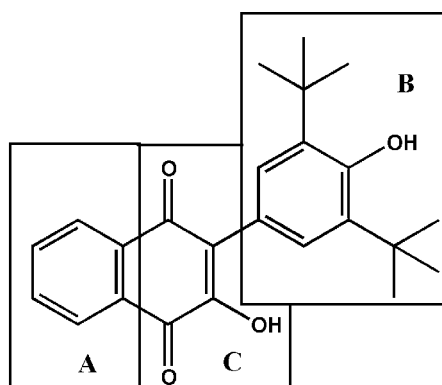


6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Dissertation war die Weiterentwicklung der Modellverbindung **1** durch Strukturvariationen in den Segmenten A, B und C (**Schema 1**). Durch diese Variationen sollte eine Verbesserung der 5-LO-Aktivität in den submikromolekularen Bereich erreicht werden sowie die Beeinflussung der weiteren für die Eicosanoidsynthese relevanten Enzyme (12-LO und COX-1) studiert werden. Am Ende sollte dann die Aufstellung eines Struktur-Wirkungs-Modells stehen.



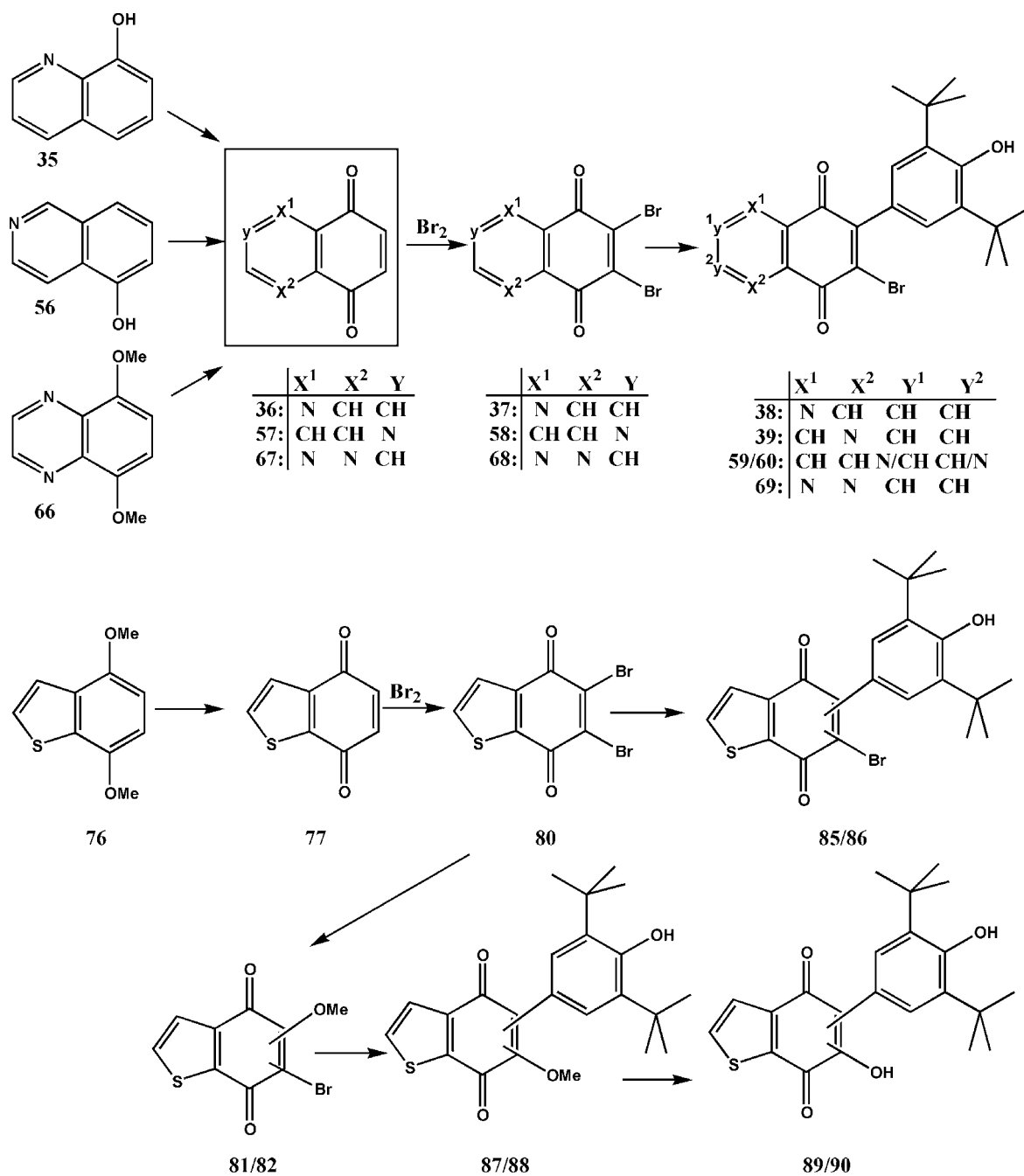
Schema 1: Modellverbindung **1**.

Zum Erreichen dieser Ziele war die Testung der neuen Verbindungen in geeigneten Bioassays erforderlich. Neben den im Arbeitskreis bereits bestehenden Assays für die 5-LO-Inhibition und die Antioxidative Kapazität (AOA) wurde die Etablierung eines neuen Testsystems für die 12-LO- und COX-1-Inhibition eine weitere wesentliche Aufgabenstellung.

Segment A:

Nachdem Schwandt [146] den Einfluss von Methylgruppen im Segment A umfangreich untersucht hatte, wurde nun die Integration von Heteroatomen in diesem Segment zum neuen Synthesziel. Die angestrebten Heterozyklen finden sich in **Schema 2**. Dazu wurden zunächst mit Hilfe verschiedener Oxidationsverfahren die Chinone aus den entsprechenden Phenol-Derivaten gewonnen. Nachfolgend konnten diese nach Standardmethoden durch

Bromierung aktiviert und schließlich aryliert werden. Die weitere Entwicklung dieser neuen Systeme durch 1,4-Addition von Methanol an die chinoiden Systeme führte zu den Methoxy- sowie durch Verseifung zu den Hydroxy-Derivaten. Während bei den Chinolin-5,8-dionen das Isomergemisch **38/39** getrennt werden konnte, gelang dies in der Reihe der Isochinolin-5,8-dione nicht.



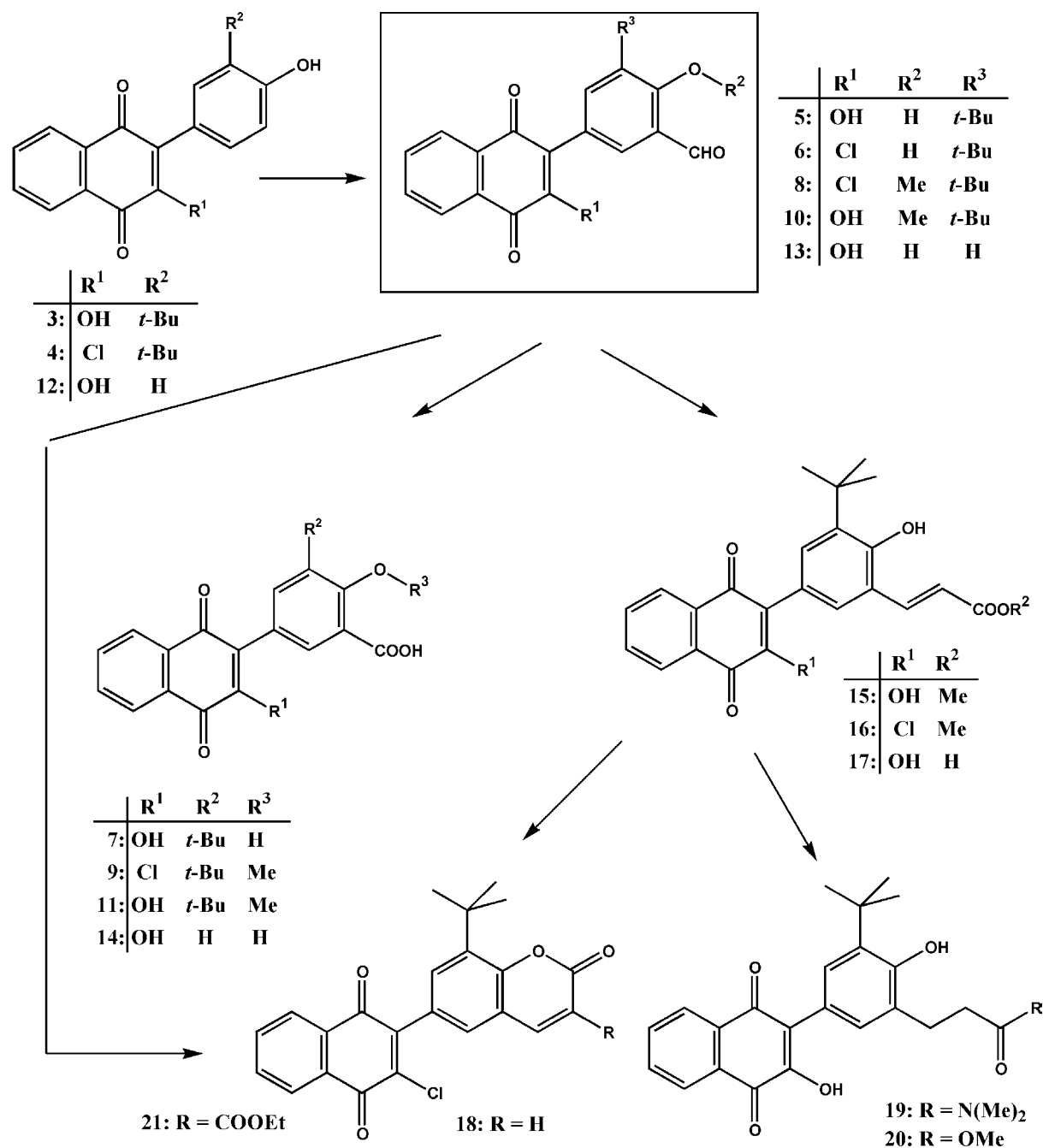
Schema 2: Variationen in Segment A.

Die entsprechenden Methoxy- und Hydroxy-Derivate der Benzo[*b*]thiophene waren auf diese Weise nicht herzustellen, da den Bromderivaten **85/86** die Säurehalogenid-Reaktivität fehlt. Die Methoxy-Derivate **87/88** konnten aber gewonnen werden, indem die entsprechenden Reaktionen bereits vor der Arylierung mit dem Dibromchinon **80** durchgeführt wurden. Die Hydroxyverbindungen **89/90** entstanden dann aus dem arylierten Methoxy-Derivaten durch Etherspaltung mit BBr₃. Auch in dieser Reihe konnten die bei der Arylierung entstandenen Regioisomergemische nicht getrennt werden. Außerdem wurde bei den Chinolin-5,8-dionen eine Halogenfunktion *para*-ständig zum Chinolinstickstoff eingeführt. Von diesen Variationen sollten verschiedene neuartige Wechselwirkungen mit den aktiven Zentren der Enzyme ausgehen.

Segment B:

Durch die Variationen in Segment B wurde hauptsächlich eine Selektivitätsverschiebung zugunsten der 12-LO-Aktivität angestrebt (**Schema 3**). Die Einführung von Salicyl- und Zimtsäure-Strukturen, vor allem letztere sind für ihre 12-LO-Aktivität bekannt, erfolgte nach Formylierung von **3** und **4** sowie **12**, den zuvor partiell oder vollständig debutylierten Derivaten der Stammverbindungen **1** (2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-1,4-naphthochinon) und **2** (2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-chlor-1,4-naphthochinon).

Die Oxidation der Salicylaldehyd-Derivate **5**, **6**, **8**, **10** und **13** zu den entsprechenden Salicylsäure-Analoga **7**, **9**, **11** und **14** erfolgt in einer cannizzaroartigen Reaktion in methanolischer KOH unter Zusatz von Silberoxid, welches sowohl katalytische als auch oxidative Eigenschaften entfaltet. Die Einführung der Zimtsäure-Partialstruktur gelang mit dem Wittig-Reagenz Triphenylphosphanylidenessigsäureethylester. Die Hydrierung der Doppelbindung des Zimtsäure-Derivats **15** durch palladiumkatalysierte Hydridtransfer-Reaktionen, entweder mit Cyclohexen in THF oder NaH₂PO₂ in DMF, lieferte das Methylpropionat **20** und das Propionamid **19**. Durch saure Verseifung des Zimtsäureesters **16** entstand das Cumarin-Derivat **18**, während das Carbonsäure-Derivat **21** über eine variierte Knoevenagel-Reaktion in ethanolisch-wässriger Lösung unter Phasentransferkatalyse aus **4** synthetisiert wurde.

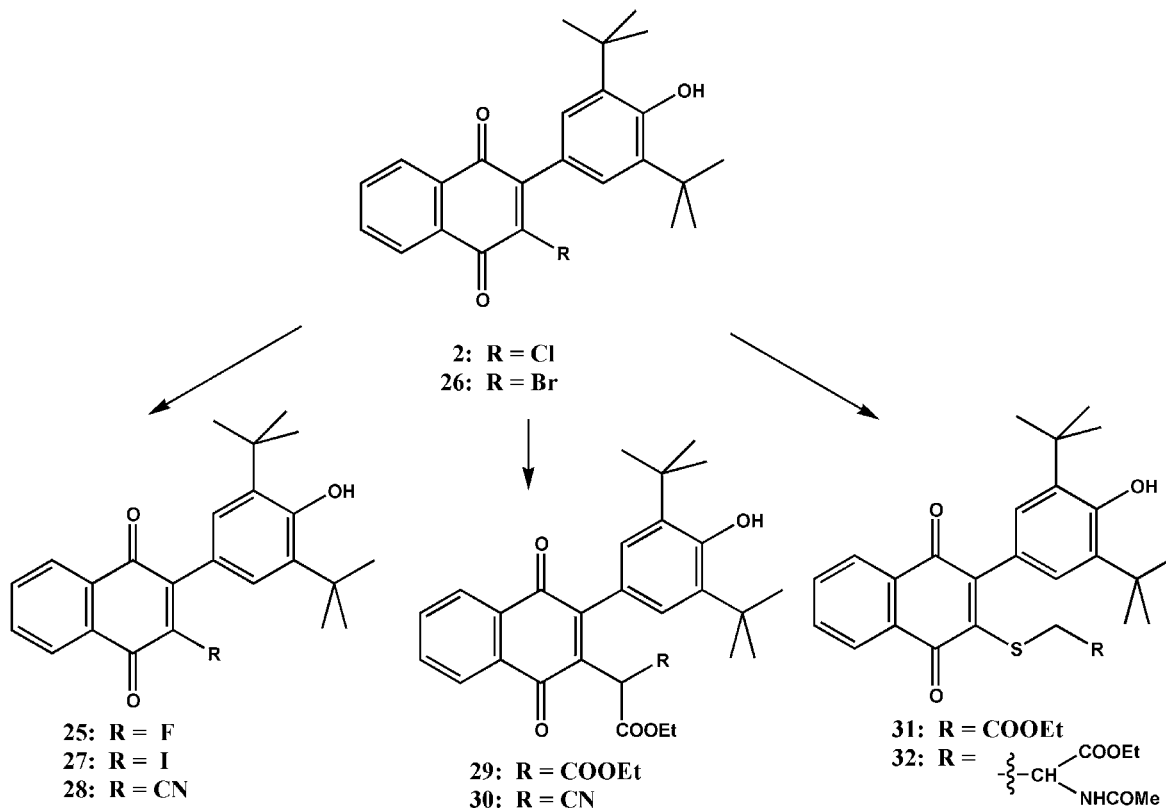


Schema 3: Variationen in Segment B.

Segment C:

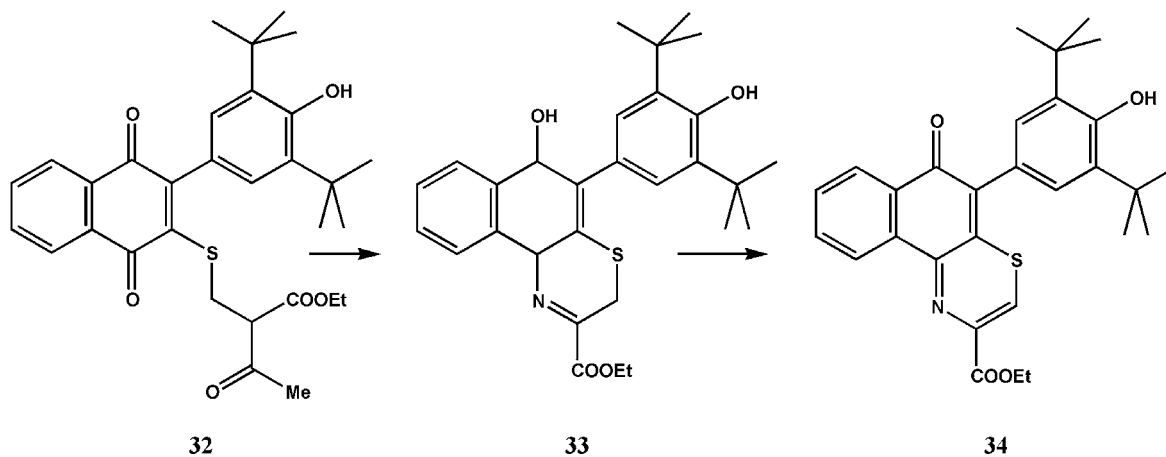
Bei den Variationen in Segment C handelt es sich ausschließlich um Variationen an der vinylogenen Säurehalogenid-Struktur (**Schema 4**). Das Fluorid-Derivat **25** entstand durch Halogenidaustausch am 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon mit anschließender Arylierung. Das Iod-Derivat **27** resultierte beim Bromidaustausch am Arylnaphthochinon **26** mit dem Tetraiodocuprat(I)-Komplex, während beim Carbonitril **28** der Austausch

palladiumkatalysiert mit Zinkcyanid erfolgte. In den anderen Fällen (**29-32**) fand der Austausch der Halogenfunktion durch 1,4-Addition von Nucleophilen (Malonsäure-Derivate und Thiole) an das vinyloge Säurechlorid **2** unter nachfolgender Chlorwasserstoff-Eliminierung statt.



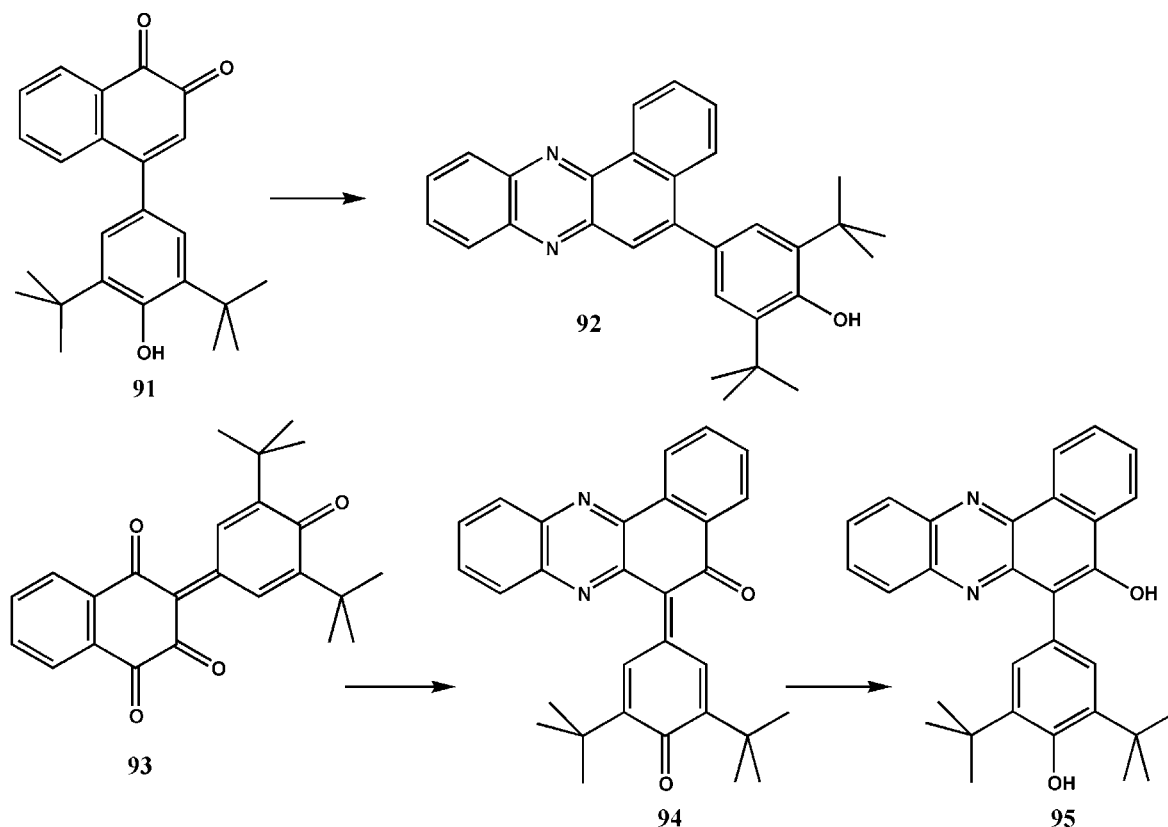
Schema 4: Variationen in Segment C.

Das Cystein-Derivat **32** konnte zu den trizyklischen Benzothiazinen **33** und **34** weiterentwickelt werden (**Schema 5**).



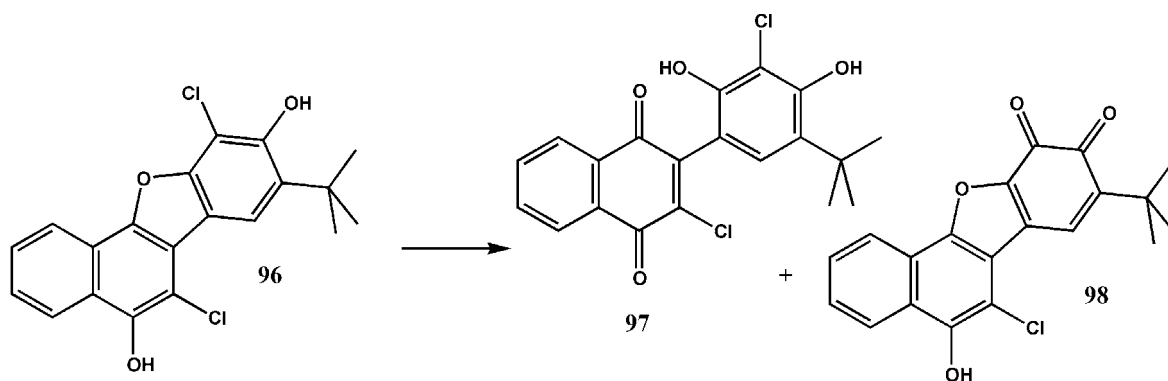
Schema 5: Weiterentwicklung des Cystein-Derivats **32**.

Im Rahmen der Weiterentwicklung von im Arbeitskreis bereits verfügbaren, potenten 5-LO-Hemmern mit 1,2-Naphthochinonstruktur (**91** und **93**) entstanden durch Kondensation mit *o*-Phenylendiamin die Benzo[*a*]phenazin-Derivate **92**, **94** und **95** (Schema 6).



Schema 6: Entwicklung von Phenazin-Derivaten ausgehend von den 1,2-Naphthochinonen **91** und **93**.

Das dihydroxylierte Aryl-1,4-naphthochinon **97** und das *ortho*-chinoide Benzo[*b*]naphtho[2,1-*d*]furan waren über die Oxidation des starken 5-LO-Inhibitors **96** mit CAN zugänglich (Schema 7).



Schema 7: Weiterentwicklung des potenten 5-LO-Inhibitors **96** durch CAN-Oxidation.

Die aus den biochemischen Assays hervorgegangenen Daten lieferten zwei entscheidende Ergebnisse:

1. Es konnte zwischen Verbindungen, welche unselektiv die gesamte AA-Kaskade hemmen und solchen, die Selektivität aufweisen, unterschieden werden. Bei den unselektiven Verbindungen handelte es sich ausschließlich um Verbindungen mit vinyloger Säurehalogenidstruktur.
2. Durch die vielfältigen Strukturvariationen ließ sich die erhoffte Steigerung der 5-LO-Aktivität in den nanomolaren Bereich, mit Ausnahme des Chinoxalin-5,8-dions **69**, nicht erreichen.

Die Struktur-Aktivitäts-Analyse ermöglicht die Aufstellung von zwei Hypothesen:

1. Die unselektive Wirkung der vinylogenen Säurehalogenide beruht auf der Hemmung der cPLA₂, welche durch Freisetzung von AA aus den Membranphospholipiden das Substrat für die nachfolgende Kaskade liefert.

Für die Überprüfung dieser Hypothese war die Etablierung eines cPLA₂-Enzymassays erforderlich. Erwartungsgemäß erwiesen sich alle unselektiven Verbindungen als potente Hemmstoffe der cPLA₂, so dass diese Hypothese als bestätigt angesehen werden kann. Für die weitere Struktur-Wirkungs-Analyse blieb die Frage bestehen, inwieweit diese Verbindungen zusätzlich eine Hemmung der Enzyme der AA-Kaskade an sich bewirken können. Die bekannten Assays wurden dazu durch den Zusatz exogener AA erweitert. Die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen lieferten weitere Informationen zum Wirkungsmechanismus.

2. Die 5-LO-Hemmung ist im wesentlichen durch das Aryl-1,4-benzochinon-Strukturelement bedingt, welches allen Arylchinon-Derivaten gemeinsam ist.

Diese Hypothese konnte durch die Synthese und Untersuchung der Aryl-1,4-benzochinone **101** und **107** belegt werden. Diese wurden ausgehend von 2-Methoxy-1,4-benzochinon (**100**) synthetisiert (**Schema 8**).

Die Messung der AOA nach der Methode von Popov et al. hat starke Antioxidantien unter den neuen Verbindungen hervorgebracht, deren Kapazität weit über der des Vitamin C liegt. Eine Korrelation zwischen AOA und Enzymhemmung besteht auch hier nicht, so dass das Ergebnis von Schwandt nochmals bestätigt werden konnte, dass es sich bei der Verbindungsklasse der Aryl-1,4-benzochinon-Derivate nicht um 5-LO-Inhibitoren vom Redox-Typ handelt. Vielmehr sind AOA und 5-LO-Aktivität zwei voneinander unabhängige Eigenschaften eines Moleküls.