

12 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1: Schematische Darstellung der Arachidonsäurekaskade.	2
Abb. 1.2: Einteilung der PLA ₂ in ihre Hauptgruppen [10].	4
Abb. 1.3: Katalytischer Mechanismus der cPLA ₂ .	8
Abb. 1.4: Aktivierte Ketone und Methylphosphonate als Hemmstoffe der cPLA ₂ .	9
Abb. 1.5: Naturstoffe als Inhibitoren der cPLA ₂ .	10
Abb. 1.6: Carbonsäurederivate als Hemmstoffe der cPLA ₂ .	11
Abb. 1.7: Thiazolidindione als Hemmstoffe der cPLA ₂ .	12
Abb. 1.8: Selektive COX-2-Hemmstoffe.	16
Abb. 1.9: COX/5-LO-Inhibitoren.	17
Abb. 1.10: NO-NSAR in klinischer Entwicklung.	18
Abb. 1.11: Hypothetische Anordnung der AA im aktiven Zentrum der LO.	19
Abb. 1.12: Das katalytische Eisen mit seinen fünf Liganden.	20
Abb. 1.13: Stereospezifische Wasserstoff-Eliminierung in Lipoxygenase- und LTA ₄ - Synthese-Reaktionen.	21
Abb. 1.14: Schematische Darstellung des radikalischen 5-LO-Mechanismus.	22
Abb. 1.15: Modell für die positionsspezifische Anordnung der AA im aktiven Zentrum der a) 15-LO, b) 12-LO (Volumen + 6%), c) 5-LO (Volumen + 20%).	22
Abb. 1.16: Dehydratisierung von 5-HPETE zu LTA ₄ .	24
Abb. 1.17: Modell der 5-LO-Reaktion auf zellulärer Ebene.	26
Abb. 1.18: Einteilung der Cys-LT-Rezeptoren; Antagonisten und endogene Agonisten.	27
Abb. 1.19: 12-LO-Glutathionperoxidase-Kopplung.	32
Abb. 1.20: Der selektive 5-LO-Inhibitor 1 und das inaktive Lonapalen-Analogon A.	34
Abb. 1.21: Selektive 5-LO-Inhibitoren.	34
Abb. 1.22: Beispiel eines FLAP-Inhibitors.	35
Abb. 1.23: Cys-LT ₁ -Antagonisten.	35
Abb. 1.24: BLT-Rezeptor-Antagonisten.	36
Abb. 1.25: Regioisomere der Eicosatetraensäure als unselektive bzw. selektive Hemmstoffe der LO.	37

Abb. 1.26: Selektive 12-LO-Inhibitoren.	38
Abb. 2.1: Modellverbindung 1 .	39
Abb. 2.2: Variationen in Segment A.	41
Abb. 2.3: Variationen in Segment B.	41
Abb. 2.4: Variationen in Segment C.	42
Abb. 3.1: Synthese der Salicylaldehyd- und Salicylsäure-Derivate.	43
Abb. 3.2: Veretherung der phenolischen OH-Gruppe von 6 und Verseifung des vinylogenen Säurechlorids 8 .	45
Abb. 3.3: Verlauf der cannizzaroartigen Reaktion.	46
Abb. 3.4: Oxidation des Methoxyaldehyds 10 zur Carbonsäure 11 .	46
Abb. 3.5: Formylierung und Oxidation des Arylnaphthochinons 12 .	47
Abb. 3.6: Versuch der Gewinnung einer Katecholstruktur durch Baeyer-Villiger-Oxidation (BVO) von 6 .	48
Abb. 3.7: Mechanismus der Baeyer-Villiger-Oxidation.	48
Abb. 3.8: Synthese der Zimtsäure- und Cumarin-Derivate 15 , 16 , 17 und 18 .	50
Abb. 3.9: Reduktion des Acrylsäureesters 15 .	51
Abb. 3.10: Reaktionsverlauf der Knoevenagel-Reaktion von 6 nach [160].	52
Abb. 3.11: Synthese des 3-Fluorarylnaphthochinons 25 .	53
Abb. 3.12: Synthese der 3-Iod- und 3-Cyan-arylnaphthochinone 27 und 28 .	54
Abb. 3.13: Synthesepfad für die Malonsäure-Derivate nach AAV 5 .	55
Abb. 3.14: Synthese der Thioether 31 und 32 nach AAV 6 .	56
Abb. 3.15: Synthese der Naphthothiazine 33 und 34 .	57
Abb. 3.16: Synthesepfad für die Chinolin-5,8-dione.	59
Abb. 3.17: Apparatur für die Photooxidation mit $^1\text{O}_2$.	60
Abb. 3.18: Mechanismus der Photooxidation von 35 .	61
Abb. 3.19: Abhängigkeit der Tieffeldverschiebung der Chinolin-5,8-dion-Protonen von der Position des Brom-Substituenten der Isomere 38 und 39 .	62
Abb. 3.20: Synthese des 4-Chlor/Brom-6,7-dibrom-chinolin-5,8-dions 49/50 .	64
Abb. 3.21: Synthese der 4-Halogen-arylchinolin-5,8-dione 51/52 , 53/54 und 55 aus 49/50 .	65
Abb. 3.22: Synthese der Isochinolin-5,8-dion-Derivate 59/60 und 61/62 .	67
Abb. 3.23: ^1H -NMR-Spektren der Isomerengemische 59/60 und 61/62 .	68
Abb. 3.24: Aufbau des 5,8-Dimethoxychinoxalin-Grundgerüsts.	69

Abb. 3.25: Synthese des Chinoxalin-5,8-dion-Derivats 69 .	70
Abb. 3.26: Syntheseplan für die Indol-4,7-dione.	71
Abb. 3.27: Aufbau des Benzo[<i>b</i>]thiophen-4,7-dion-Gerüsts.	72
Abb. 3.28: Synthese der Aryl-benzo[<i>b</i>]thiophen-4,7-dione.	72
Abb. 3.29: ¹ H-NMR-Spektren der Isomerenmische 78/79 und 85/86 .	73
Abb. 3.30: ¹ H-NMR-Spektren der Isomerenmische 81/82 , 87/88 und 89/90 .	75
Abb. 3.31: Spaltung der Methoxyfunktion des Isomerenmische 87/88 .	75
Abb. 3.32: Synthese der Benzo[<i>a</i>]phenazine 92 , 94 und 95 .	76
Abb. 3.33: Oxidation des Benzonaphthofurans 96 mit CAN.	78
Abb. 3.34: Zusammenstellung der von Wurm, Probst und Schwandt synthetisierten Aryl-1,2- und 1,4-naphtho- und -anthrachinon-Derivate.	79
Abb. 3.35: Aryl-1,4-benzochinon-Derivate als hypothetische Minimalstrukturen zur Hemmung von Enzymen der Arachidonsäurekaskade.	80
Abb. 3.36: Arylierung der 1,4-Benzochinone 100 und 104 mit DTBPH.	81
Abb. 3.37: Versuch zur Synthese von 107a durch Demethylierung von 101 .	81
Abb. 4.1: RP ₁₈ -HPLC-Chromatogramm der von humanen Granulozyten nach Stimulierung mit Calciumionophor produzierten AA-Metaboliten: Fließmittel: THF/MeOH/H ₂ O/AcOH (25:30:45:0.1), mit 3N-NH ₃ auf pH 5.5 eingestellt. Flussrate: 1.0 mL/min, Absorption bei 280 nm.	86
Abb. 4.2: RP ₁₈ -HPLC-Chromatogramm der von humanen Thrombozyten nach Stimulierung mit Calciumionophor produzierten AA-Metaboliten: Fließmittel: MeOH/H ₂ O/AcOH (70:30:0.1) mit 3N-NH ₃ auf pH 5.5 eingestellt, Flussrate: 0.7 mL/min, Absorption bei 232 nm.	89
Abb. 4.3: RP ₁₈ -HPLC-Chromatogramm der von humanen Thrombozyten nach Stimulierung mit Calciumionophor produzierten AA nach vorangegangener Hemmung der nachgeschalteten Enzyme der AA-Kaskade durch ETYA: Fließmittel: (NH ₄) ₃ PO ₄ (10 μM)/MeCN (1:1) mit Phosphorsäure auf pH 7.4 eingestellt, Flussrate: 1.0 mL/min, Absorption bei 200 nm.	91
Abb. 8.1: Flussdiagramm zur Zellisolierung aus humanem Vollblut.	184
Abb. 9.1: Schema des Photochem [®] -Messgerätes zur Messung der antioxidativen Kapazität durch Löschung photoinduzierter Chemilumineszenz.	193
Abb. 9.2: Berechnung der effektiven Lag-Phase.	195

Abb. 10.1: Kalibrierkurve der internen Standards Anisol (I: 2.11), Toluol (II: 2.69),
Naphthalin (III: 3.44) und Anthracen (IV: 4.49) 198