

2. Problemstellung

In der Bevölkerung wächst das Interesse an pflanzlichen Arzneimitteln stetig. Einen expandierenden Wachstumsmarkt stellen insbesondere natürliche Präparate auf Sojabasis zur Behandlung klimakterischer Symptome dar.

Auf Grund dieser Entwicklung ist es interessant, verschiedene Phytoestrogene der Sojabohne synthetisch dahingehend abzuwandeln, dass ihre agonistischen Wirkungen an den Estrogenrezeptoren in Estrogenrezeptor-modulatorische Wirkungen verändert werden. Dieser Schritt würde das Risiko einer Stimulation vorhandener Brustkrebszellen oder die Induktion eines Mammakarzinoms durch Phytoestrogene erheblich verringern.

Am Beispiel des Phytoestrogens Coumestrol (Abb. 2.1) konnte *Grese* zeigen, dass die Einführung einer basischen Seitenkette in das Molekül den Agonisten Coumestrol in ein SERM umwandelt [178].

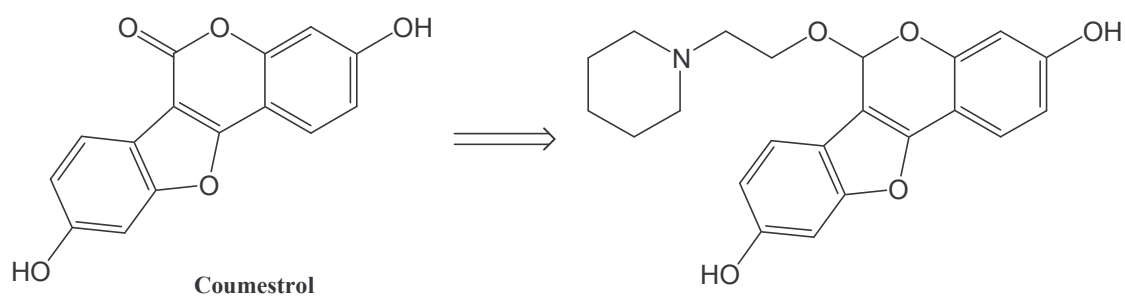


Abb. 2.1: Abwandlung des Phytoestrogens Coumestrol zu einem SERM durch Einführung einer basischen Seitenkette (nach *Grese et al.*) [178]

Diese gelungene synthetische Abwandlung durch *Grese* lässt vermuten, dass die Estrogenrezeptor-agonistischen Wirkungen des Genisteins durch die Einführung einer Seitenkette eliminiert werden. Dadurch könnte Genistein ebenfalls in ein SERM umgewandelt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit soll deshalb zunächst versucht werden, Daidzein und Genistein durch Einführung einer basischen Seitenkette über eine Amidverknüpfung mit der 2'-Aminofunktion in SERM umzuwandeln.

Ein Schwerpunkt der Arbeit liegt deshalb in der Synthese der entsprechenden 2'-Nitroisoflavone als zentrale Verbindungen auf diesem Weg. Die nachfolgenden Reduktionen der

2'-Nitro-Gruppen zu 2'-Aminofunktionen sind die Voraussetzung für die Einführung einer Seitenkette.

Des Weiteren soll versucht werden, neben den 2'-Nitroisoflavonen zusätzliche Derivate des Genisteins herzustellen. Hier erscheinen insbesondere 8-Nitrogenistein als zentrale Verbindung auf dem Weg zu den entsprechenden 8-Aminoderivaten und das 7-(2-Piperidinoethoxy)-genistein viel versprechend zu sein.

Von besonderem Interesse sind jedoch auch Derivate der 3-Phenyl-4-chinolone, die mit den Isoflavonen strukturell eng verwandt sind. Auch bei diesen als Azaisoflavonen bezeichneten Substanzen sollen durch die Einführung einer basischen Seitenkette Estrogenrezeptor-modulierende Eigenschaften induziert werden.

Die Verbindungen sollen auf ihre Affinität zu den Estrogenrezeptoren in Radioligandbindungsstudien untersucht werden. Ebenso soll die Bestimmung der agonistischen bzw. antagonistischen Eigenschaften in einem Luciferase-Assay erfolgen. Zudem ist eine Untersuchung ihrer zytotoxischen Eigenschaften an der hormonabhängigen MCF-7-Zelllinie von besonderem Interesse, um eine mögliche Stimulation des Wachstums oder aber eine Wachstumshemmung dieser Brustkrebszellen festzustellen.