

- 46 Neidle, S.; in: Horn; DeRanter (Eds.): X-ray Crystallography and Drug Action, pp. 129, Clarendon Press, Oxford 1984
- 47 Bernstein, F. C.; Koetzle, T. F.; Williams, G. J. B.; Meyer, E. F.; Brice, M. D.; Rodgers, J. R.; Kennard, O.; Shikanouchi, T.; Tasumi, M.: *J. Mol. Biol.* **112**, 535 (1977).
- 48 Schneider, R.; Cohen, D.; Berman, H. M.: *Biopolymers* **32**, 725 (1992)
- 49 Frederick, C. A.; Williams, L. D.; Ughetto, G.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.; Rich, A.; Wang, A. H.-J.: *Biochemistry* **29**, 2538 (1990)
- 50 Pindur, U.; Fischer, G.: *Curr. Med. Chem.* **3**, 325 (1996)
- 51 Wilson, W. R.; Baguley, B. C.; Wakelin, L. P. G.; Waring, M. J.: *Mol. Pharmacol.* **20**, 404 (1981)
- 52 SYBYL 5.5, Tripos Assoc. Inc., St. Louis, USA 1992
- 53 SYBYL 6.02, Tripos Assoc. Inc., St. Louis, USA 1993
- 54 SYBYL 6.31, Tripos Assoc. Inc., St. Louis, USA 1996.
- 55 Allen, F. H.; Bellard, S.; Brice, M. D.; Cartwright, B. A., Doubleday, A.; Higgs, H.; Hummelink, T.; Hummelink-Peters, B. G.; Kennard, O.; Motherwell, W. D. S.; Rodgers, J. R.; Watson, D. G.: *Acta Cryst.* **B35**, 2331 (1979)
- 56 Fantucci, P.; Marino, T.; Russo, N.; Villa, A. M.: *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **9**, 425 (1995)
- 57 MOPAC 6.0, QCPE 455; Steward, J. J. P.: *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **4**, 1 (1990)
- 58 Hansen, M.; Lee, S.-J.; Cassady, J. M.; Hurley, L. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 5553 (1996)
- 59 Lown, J. W.; Hanstock, C. C.; Bradley, R. D.; Scraba, D. G.: *Molec. Pharmacol.* **25**, 178 (1984)
- 60 Parks, M. E.; Baird, E. E.; Dervan, P. B.: *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 6147 (1996)
- 61 Stubbe, J.; Kozarich, J. W.; Wu, W.; Vanderwall, D. E.: *Acc. Chem. Res.* **29**, 322 (1996)
- 62 Sakore, T. D.; Reddy, B. S.; Sobell, H. M.; *J. Mol. Biol.* **135**, 763 (1979)
- 63 Saenger, W.; in: Principles of nucleic acid structure, Springer-Verlag/ Springer Advanced Texts in Chemistry, New York 1983
- 64 Denny, W. A.; Wakelin, L. P. G.: *Cancer Res.* **46**, 1717 (1986)
- 65 Rene, B.; Fosse, P.; Khelifa, T.; Jacquemin-Sablon, A.; Bailly, C.: *Mol. Pharmacol.* **49**, 343 (1996)
- 66 Frederick, C. A.; Grable, J.; Melia, M.; Samudzi, C.; Jen-Jacobson, L.; Wang, B.-C.; Greene, P.; Boyer, H. W.; Rosenberg, J. M.: *Nature* **309**, 327 (1984)
- 67 Weiner, P. K.; Langridge, R.; Blaney, J. M.; Schaefer, R.; Kollman, P. A.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **79**, 3754 (1982)
- 68 MacDonald, T. L.; Lehnert, E. K.; Loper, J. T.; Chow, K.-C.; Ross, W. E.; in: Potmesil, M.; Kohn, K. W. (Eds.): DNA, Topoisomerase, pp. 199, Cancer Oxford Univ. Press, New York 1991
- 69 Atwell, G. J.; Rewcastle, G. W.; Denny, W. A.; Cain, B. F.; Baguley, B. C.: *J. Med. Chem.* **27**, 367 (1984)
- 70 Patterson, S. E.; Coxon, J. M.; Strekowski, L.: *Bioorg. Medicin. Chem.* **5**, 277–281 (1997)
- 71 Schellmann, J. A.; Reese, H. R.: *Biopolymers* **39**, 161 (1995)
- 72 Höltje, H.-D.; Jendretzki, U. K.: *Arch. Pharm.* **328**, 577 (1995)
- 73 Kennard, O.; Hunter, W. N.: *Angew. Chem.* **103**, 1280 (1991)
- 74 Coll, M.; Frederick, C. A.; Wang, A. H.-J.; Rich, A.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**, 8385 (1987)
- 75 Mayoh, B.; Prout, C. K.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1072 (1972)
- 76 Kimura, M.; Kato, A.; Okabayashi, I.: *J. Heterocyc. Chem.* **29**, 73 (1992)
- 77 Molina, A.; Vaquero, J. J.; Garcia-Navio, J. L.; Alvarez-Builla, J.; de Pascual-Teresa, B.; Gago, F.; Rodrigo, M. M.; Ballesteros, M.: *J. Org.-Chem.* **16**, 5587 (1996)
- 78 Elcock, A. H.; Rodger, A.; Richards, W. G.: *Biopolymers* **39**, 309 (1996)
- 79 ACRAMS, ACRMSA, ACRMSB (II), CIRTIG (III), CIRTIG01, DIR-MIA, DIRMOG (III), FEKYEZ (III), FUJWIQ, HOMSAN, HPAFMS, JENGIS, KEZYET (II), KEZYIX, KEZYOD, KOYVID (III), MESTZC, MPMSAB, MPSAHT10 (II), MSACTZ10, MSULFN, NADLIN, SOTALC, SUDGON, WINWUL, YABGUD, YABMIX (II). Without numbers in brackets: group I; JENGIS: two independent molecules in the asymmetric unit
- 80 Abbreviations used: e.g. dCGCGCG = DNA hexanucleotide d(CpGpCpGpCpG)₂, rCG = RNA dinucleotide r(CpG)₂, A/T = A*T or T*A; BP = base pair; BP4 = base pair 4 of a DNA hexanucleotide; Pu = purine, Py = pyrimidine; Gua-HN2 = free hydrogen of Gua-N2, which is not involved in the hydrogen bonds of the base pairing.
- 81 Reversed phase chromatography, cationic 9-anilino-acridines; $R_m = (\log(1 - R_f/R_f))$ [10, 13, 69]

Received March 30, 1998
Accepted June 23, 1998

Prof. Dr. U. Pindur
Institute of Pharmacy
Department of Chemistry and Pharmacy
University of Mainz
Saarstr. 21
D-55099 Mainz
pindur@mail.uni-mainz.de

Institut für Pharmazeutische Chemie der Martin-Luther-Universität, Halle, Germany

Synthese von substituierten Benzoylacrylsäuren als potentielle Hemmer der Phospholipase A₂

P. NUHN, A. HERRMANN und M. RADMAN

Langkettige Alkylbenzole wurden mit Maleinsäureanhydrid und substituierten Maleinsäureanhydriden zu Benzoylacrylsäuren acyliert, die auf eine Hemmung der Phospholipase A₂ untersucht wurden. Das Isomerengemisch (Z/E) wurde NMR-spektroskopisch ermittelt. Einige Benzoylacrylsäuren cyclisierten zu Hydroxybutenoliden.

Synthesis of substituted benzoyl acrylic acids as potential inhibitors of phospholipase A₂

Long chain alkylbenzenes were acylated with maleic anhydride and substituted maleic anhydrides. The resulting benzoyl acrylic acids were tested on phospholipase A₂. The isomeric ratio (Z/E) of the benzoyl acrylic acids was estimated by NMR spectroscopy. A few acrylic acids cyclized to hydroxybutenolids.

1. Einleitung

Langkettig alkylierte Benzoylacrylsäuren (**1**, Schema 1) haben sich unter bestimmten Bedingungen als Hemmer der Phospholipase A₂ (PLA₂) erwiesen [1]. Sie enthalten mit dem α,β -ungesättigten Keton bzw. dessen cyclischer Form (4-Hydroxybutenolid) ein Strukturelement der marinen Naturstoffe Manoalid und Luffariellolid, die als PLA₂-Hemmer wiederholt beschrieben wurden (vgl. [2]). In Fortführung unserer Arbeiten zur Synthese potentieller PLA₂-Hemmer wurden im Rahmen dieser Untersuchungen einige im Acrylsäureteil substituierte Derivate von **1** synthetisiert.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Darstellung der Verbindungen

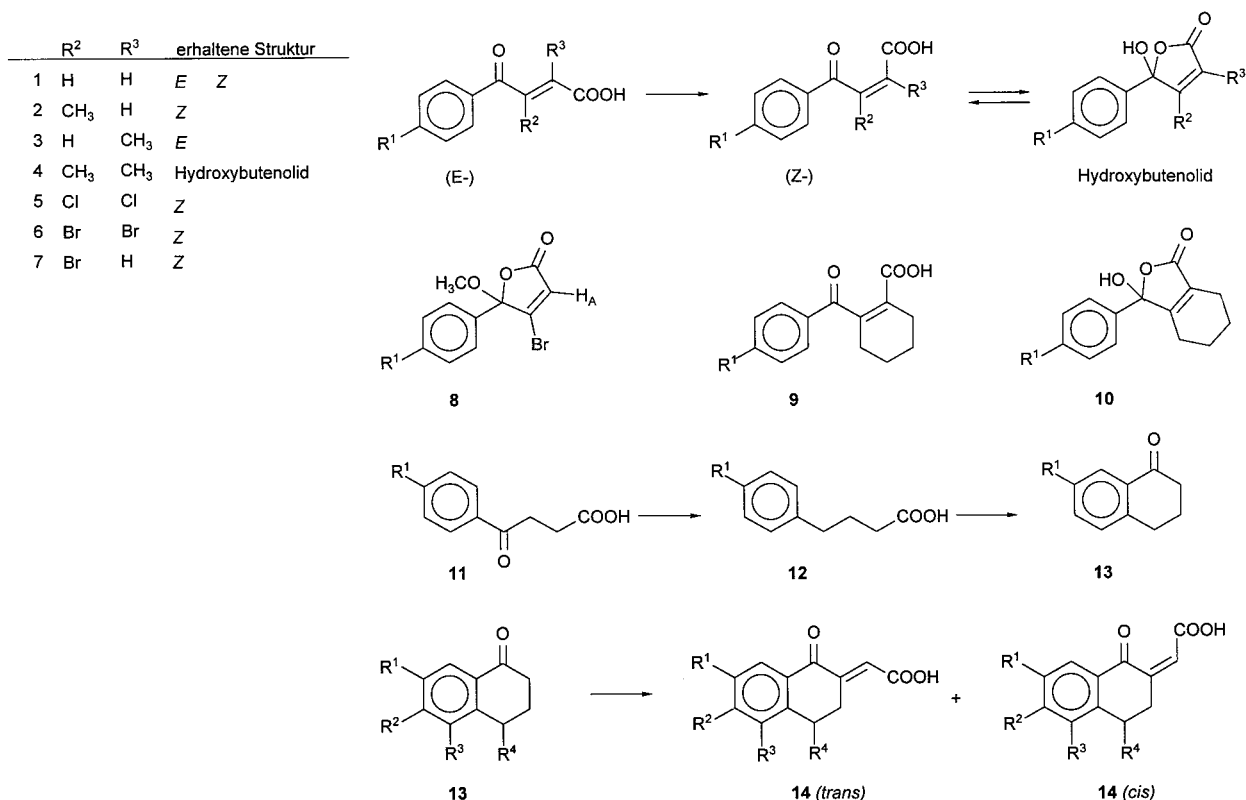
Die *E*-Benzoylacrylsäuren **1** lassen sich durch Acylierung von Alkylbenzolen mit Maleinsäureanhydrid unter Friedel-Crafts-Bedingungen synthetisieren [1]. Die *E*-Form geht aus der Kopplungskonstante *J* (15,5 Hz) der olefinischen Doppelbindung hervor. Zur Synthese der entsprechenden *Z*-Isomeren wurden die *E*-Isomere in Aceton mit UV-Licht ($\lambda = 354$ nm) analog [3] bestrahlt. Im Verlauf der Bestrahlung wurde nach etwa 4 h ein Gleichgewicht von 1:1 erreicht, das sich auch nach längerer Bestrahlung nicht signifikant veränderte. Das gewünschte *Z*-Isomere wurde dann in entsprechend niedriger Ausbeute durch fraktionierte Kristallisation erhalten. Die *Z*-Isomere zeigten erwartungsgemäß kleinere Kopplungskonstanten (ca. 12 Hz, vgl. [4]). Sowohl in Lösung als auch in kristalliner Form erfolgt eine Rückumwandlung der *Z*-Formen in die stabileren *E*-Formen. Weder durch ¹H-NMR- noch durch

IR-Spektroskopie ließ sich eine Cyclisierung zu einem Hydroxybutenolid nachweisen.

Bei der Acylierung mit Methylmaleinsäureanhydrid (Citronsäureanhydrid) ist die Bildung der *Z*- und *E*-Formen der 2- und 3-Methylacrylsäuren **2**, **3** möglich. Durch Acylierung von Benzol oder Brombenzol wurden die *Z*-Formen der 2- und 3-Methylacrylsäuren erhalten [5–7]; die entsprechenden *E*-Isomere waren durch Isomerisierung der *Z*-Isomere oder der Methylpropionsäuren (vgl. auch [8]) sowie durch Acylierung mit Mesaconylchlorid zugänglich. Bei der Acylierung unserer langkettig alkylierten Benzole in CS₂ dominierte die (*Z*)-3-Methylverbindung vor dem (*E*)-2-Methylisomeren als Reaktionsprodukt. Die Zuordnung zur *Z*- oder *E*-Reihe erfolgte anhand der ¹H-NMR-Spektren durch Vergleich mit Angaben der Literatur [9, 10]. Bereits in [5, 6] wird bei den *Z*-Formen der 3-Methyl-3-benzoylacrylsäuren **2** über ein Ring-Ketten-Gleichgewicht berichtet, also eine Cyclisierung zu einem 4-Hydroxybutenolid. Von anderen Autoren [10] wurden Gleichgewichtskonstanten dieser Cyclisierung durch IR- und ¹H-NMR-Spektroskopie ermittelt. Durch die Cyclisierung ändert sich die chemische Umgebung vor allem für die Methylgruppe an der Doppelbindung sowie der Wasserstoffatome an der olefinischen Doppelbindung (H_A) und am Benzolring in Nachbarstellung zur Carbonylgruppe (H_C). In Aceton-D₆ konnten wir bei Raumtemperatur beide Isomere als getrennte Signale nachweisen (Tabelle 1). In CDCl₃ ist die Umwandlung so schnell, daß nur ein gemitteltetes Signal für die entsprechenden Protonen erhalten werden konnte (Tabelle 1).

Bei der Acylierung verschieden substituierter Aromaten mit 2,3-Dimethylmaleinsäureanhydrid hatten Lutz et al. [11, 12] bereits beschrieben, daß die zunächst gebildeten

Schema



R : vgl. Tabelle 2

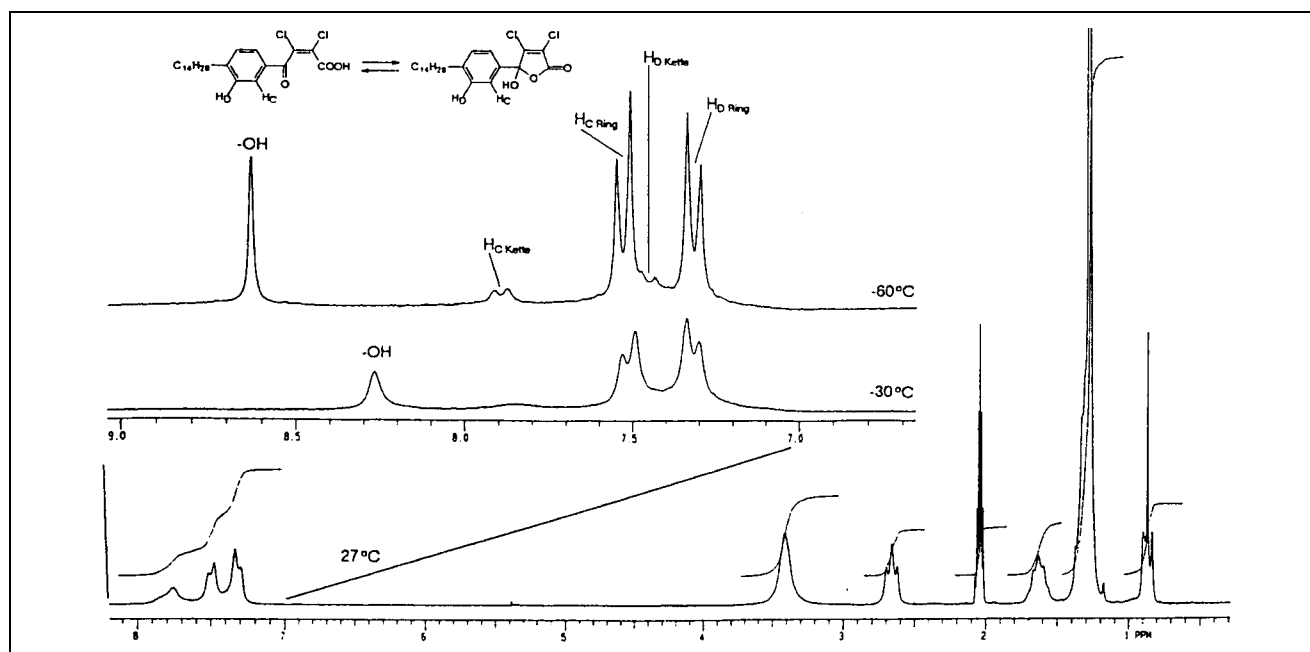


Abb. 1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (Z)-2,3-Dichlor-3-(4-tetradecylbenzoyl)-acrylsäure (**5b**) bei verschiedenen Temperaturen in Aceton- D_6

(Z)-2,3-Dimethylacrylverbindungen in der cyclisierten Form isoliert werden können. Die entsprechenden *E*-Verbindungen sind durch Umsetzen mit Dimethylfumarsäuremonoesterchlorid erhältlich, isomerisieren jedoch leicht basenkatalysiert. Die Acylierung der uns interessierenden Alkylbenzole in CS_2 und bei einem Überschuß an Aromaten (2:1) ergab ausschließlich die cyclisierten Formen **4**. Einen ersten Hinweis lieferten dafür bereits die gegenüber den sonst meist anfallenden (*E*)-Methylcarbonsäuren niedrigeren Schmelzbereiche. Im Unterschied zu den Carbonsäuren fällt bei den Hydroxybutenoliden die Assoziation durch H-Brücken weg. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist in CDCl_3 das Proton der OH-Gruppe bei 3,93 ppm (**4d**) sichtbar. Die IR-Spektren bestätigen die Struktur durch die Bande der OH-Gruppe bei 3350 cm^{-1} , die Bande des Lactoncarbonyl bei 1740 cm^{-1} und die fehlende Carbonylbande der offenkettigen Formen (ca. 1700 cm^{-1}).

Analog zur Acylierung mit Dimethylmaleinsäureanhydrid wurde mit 2,3-Dichlormaleinsäureanhydrid zu **5** umgesetzt. Die kurzkettig substituierten Verbindungen (C_1 , C_4 und C_8) konnten nicht kristallin erhalten werden. Spektroskopische Untersuchungen zur Struktur von anderen Autoren synthetisierter 2,3-Dichloracrylsäuren liegen nicht vor. Bei den von uns synthetisierten Verbindungen vom Typ **5**

liegt das Gleichgewicht eindeutig auf der Seite der Ringform (Hydroxybutenolid). Das geht aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei -60°C hervor (Abb. 1). Die intensiven Signale der aromatischen Protonen der Ringform (7,45 und 7,32 ppm) liegen erwartungsgemäß bei höherem Feld als die sehr schwachen Protonensignale der offenkettigen Form (7,89 und 7,53 ppm).

(Z)-2,3-Dibrom-3-benzoyl-acrylsäure wurde von Lutz [13] als offenkettige Verbindung beschrieben. Bei den von uns gewünschten 2,3-Dibrom-3-(4-alkylbenzoyl)-acrylsäuren **6** ließen sich wie bei den entsprechenden Dichlorverbindungen die kurzkettigen Vertreter (C_1 , C_4) nicht kristallin erhalten. Die Schmelzbereiche der Dibromverbindungen liegen höher als die der Dichlorverbindungen. Ein eventueller Halogenaustausch beim Einsatz von Aluminiumchlorid zur Acylierung wurde nicht beobachtet. Die Verbindungen fielen als *Z*-Formen an, bei denen $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch ein Ring-Ketten-Gleichgewicht nachweisbar war (in Aceton- D_6 : H_C bei 7,5 bzw. 7,8 ppm; OH bei 7,7 ppm). Die Ringform überwiegt dabei.

Die 3-Brom-3-(4-alkylbenzoyl)-acrylsäuren **7** und die isomeren 2-Bromverbindungen wurden zuerst durch Dehydrohalogenierung von racemischen 2,3-Dibrom-3-benzoylpropionsäuren hergestellt [14], später auch durch Acylierung mit Brommaleinsäureanhydrid [15, 16]. Dabei wurden überwiegend die *Z*-Isomere erhalten. Unsere Acylierungen mit Brommaleinsäureanhydrid erfolgten in CS_2

Tabelle 1: Chemische Verschiebung der Protonen von 3 (C_{14}), die sich signifikant bei den Isomeren (offenkettige *Z*-Form, cyclische Hydroxybutenolid-Form) unterscheiden

Protonen	chemische Verschiebung [ppm] in CD_3COCD_3		in CDCl_3
	offenkettig	cyclisch	
3- CH_3	2,09	1,88	1,92
H_A	6,06	5,88	5,80
H_C	7,80	7,39	7,36

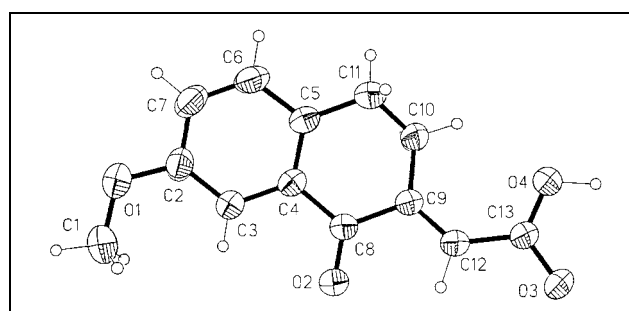
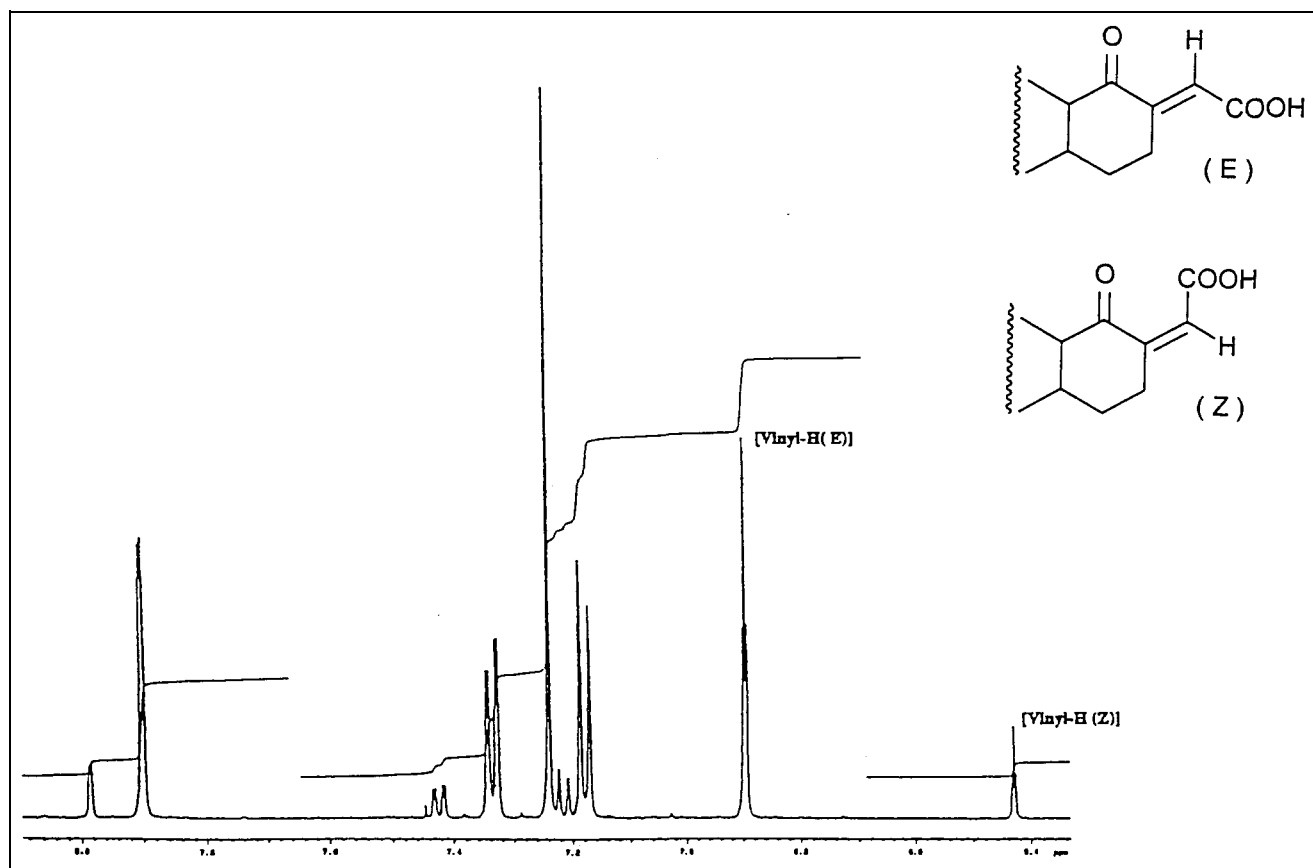


Abb. 2: Röntgenstruktur von 7-Methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-essigsäure (**14c**)

Tabelle 2: Synthetische Tetrahydronaphthaleniden-2-essigsäuren (vgl. Formel-Schema)

Verbindg.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Summenf.	(Molmasse)	Schmb. (°C)	Ausbeute (%)	(Methode)	MS: m/z (%)
14a	H	H	H	CH ₃	C ₁₃ H ₁₂ O ₃	(216,2)	145–146	45	(A)	216(5, M ⁺), 198(60), 183(25), 170(100), 142(25), 77(10)
14b	H	CH ₃ O	H	H	C ₁₃ H ₁₂ O ₄	(232,2)	174–176	52	(A)	232(35, M ⁺), 214(55), 186(100), 115(20), 91(10)
14c	CH ₃ O	H	H	H	C ₁₃ H ₁₂ O ₄	(232,2)	167–170	55	(A)	232(35, M ⁺), 214(15), 186(100), 115(10), 71(20)
14d	H	C ₃ H ₇ O	H	H	C ₁₅ H ₁₆ O ₄	(260,3)	144–146	50	(A)	260(40, M ⁺), 242(25), 200(40), 172(100), 144(15), 115(15), 72(10)
14e	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	C ₁₄ H ₁₄ O ₅	(262,2)	205–210	49	(A)	262(70, M ⁺), 244(10), 216(100), 201(20), 173(10), 145(15)
14f	CH ₃	H	H ₃	H	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	(230,3)	190–195	51	(A)	230(15, M ⁺), 212(50), 197(15), 184(100), 156(25), 141(30), 91(10)
14g	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	C ₁₅ H ₁₆ O ₃	(244,3)	134–136	45	(A)	244(35, M ⁺), 226(60), 198(85), 183(100), 155(20), 115(10)
14h	n-C ₄ H ₉	H	H	H	C ₁₆ H ₁₈ O ₃	(258,3)	152	45	(A)	258(25, M ⁺), 240(60), 212(70), 197(100), 115(20)
14i	n-C ₇ H ₁₅	H	H	H	C ₁₉ H ₂₄ O ₃	(300,4)	133–135	40	(A)	300(10, M ⁺), 282(40), 254(50), 198(20), 169(100), 141(30), 115(25)
14k	n-C ₁₀ H ₂₁	H	H	H	C ₂₂ H ₃₀ O ₃	(342,4)	131–133	43	(B)	342(20, M ⁺), 324(100), 296(70), 286(30), 198(49), 169(50), 115(10)
14l	n-C ₁₂ H ₂₅	H	H	H	C ₂₄ H ₃₄ O ₃	(370,5)	127–130	45	(B)	370(5, M ⁺), 352(10), 324(10), 314(100), 286(10), 201(20), 173(60), 159(90)
14m	n-C ₁₄ H ₂₉	H	H	H	C ₂₆ H ₃₈ O ₃	(398,6)	128–129	35	(B)	398(40, M ⁺), 380(100), 352(50), 342(20), 291(10), 198(80), 169(70), 91(10)
14n	n-C ₁₆ H ₃₃	H	H	H	C ₂₈ H ₄₂ O ₃	(426,6)	115–116	42	(B)	426(20, M ⁺), 408(100), 380(50), 370(40), 198(40), 172(50), 141(20), 115(10)

Abb. 3: ¹H-NMR-Spektrum des Z/E-Gemisches von 7-Butyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthaleniden-2-essigsäure (**14h**) (500 MHz, CDCl₃)

und in Gegenwart von AlCl_3 . Ein Halogenaustausch trat nicht auf. Das 3-Bromprodukt fiel als einziges Produkt an. Die Zuordnung als 3-Bromacrylsäure wurde durch Vergleich mit Literatur- und $^1\text{H-NMR}$ -Daten vergleichbarer Verbindungen [17] getroffen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **7** (C_{12}) erschienen die Signale für H_A bei 6,55, für H_C bei 7,76 ppm. Das entspricht der offenkettigen Form. Eine eindeutige Zuordnung zur *Z*- oder *E*-Reihe war so nicht möglich. **7** (C_{12}) wurde daher mit UV-Licht bestrahlt. Es tauchte danach ein neues Signal bei 6,76 ppm auf, das dem H_A der *E*-Form entsprach. Ein weiterer Beweis für die *Z*-Form gelang durch die Umwandlung von **7** (C_{12}) in das γ -Methoxyfuran-2-on-Derivat **8**. Die Ringform wurde durch spektroskopische Daten bestätigt. H_C erscheint im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei 7,40 ppm (Hochfeldverschiebung durch Wegfall der Carbonylgruppe). Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum taucht bei 108,2 ppm das Signal für ein sp^3 -hybridisiertes C-Atom auf (C-4). Ein für eine Ketogruppe typisches Signal bei 190 ppm fehlt.

Bei der Acylierung mit 3,4,5,6-Tetrahydrophthalsäureanhydrid wurde nicht die α,β -ungesättigte Ketosäure **9**, sondern deren Cyclisierungsprodukt 4-(4-Alkylphenyl)-4-hydroxy-2,3-tetramethylen-2-butenolid (**10**) erhalten. Die Hydroxygruppe ergab im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CDCl_3 ein breites Singulett bei ca. 3,4 ppm.

9 bzw. dessen Cyclisierungsprodukt **10** kann als ein rigides Derivat einer Benzoylacrylsäure angesehen werden. Weitere rigide Derivate wurden mit Verbindungen des Typs **14** synthetisiert. Die 1,2,3,4-Tetrahydronaphthaleniden-2-essigsäuren **14** wurden durch Umsetzen der entsprechenden Tetralone **13** mit Glyoxalsäuremonohydrat nach Art einer Aldol-Reaktion analog [18] erhalten. Zur Synthese von **13** wurden die 3-(4-Alkylbenzoyl)-propionsäuren **11** (vgl. [8]) analog [19] zu den 4-Alkylphenylbuttersäuren **12** reduziert und diese in Gegenwart dehydratisierender Agentien (Schwefelsäure analog [20, 21], Polyphosphorsäure analog [22]) oder unter Friedel-Crafts-Bedingungen cyclisiert. Die auf diesem Syntheseweg erhaltenen kernsubstituierten 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthaleniden-2-essigsäuren **14** fielen als *cis/trans*-Isomerengemisch an, wobei das *trans*-Isomer überwog. Das *cis/trans*-Verhältnis hing vom Substitutionsmuster ab und lag zwischen 1:5 (**14h**) und 1:20 (**14c**). In reiner Form konnten nur die *trans*-Isomere erhalten werden. Die Zuordnung zur *cis*- bzw. *trans*-Reihe sowie die Bestimmung des Isomerenverhältnisses erfolgte durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, eine Struktursicherung durch Röntgenstrukturanalyse (Abb. 2). Das olefinische Proton lag bei den *E*-Formen bei 6,77–6,97 ppm, das der *Z*-Formen bei 6,28–6,43 ppm. Abb. 3 zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des *Z/E*-Gemisches (1:4) von 7-Butyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthaleniden-2-essigsäure (**14**).

2.2. Testungen

Um erste Aussagen über eine Beeinflussung der PLA_2 -Aktivität zu erlangen, wurden die Verbindungen an einem PLA_2 -Assay *in vitro* getestet. Die Bestimmung der IC_{50} erfolgte durch eine schon früher beschriebene [1] polarographische Methode. Die in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen waren nicht wirksamer als die bereits früher [1] von uns getesteten langkettig alkylsubstituierten Benzoylacrylsäuren **1**. *Z*- und *E*-Isomere wiesen die gleiche Inaktivierungseffizienz auf, was vermutlich auf eine rasche Isomerisierung der *Z*- in die *E*-Form zurückzuführen ist. Eine Substitution der Wasserstoffatome an der α,β -ungesättigten Carbonylstruktur (Verbindungen der Typen **2–7**)

führte zu einer Abnahme der PLA_2 -Inaktivierung. Eine Cyclisierung hatte keinen Einfluß auf das Ausmaß der Inaktivierung. Auch die rigiden Verbindungen **10** und **14** beeinflussten die PLA_2 -Hydrolyse nur geringfügig.

3. Experimenteller Teil

3.1. Synthesen

Schmelzbereiche wurden mit einem Heitzschmikroskop nach BOETIUS bestimmt und sind unkorrigiert wiedergegeben. $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden auf den Geräten Bruker WP-200 (200 MHz $^1\text{H}/50$ MHz ^{13}C) und Varian Unity 500 (500 MHz $^1\text{H}/125$ MHz ^{13}C) gemessen. IR-Aufnahmen erfolgten mit KBr-Preßlingen auf einem Specord 75 IR (Carl Zeiss Jena). Für die Durchführung der Röntgenstruktur danken wir Herrn Prof. Dr. H. Hartung (Inst. f. Physik. Chemie, FB Chemie der Martin-Luther-Universität).

Die Massenspektren wurden mit einem AMD 402 aufgenommen. Die Elementaranalysen (C, H, N) wurden mit einem LECO Instruments CHNS-Analysator (Michigan, USA) durchgeführt. Die Ergebnisse lagen in den üblichen Grenzen.

3.1.1. *Z*-3-(4-Alkylbenzoyl)acrylsäuren **1**

2 g der entsprechenden *E*-Verbindung [1] werden in 250 ml dest. Aceton gelöst und mit UV-Licht ($\lambda = 354$ nm) bestrahlt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird aus Methanol fraktionierend kristallisiert.

Verbindg.	R ¹	Summenf.	Molmasse (g/M)	Schmb. (°C)	Ausbeute (%)
1a	C_8H_{17}	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$	288,4	54–55	15
1b	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$	344,5	70–71	15
1c	$\text{C}_{14}\text{H}_{29}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3$	372,5	74–75	23
1d	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}$	$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_3$	400,1	78–79	20
1e	$\text{C}_{18}\text{H}_{37}$	$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_3$	428,7	84–88	25

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), **1b**: δ (ppm) = 6,39 (d, $J = 11, 85$ Hz, H_A), 7,19 (d, $J = 11, 85$ Hz, H_B)

3.1.2. *E*-2-Methyl- und *Z*-3-Methyl-3-(4-alkylbenzoyl)acrylsäuren **2, 3**

0,1 M Alkylbenzol und 0,11 M (11,2 g) Citraconsäureanhydrid werden in 100 ml CS_2 gelöst. Unter Rühren und Kühlung werden langsam 0,25 M (33 g) wasserfreies AlCl_3 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird langsam erwärmt und nach 20 min mit Eis/konz. HCl hydrolysiert. Nach Abtrennung der organischen Phase, Trocknen und Entfernung des Lösungsmittels erfolgt die fraktionierende Kristallisation aus *n*-Hexan.

Verbindg.	R ¹	R ²	R ³	Konf.	Summenf.	Molmasse (g/M)	Schmb. (°C)	Ausbeute (%)
3a	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	H	CH_3	<i>E</i>	$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$	358,5	78–79	7
2a		CH_3	H	<i>Z</i>			47–48	33
3b	$\text{C}_{14}\text{H}_{29}$	H	CH_3	<i>E</i>	$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3$	386,6	86–88	3
2b		CH_3	H	<i>Z</i>			53–54	38
3c	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}$	H	CH_3	<i>E</i>	$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3$	414,6	86–88	3
2c		CH_3	H	<i>Z</i>			59–60	34
3d	$\text{C}_{18}\text{H}_{37}$	H	CH_3	<i>E</i>	$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_3$	442,7	90–92	3
2d		CH_3	H	<i>Z</i>			63–64	36

$^1\text{H-NMR}$ -Daten von **3a** entsprechen Literaturangaben [9, 10].

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3), **3a**: δ (ppm) = 134,5 (C3), 135 (C2), 172,5 (C1), 192,1 (C4)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3COCD_3), **3b**: s. Tabelle 1.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3), **3b**: nur schwache Signale für C1–C4 (Ringketten-Tautomerie).

3.1.3. *Z*-2,3-Dimethyl-3-(4-alkylbenzoyl)acrylsäuren **4**

0,01 M (1,3 g) Dimethylmaleinsäureanhydrid und 0,02 mol Alkylbenzen werden in 25 ml CS_2 gelöst. Unter Rühren werden langsam 0,025 M (3,3 g) wasserfreies AlCl_3 zugesetzt. Man rührt 3 h bei 40 °C, dann 2 h unter Abkühlen. Nach Stehenlassen über Nacht wird mit Eis/konz. HCl hydrolysiert, die organische Phase mit Diethylether abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand kristallisiert aus *n*-Hexan bei –20 °C.

Verbindg.	R ¹	Summenf.	Molmasse (g/M)	Schmb. (°C)	Ausbeute (%)
4a	CH ₃	C ₁₃ H ₁₄ O ₃	218,26	114–115	26
4b*	C ₄ H ₉	C ₁₆ H ₂₁ O ₃	260,34	53–54	29
4b*				88–89	19
4c	C ₈ H ₁₇	C ₂₀ H ₂₈ O ₃	316,45	48–49	36
4d	C ₁₂ H ₂₅	C ₂₄ H ₃₆ O ₃	372,56	64–65	62
4e	C ₁₄ H ₂₉	C ₂₆ H ₄₀ O ₃	400,62	68–69	46
4f	C ₁₆ H ₃₃	C ₂₈ H ₄₄ O ₃	428,67	77–78	51
4g	C ₁₈ H ₃₇	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	456,73	79–80	51

* 2 Modifikationen, **4a** metastabil, Umwandlung zu **4b**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), **4d**: δ (ppm) = 3,93 (s, –OH)
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), **4d**: δ (ppm) = 106,31 (C₄), 134,14 (C₃), 159,84 (C₂), 173,5 (C₁)
 IR (**4d**): ν (cm⁻¹) = 3350 (–OH), 1740 (–C=O)

3.1.4. Z-2,3-Dichlor-3-(4-alkylbenzoyl)acrylsäuren 5

Die Herstellung und Aufarbeitung erfolgt analog 4.1.3. Als Anhydrid werden 0,01 M (1,72 g) 2,3-Dichlormaleinsäureanhydrid eingesetzt.

Verbindg.	R ¹	Summenf.	Molmasse (g/M)	Schmb. (°C)	Ausbeute (%)
5a	C ₁₂ H ₂₅	C ₂₂ H ₃₀ O ₃ Cl ₂	413,4	41–42	56
5b	C ₁₄ H ₂₉	C ₂₄ H ₃₄ O ₃ Cl ₂	441,5	45–46	43
5c	C ₁₆ H ₃₃	C ₂₆ H ₃₈ O ₃ Cl ₂	469,5	55–56	63
5d	C ₁₈ H ₃₇	C ₂₈ H ₄₂ O ₃ Cl ₂	497,6	61–62	61

¹H-NMR (200 MHz, CD₃COCD₃, –60 °C, **5b**): δ (ppm) = 7,32 (d, 2H, J = 8,1 Hz, H_D-Ring), 7,45 (d, 2H, J = 7,8 Hz, H_D-Kette), 7,53 (d, 2H, J = 8,1 Hz, H_C-Ring), 7,89 (d, 2H, J = 7,8 Hz, H_C-Kette), 8,64 (s, –OH)
¹³C-NMR (50 MHz, CD₃COCD₃), **5b**: nur schwache Signale für C₁–C₄ (Ring-Ketten-Tautomerie)
 IR: ν (cm⁻¹) = 3410 (–OH), 1740 (–C=O)

3.1.5. Z-2,3-Dibrom-3-(4-alkylbenzoyl)acrylsäuren 6

Die Herstellung erfolgt analog 4.1.3. Als Anhydrid werden 0,01 M (2,56 g) 2,3-Dibrommaleinsäureanhydrid eingesetzt, das aus Dibrommaleinsäure in Thionylchlorid dargestellt wird [23].

Verbindg.	R ¹	Summenf.	Molmasse (g/M)	Schmb. (°C)	Ausbeute (%)
6a	C ₁₂ H ₂₅	C ₂₂ H ₃₀ O ₃ Br ₂	502,3	58–59	64
6b	C ₁₄ H ₂₉	C ₂₄ H ₃₄ O ₃ Br ₂	530,3	66–67	45
6c	C ₁₆ H ₃₃	C ₂₆ H ₃₈ O ₃ Br ₂	558,4	72–73	63
6d	C ₁₈ H ₃₇	C ₂₈ H ₄₂ O ₃ Br ₂	586,5	80–81	65

¹H-NMR (200 MHz, CD₃COCD₃, –60 °C), **6b**: δ (ppm) = 7,31 (d, 2H, J = 8,2 Hz, H_D-Ring), 7,49 (d, 2H, J = 8,1 Hz, H_C-Ring), 7,86 (d, 2H, J = 8,3 Hz, H_C-Kette), 8,50 (s, –OH)
¹³C-NMR (125 MHz, CD₃COCD₃), **6b**: 107,9 (C₄-Ring), 116,5 (C₂-Ring); 151,5 (C₃-Ring), 164,9 (C₁-Ring)

3.1.6. Z-3-Brom-3-(4-alkylbenzoyl)acrylsäuren 7

Die Herstellung und Aufarbeitung erfolgt analog 4.1.3. Als Anhydrid werden 0,01 m (1,87 g) Brommaleinsäureanhydrid eingesetzt.

Verbindg.	R ¹	Summenf.	Molmasse (g/M)	Schmb. (°C)	Ausbeute (%)
7a	C ₁₂ H ₂₅	C ₂₂ H ₃₁ O ₃ Br	423,4	49–51	44
7b	C ₁₄ H ₂₉	C ₂₄ H ₃₅ O ₃ Br	451,4	61–62	27
7c	C ₁₆ H ₃₃	C ₂₆ H ₃₉ O ₃ Br	479,5	65–67	23
7d	C ₁₈ H ₃₇	C ₂₈ H ₄₃ O ₃ Br	507,6	70–72	52

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), **7a**: δ (ppm) = 6,55 (s, H_A)
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), **7a**: δ (ppm) = 124,2 (C₂), 130,0 (C₃), 167,6 (C₁), 189,1 (C₄)

3.1.7. Umlagerung Z → E durch UV-Bestrahlung

0,5 mM (0,21 g) **7a** werden in 20 ml CHCl₃ gelöst und 2 h mit UV-Licht (354 nm) bestrahlt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand spektroskopisch untersucht.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), **7a**: zusätzliches Signal bei δ (ppm) = 6,76 (H_A-trans)

3.1.8. 4-Brom-5-(4-dodecylphenyl)-5-methoxy-(5H)-furan-2-on (8)

2,36 mM (1 g) der Säure **7a** und 7,08 mM (1,5 g) PCI₅ werden mit 100 ml n-Hexan versetzt, 1 h gerührt und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand mit einem Überschuss CH₃OH versetzt. **8** fällt bei –20 °C aus und kann abgetrennt werden.

8 (R¹ = C₁₂H₂₅):
 Ausb.: 61%; Schmb.: 56–57 °C; C₂₃H₃₃O₃Br (437,4)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3,41 (s, –OCH₃), 6,41 (s, H_A)
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 108,2 (C₄), 122,0 (C₂), 149,5 (C₃), 166,7 (C₁)

3.1.9. Substituierte (E)-1,2,3,4-Tetrahydronaphthaleniden-2-essigsäuren 14

Die als Ausgangsstoffe benötigten Tetralone **13** wurden nach bekannten Verfahren [20–22] synthetisiert.

Methode A: 0,035 M Glyoxalsäuremonohydrat werden in 0,6 ml H₂O gelöst und portionsweise zu einem Gemisch von 0,034 M des entsprechenden Tetralons und 52 ml 10proz. NaOH in 88 ml EtOH getropft. Das Gemisch wird 15 h bei RT gerührt und anschließend 10 min auf 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird ein pH von 2 eingestellt, der Niederschlag in CH₂Cl₂ gelöst, die Lösung 3mal mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Die gelblichen Kristalle wurden aus EtOH umkristallisiert.

Methode B: 0,002 M Tetralon werden mit 0,01 M Glyoxalsäuremonohydrat vorsichtig bis zum Aufhören der Blasenentwicklung zusammengeschmolzen. Nach dem Abkühlen werden 10 ml H₂O zugesetzt, der Niederschlag abfiltriert, mit H₂O gewaschen und aus CH₃OH umkristallisiert.

3.1.10. In vitro-PLA₂-Assay

Die Testungen wurden an der Schlangengift-PLA₂ aus *Vipera russelli* (Typ II-PLA₂) durchgeführt, die analog [1] gereinigt wurde. Die Bestimmung der IC₅₀-Werte erfolgte durch eine in [1] beschriebene kontinuierliche polarographische Methode mit Lipoxigenase als Indikatorenzym.

Literatur

- Köhler, T.; Heinisch, M.; Kirschner, M.; Peinhardt, G.; Hirschelmann, R.; Nuhn, P.: *Biochem. Pharmacol.* **44**, 805 (1992)
- de Silva, E. D.; Scheuer, P. J.: *Tetrahedron Lett.* **21**, 1611 (1980)
- Lutz, R. E.; Scott, G. W.: *J. Org. Chem.* **13**, 248 (1948)
- Sugiyama, N.; Kashima, C.; Kataoka, H.; Tanaka, K.: *Bull. Chem. Soc. Japan* **43**, 1473 (1970)
- Lutz, R. E.; Bailey, P. S.; Dien, C.-K.; Rinker, J. W.: *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5039 (1953)
- Lutz, R. E.; Taylor, R. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 1168 (1933)
- Fateen, A. K. et al.: *J. Chem. U.A.R.* **10**, 331 (1967)
- Nuhn, P.; Radman, M.; Herrmann, A.; Marx, K.: *Pharmazie* **53**, 825 (1998)
- Bowden, K.; Henry, M. P.: *J.C.S. Perkin II* 1972, 209
- Bowden, K.; Henry, M. P.: *J.C.S. Perkin II* 1972, 201
- Lutz, R. E.; Taylor, R. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 1593 (1933)
- Lutz, R. E.; Couer, M.: *J. Org. Chem.* **4**, 95 (1939)
- Lutz, R. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **52**, 3405 (1930)
- Bogert, M.; Ritter, J.: *J. Am. Chem. Soc.* **47**, 526 (1925)
- Lutz, R. E.; Moncure, H.: *J. Org. Chem.* **26**, 746 (1960)
- Rice, G. P.: *J. Am. Chem. Soc.* **52**, 2094 (1930)
- Zikan, V.; Semonsky, M.; Skorova, H.; Kakac, B.; Holubek, J.; Vesela, H.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **41**, 3106 (1976)
- Hassner, A.; Cromwell, N. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 893 (1958)
- Schiller, G.: *Houben-Weyl Bd. 4/2*, 303 (1955)
- Price, C.; Lewis, E. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 2553 (1939)
- Krollpfeifer, F.: *Chem. Ber.* **56**, 620 (1923)
- Kaufmann, J. M.; Taraporewala, I. B.: *J. Heterocycl. Chem.* **19**, 1557 (1982)
- Lutz, R. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **52**, 3405 (1930)

Eingegangen am 4. Mai 1998
 Angenommen am 20. Mai 1998

Prof. Dr. Peter Nuhn
 Institut für Pharmazeutische Chemie
 Wolfgang-Langenbeck-Str. 4
 D-06120 Halle