessen gelang die Spaltung der Methoxy-Funktion mit Bortribromid in CH_2Cl_2 im Sinne einer Etherspaltung (Abb. 3.31).

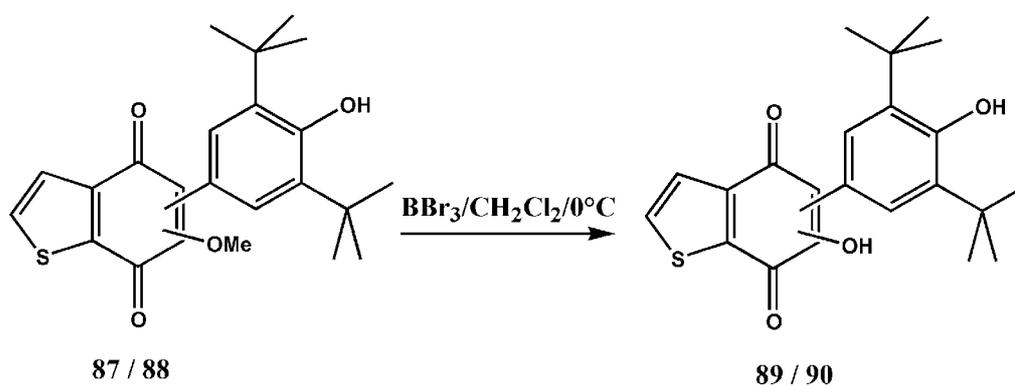
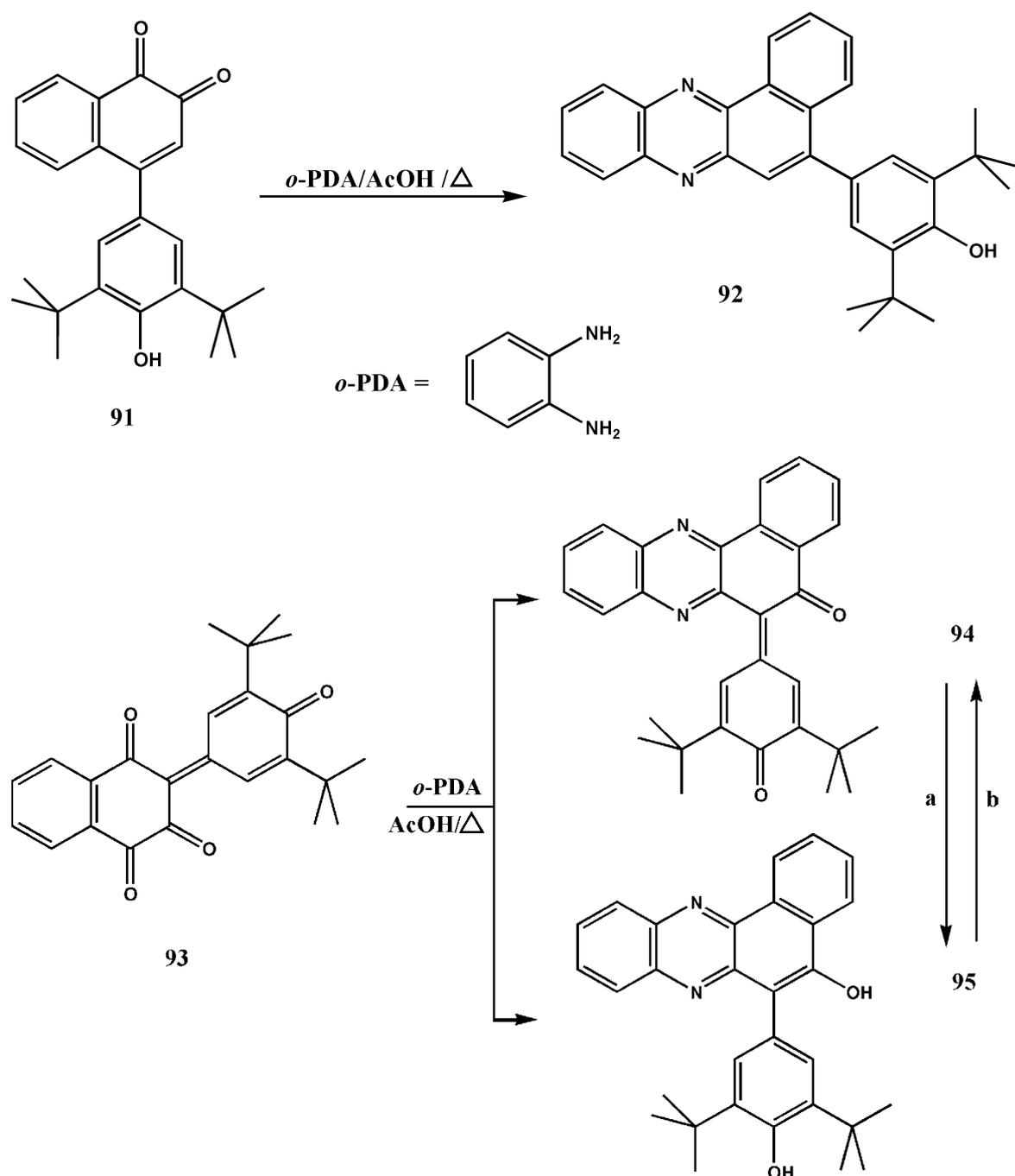


Abb. 3.31: Spaltung der Methoxyfunktion des Isomerengemisches **87/88**.

Das entstandene Isomerengemisch **89/90** ließ sich so nicht trennen, sich aber im ^1H -NMR-Spektrum differenzieren. Hierbei wurde erneut das Mengenverhältnis der Isomere herangezogen (Abb. 3.30).

3.3 Derivatisierung etablierter 5-LO-Inhibitoren

3.3.1 Phenazin-Derivate aus 1,2-Naphthochinonen

Abb. 3.32: Synthese der Benzo[*a*]phenazine **92**, **94** und **95**.a) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$, b) CAN/MeCN .

Die von Wurm als 5-LO-Inhibitoren synthetisierten Naphthochinone **91** [188] und **93** [139] sind funktionalisierte Verbindungen, die sich für die Gewinnung von Heterozyklen anbieten. Durch die Kondensation mit *o*-Phenylendiamin nach einem Verfahren von Ukhin et al. [189] entstehen neue Phenazin-Derivate (**Abb. 3.32**).

Für eine Reihe von Benzophenazinen konnte eine duale Hemmung der Topoisomerasen I und II nachgewiesen werden, was sie zu aussichtsreichen Wirkstoffen gegen diverse Krebserkrankungen macht [190]. In der vorliegenden Arbeit sollte nun getestet werden, ob durch den Umbau der arylierten Naphthochinone **91** und **93** in die analog substituierten Phenazine **92**, **94** und **95** die 5-LO-Hemmung erhalten bleibt oder ob das Aktivitätsspektrum zugunsten einer 12-LO-Inhibition verschoben wird.

Die Reaktion der *o*-Chinone in siedendem Eisessig mit dem 1,2-Diamin erfolgt nahezu schlagartig in besten Ausbeuten. Besonders interessant ist die Reaktion der Tetraoxoverbindung **93** (**Abb. 3.32**): Mit 1 mol Phenylendiamin entsteht ein sc trennbares Gemisch aus dem *p*-Chinonmethid **94** und dem vinylogenen Hydrochinon **95**. Mit überschüssigem *o*-Phenylendiamin entsteht nahezu ausschließlich **95**. Unter Einwirkung von Dithionit wird **94** quantitativ zu **95** reduziert, das mit CAN zu **94** rücoxidiert wird.

3.3.2 Benzonaphthofurane: Versuch zur Synthese des Dihydroxyphenyl-naphthochinons **97**

Eine besonders interessante Verbindung ist der potente 5-LO-Inhibitor **96** (**Abb. 3.33**). Das Benzonaphthofuran-Derivat wurde von Schwandt [146] bei der Debutylierung des Chlorarylnaphthochinons **2** mit Titan(IV)-chlorid gewonnen. Da die Versuche über den Carbaldehyd **6** (siehe S. 47) durch Bayer-Villiger-Oxidation eine weitere Hydroxyfunktion in den Hydroxyphenyl-Substituenten einzuführen, gescheitert waren, erschien **96** als geeignete Ausgangskomponente für einen neuen Ansatz. Durch oxidative Spaltung des Furanrings in **96** mit CAN sollte **97** auf schnellem Wege synthetisiert werden. Wegen der schlechten Löslichkeit von **96** in Acetonitril bei RT wurde DMF als Reaktionsmedium eingesetzt. Es resultierte ein äußerst komplexes Produktgemisch mit **98** als Hauptprodukt und sehr geringen Mengen der gesuchten Verbindung **97**. Neben Spuren von **99** wurden die weiteren Nebenprodukte nicht aufgeklärt (**Abb. 3.33**).

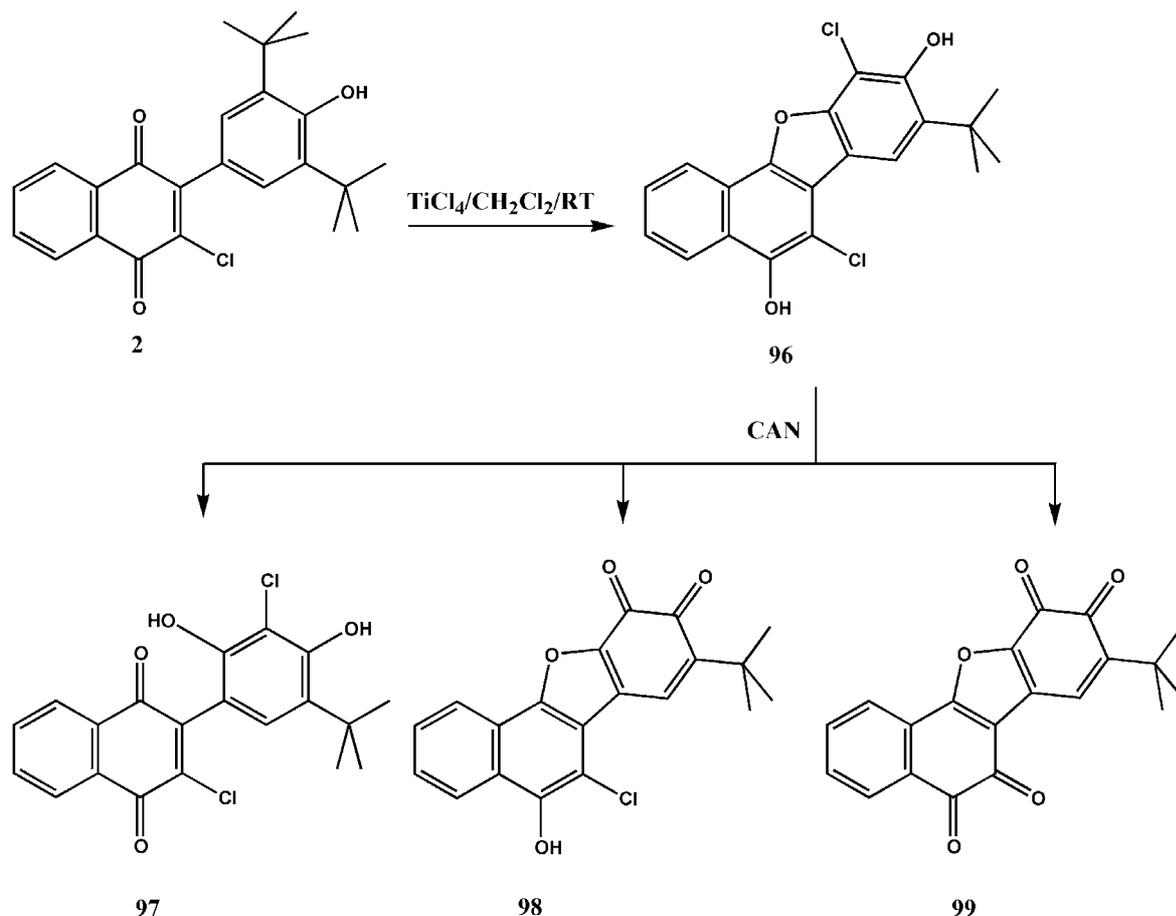


Abb. 3.33: Oxidation des Benzonaphthofurans **96** mit CAN.

Der Versuch **98** zum Katechol-Derivat zu reduzieren führte während der Aufarbeitung zur Autooxidation, so dass am Ende **98** immer wieder unverändert vorlag. Wegen dieser Oxidationsempfindlichkeit wäre das Katechol auch keine geeignete Testsubstanz für die biochemischen und pharmakologischen Experimente gewesen.

3.4 Synthese der Arylbenzochinone **101-103**, **105** und **107**

Die biochemischen Untersuchungen der bislang synthetisierten Testverbindungen auf ihre 5-LO-Hemmaktivitäten zeigten keine wesentliche Verstärkung gegenüber der Standardverbindung **1**. Derselbe Befund ergab sich auch in den vorausgehenden Arbeiten von

Wurm [139][169] und Schwandt [146] bei der Herstellung von 1,2- und 1,4-Naphthochinonen (**A**) sowie in der Arbeit von Probst [191] bei der Synthese der 1,2- und 1,4-Anthrachinone (**B**) (**Abb. 3.34**). Ausnahmen bildeten dabei das Isomerengemisch der Methoxybenzo[*b*]thiophene **87/88**, das Chinoxalin-Derivat **69** und das Benzonaphthofuran **96**. In keinem Fall konnte dabei deutlich in den submikromolaren Bereich vorgedrungen werden.

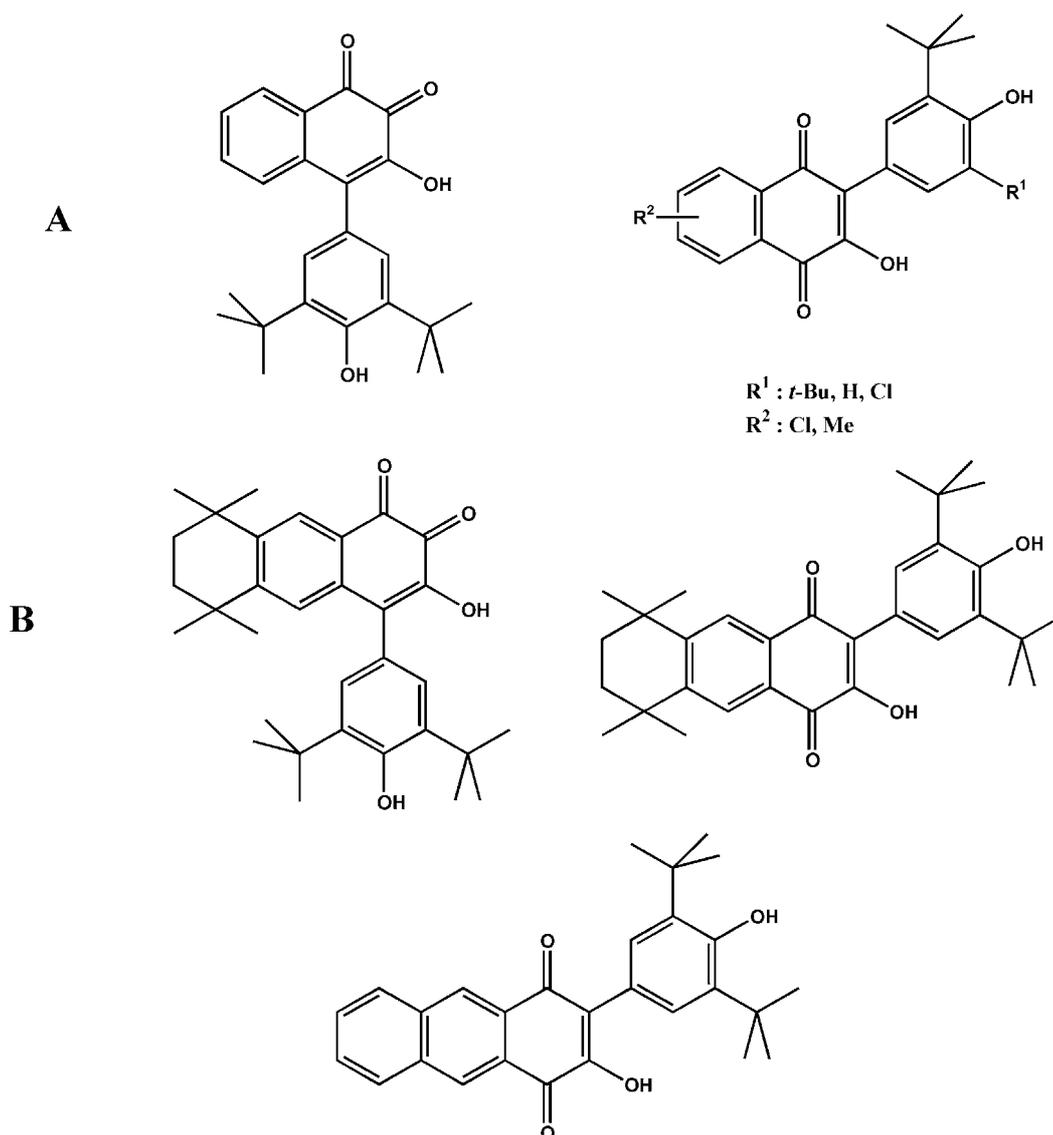


Abb. 3.34: Zusammenstellung der von Wurm, Probst und Schwandt synthetisierten Aryl-1,2- und -1,4-naphtho- und -anthrachinon-Derivate.

Den meisten, im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten, Verbindungen ist das 2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-benzochinon-Gerüst (**Abb. 3.35**) gemeinsam. Es stellte sich

somit die Frage, ob dieses Strukturmerkmal allein die essentielle Voraussetzung für die Beeinflussung der 5-LO durch Arylbenzochinone darstellt.

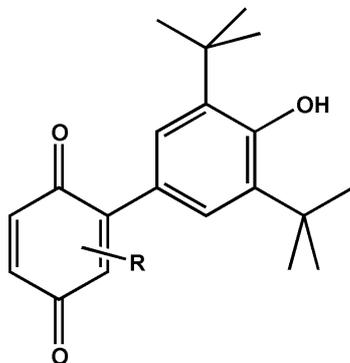


Abb. 3.35: Aryl-1,4-benzochinon-Derivate als hypothetische Minimalstrukturen zur Hemmung von Enzymen der Arachidonsäurekaskade.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden abschließend die Aryl-1,4-benzochinone **101-103**, **105** und **107** synthetisiert (**Abb. 3.36** und **Abb. 3.37**).

Als Startverbindungen wurden 2-Methoxybenzochinon (**100**) und Benzochinon (**104**) herangezogen. Da diesen Verbindungen die Halogensubstitution, welche für den Additions-Eliminierungs-Mechanismus bei der Arylierung mit 2,6-Di-*tert*-butylphenol im basischen Milieu essentiell ist, fehlt, mussten andere Reaktionsbedingungen gewählt werden. Eine literaturbekannte Standardmethode ist die oxidative Kupplung von Benzochinon- mit Benzen-Derivaten in Anwesenheit von Palladiumacetat in siedendem Eisessig [192]. Ausgehend von Methoxybenzochinon lieferte diese Methode gute Ergebnisse, allerdings entstand kein einheitliches Produkt sondern es wurden die beiden isomeren monoarylierten Produkte **101**, **102** und das Bisaryl-Derivat **103** erhalten (**Abb. 3.36**).

Auf Benzochinon (**104**) ließ sich dieses Verfahren nicht direkt übertragen, da es als starkes Oxidationsmittel den Reaktionspartner 2,6-Di-*tert*-butylphenol in einer Konkurrenzreaktion zur oxidativen Kupplung in das tetrabutylierte Diphenochinon **106** überführt. Der Zusatz von Palladiumacetat ist daher kontraproduktiv und wurde durch Natriumacetat ersetzt. Es resultierten relativ geringe Mengen an Kupplungsprodukten mit der Monoarylverbindung **105** als Hauptprodukt neben großen Mengen an **106**. Außer **105**

entstehen mehrere isomere Diaryl- und Triaryl-Derivate, die aber nicht näher charakterisiert wurden.

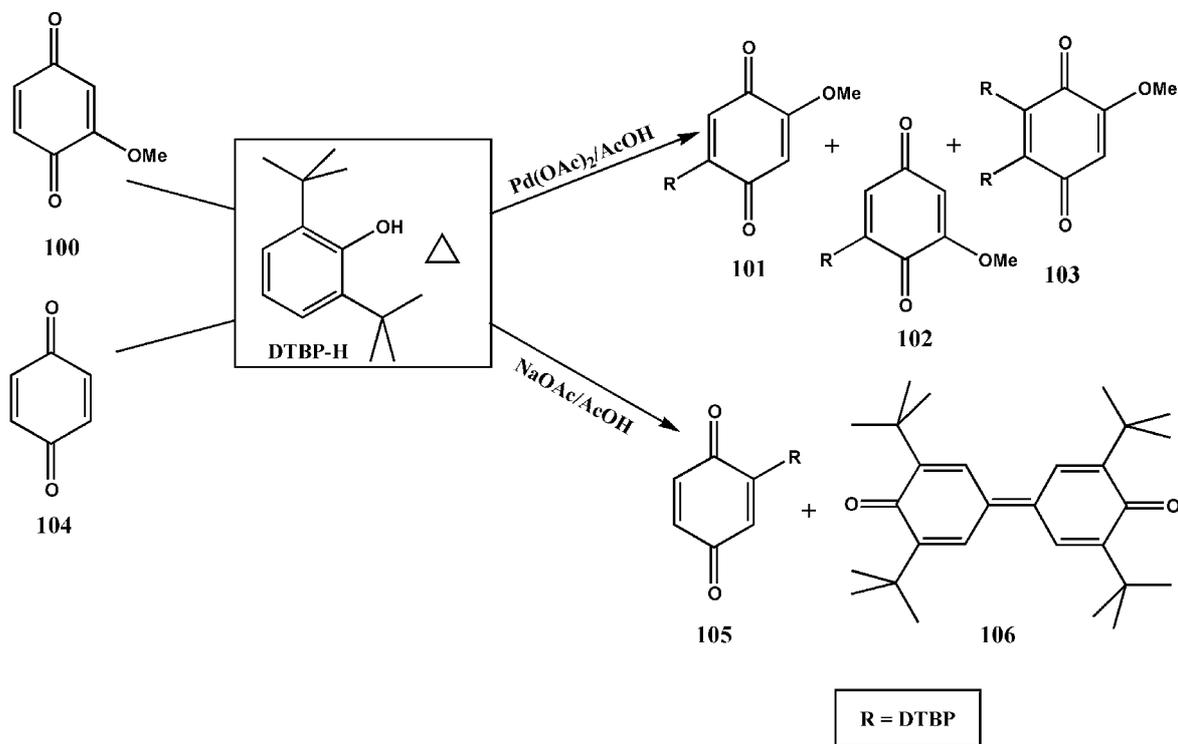


Abb. 3.36: Arylierung der 1,4-Benzochinone **100** und **104** mit DTBP-H.

Abschließend wurde **101** demethyliert um mit **107a** zum Benzochinon-Analogen von **1** zu gelangen (**Abb. 3.37**).

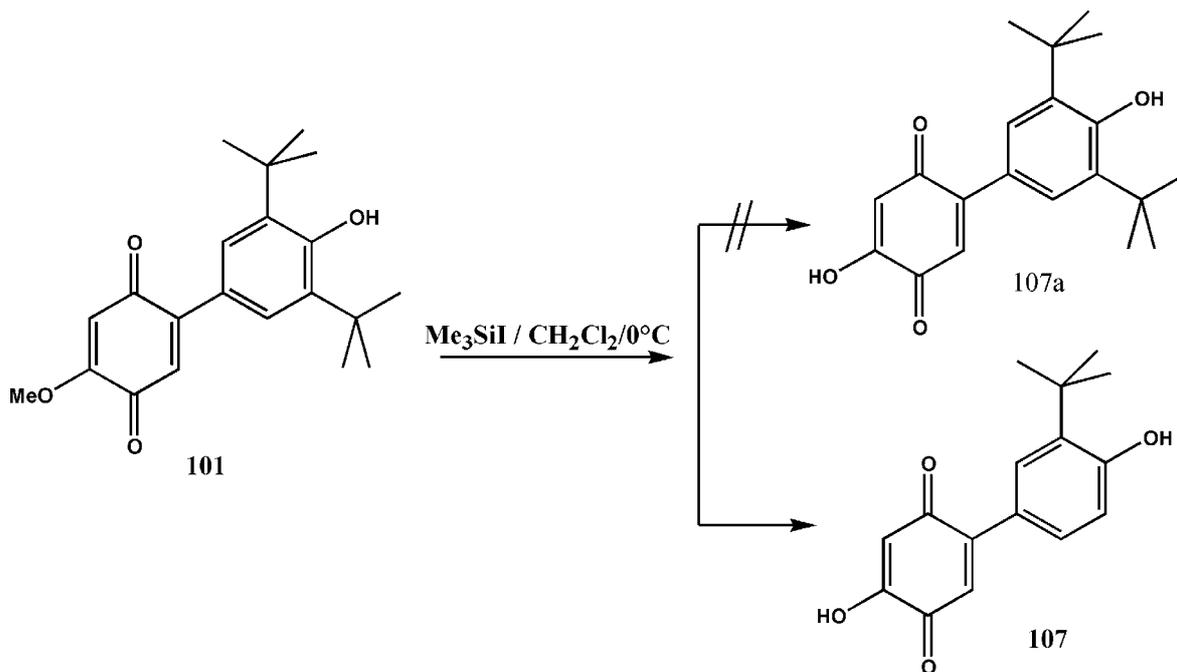


Abb. 3.37: Versuch zur Synthese von **107a** durch Demethylierung von **101**.

Dabei zeigte sich, dass **101** nicht als vinyloger Carbonsäureester reagiert, denn die Verbindung kann weder alkalisch noch sauer verseift werden. Auch mit Bortribromid erfolgte nur vollständige Zersetzung. Erst bei Einsatz von Trimethylsilyliodid kam es zur erfolgreichen Etherspaltung. Allerdings erfolgte gleichzeitig eine Monodebutylierung im Arylrest (**107**), was sich bei Einsatz von Lewis-Säuren nicht vermeiden lässt [169].