

## 12 Abbildungsverzeichnis

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

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

---

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