

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Germany

Partiell hydrierte Aryl-1,2/1,4-anthrachinon-Derivate, 5-Lipoxygenase-Inhibitoren mit Arotinoid-Struktur

G. WURM, R. PROBST und S. SCHWANDT

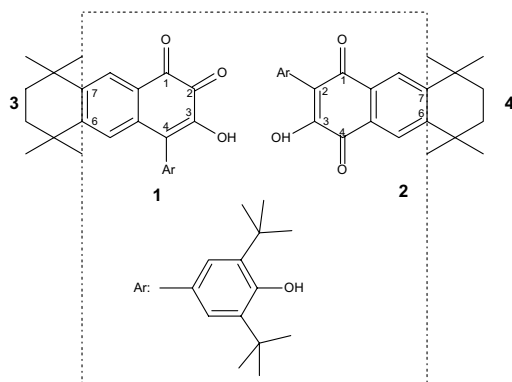
Die Kombination von 5-Lipoxygenase(LOX)-Hemmung und Retinoid-Aktivität in einem Molekül bildet ein interessantes pharmakologisches Werkzeug zur Beeinflussung der Psoriasis. Dazu synthetisierten wir Verbindungen mit Arotinoid-Struktur durch Anellierung der 5-LOX-Inhibitoren **1** und **2** mit 1,1,4,4-Tetramethylcyclohexan. Ein Schlüsselschritt war die CuCl-MeCN-O₂-Oxidation des Tetrahydroanthracenols **13** zum korrespondierenden 1,2-Anthrachinon **14**, welches durch Thiele-Winter-Reaktion mit nachfolgender Oxidation in das analoge 2-Hydroxy-1,4-anthrachinon **19** überführt werden konnte. Die halogenierten Chinone **9** und **21** wurden mit 2,6-Di-tert-butylphenol aryliert und zu den Zielverbindungen **3** und **4** demethyliert bzw. hydrolysiert. Diese wurden im Vergleich mit den nicht anellierten 5-LOX-Inhibitoren **1** und **2** auf LOX-Hemmung mit aktivierten Humangranulozyten und auf antioxidative Aktivität nach der Methode von Popov mit dem Chemiluminometer Photochem[®] untersucht. Die Ergebnisse werden in Beziehung zu den korrespondierenden logP-Werten diskutiert. Die 1,2-Chinone **1** und **3** sind potentere 5-LOX-Inhibitoren als ihre 1,4-Analoga **2** und **4**, die Tetrahydroanthrachinon-Derivate **3** und **4** sind weniger potent als die Naphthochinone **1** und **2**. Allen Verbindungen fehlt jegliche zelldifferenzierende Aktivität im NBT-Test mit HL-60 Leukämiezellen im Vergleich mit Vitamin A-Säure.

Partially hydrogenated aryl-1,2/1,4-anthraquinone derivatives, 5-lipoxygenase inhibitors with arotinoid structure

The combination of 5-LOX inhibition and retinoid activity in one molecule could be an interesting pharmacological tool to influence psoriasis. Thus we synthesized compounds with arotinoid structure by anellation of the 5-LOX inhibitors **1** and **2** with 1,1,4,4-tetramethylcyclohexane. A key step was the CuCl-MeCN-O₂ oxidation of the tetrahydroanthracenol **13** to the corresponding 1,2-anthraquinone **14** which could be converted to the analogous 2-hydroxy-1,4-anthraquinone **19** by Thiele-Winter reaction followed by oxidation. The halogenated quinones **9** and **21** were arylated with 2,6-di-tert-butylphenol and demethylated or hydrolyzed to the target compounds **3** and **4** which were tested in comparison with the non-anellated 5-LOX inhibitors **1** and **2** for LOX inhibition in activated human granulocytes and for antioxidative activity by the method of Popov with the chemiluminometer Photochem[®]. The results are discussed in relation to the corresponding logP values. The 1,2-quinones **1** and **3** are more potent 5-LOX inhibitors than their 1,4-analogues **2** and **4**, the tetrahydroanthraquinone derivatives **3** and **4** are less potent than the naphthoquinones **1** and **2**. All compounds are devoid of any activity in cell differentiation as compared to retinoic acid as indicated by the NBT test with HL-60 leukemia cells.

1. Einleitung

4-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-1,2-naphthochinon (**1**) [1] und das 2-Aryl-3-hydroxy-1,4-naphthochinon-Analogon (**2**) [2] sind potente 5-Lipoxygenase-(LOX)-Inhibitoren [3]. Durch Anellierung von 1,1,4,4-Tetramethylcyclohexan an diese Modellchinone entstehen die partiell hydrierten Aryl-1,2- und -1,4-anthrachinone **3** und **4** mit Arotinoid-Struktur, die strukturverwandt mit literaturbekannten Retinobenzoesäuren I-IV [4, 5] sind.



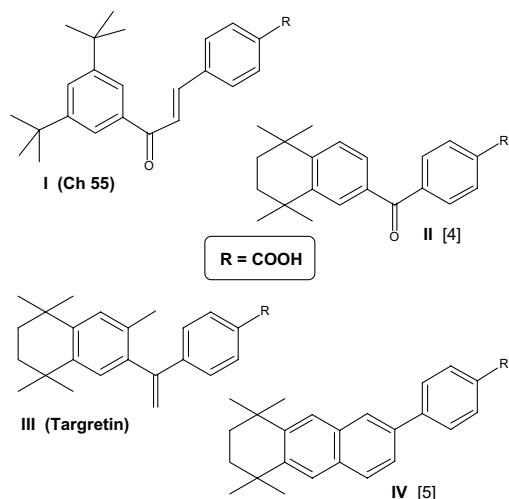
Arotinoide wie die Retinobenzoesäuren sind aromatisch cyclisierte Derivate der Vitamin-A-Säure mit großer Affinität zu RAR- und/oder RXR-Rezeptoren.

Mit den neuen Verbindungen **3** und **4** beabsichtigten wir die Kombination der antiphlogistischen und antiproliferativen Eigenschaften der 5-LOX Hemmer mit den zelldifferenzierenden Effekten von Retinoiden. Ein wesentlicher Strukturunterschied zwischen den geplanten Arotinoiden und den Retinobenzoesäuren besteht in der fehlenden Carbonsäure-Funktion. Allerdings besitzen 3-Hydroxy-1,4-naphthochinone als vinyloge Benzoessäure-Derivate die Acidität der Benzoessäure. Die ebenfalls in die Untersuchung einbezogenen 4-Aryl-1,2-naphthochinon-Analoga entsprechen in ihrer Molekültopographie stärker der 9-*cis*-Retinsäure, dem endogenen Liganden der RXR-Rezeptoren.

2. Untersuchungen und Ergebnisse

2.1. Synthese der Verbindungen

Da 1-Naphtholderivate nicht in der erforderlichen Weise mit dem Dichlordimethylhexan **5** cyclialkyliert [6] werden können, musste zunächst das 1,2-Anthrachinon **14** synthetisiert werden, das ein geeignetes Synthone zur Gewinnung des 3-Hydroxy-1,4-anthrachions **4**, der zweiten Zielverbindung, ist.



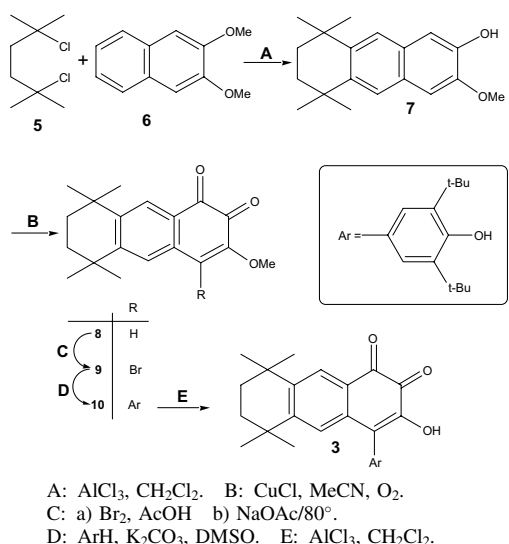
2.1.1. Synthese von 4-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2-anthracinon (**3**)

2,3-Dimethoxynaphthalin (**6**) wird in einem Schritt mit **5** und AlCl_3 zu **7** cyclialkyliert, das mit dem von uns entwickelten Oxygenierungssystem CuCl -DMSO- O_2 [7] in exzellenter Ausbeute in das anellierte 1,2-Naphthochinon **8** überführt wird. Nach Bromierung der 4-Position zu **9** erfolgt direkte Arylierung mit 2,6-Di-tert-butylphenol unter Bildung von **10** (Schema 1). Die Zielverbindung **3** entsteht durch Etherspaltung mit AlCl_3 . Die Reinigung von **3** erfolgt durch schnelle SC an einer kurzen SiO_2 -Säule mit CH_2Cl_2 . Bei der Chromatographie mit Toluol (langsame Entwicklung der Säule, bessere Trennung) kommt es nahezu quantitativ unter Ringkontraktion zur Bildung des analogen 1,2-Indandion-Derivats entsprechend [8].

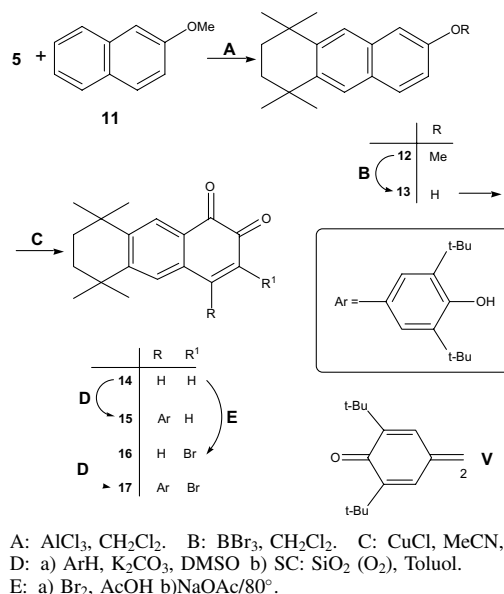
2.1.2. Synthese von 4-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2-anthracinon (**17**)

Für die geplanten Struktur-Wirkungs-Untersuchungen wurde auch das 3-Brom-Analogon **17** von **3** wie folgt synthetisiert

Schema 1

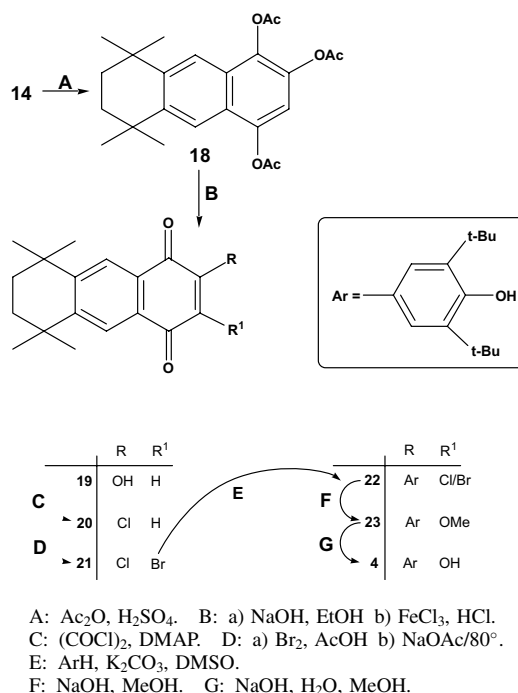


Schema 2



(Schema 2): Nach Cyclialkylierung von 2-Methoxynaphthalin (**11**) mit **5** wurde das Anthracenderivat **12** in der gleichen Reaktionsfolge wie für **3** beschrieben zum 3-Brom-1,2-naphthochinon **16** umgesetzt. Sowohl diese Verbindung als auch die nicht bromierte Vorstufe **14** können in 4-Position mit 2,6-Di-tert-butylphenol aryliert werden. Sowohl **15** als auch **17** fallen allerdings als Chinhydrone an, die optimal durch langsame SC an SiO_2 mit Toluol in die einheitlichen Chinone überführt werden. Alle anderen Oxidations-Reagenzien führen zur Eliminierung des Arylrests unter Bildung des Biphenochinons Bi-3,5-di-tert-butyl-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yliden (**V**, Schema 2).

Schema 3



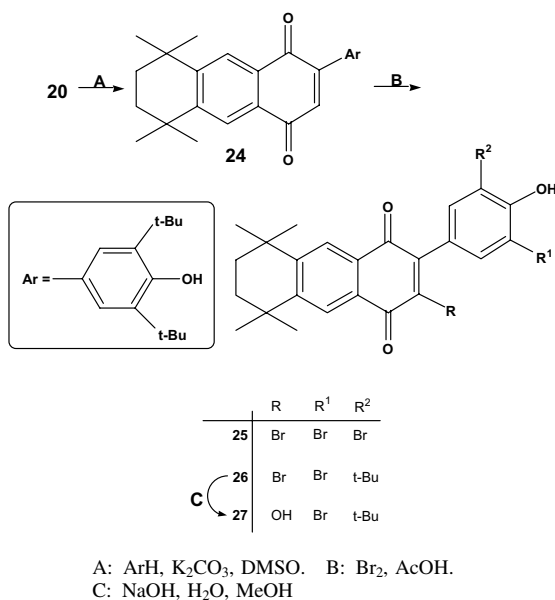
2.1.3. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,4-anthracinon (**4**)

Mit dem 1,2-Anthracinon **14** ist der Zugang in die analoge 1,4-Anthracinonreihe geöffnet, da durch Thiele-Winter-Acetoxylierung [9] in 4-Position des 1,2-Chinons regio-spezifisch eine dritte Sauerstoff-Funktion eingeführt wird (Schema 3). Das hierdurch entstehende Triacetoxyderivat **18** wird unter Sauerstoffausschluss alkalisch verseift und mit FeCl₃ in das 2-Hydroxy-1,4-chinon **19** überführt. Für die nachfolgende Arylierung des chinoiden Systems ist die Substitution der OH-Funktion durch Brom bzw. Chlor erforderlich. Als effektivstes Verfahren erwies sich der Einsatz von Oxalylchlorid und katalytischer Mengen 4-Dimethylaminopyridin (DMAP). Das hierbei entstehende Chlorderivat **20** wird anschließend zum 2-Brom-3-chlor-1,4-anthracinon **21** dihalogeniert, das zu **22** arylierbar ist. **22** ist ein nicht trennbares Gemisch aus den analogen 2-Aryl-3-brom- bzw. 2-Aryl-3-chlorchinonen, das zu der einheitlichen Verbindung **22** methoxyliert bzw. zur Zielverbindung **4** hydroxyliert werden kann.

2.1.4. 2-(3-Brom-5-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,4-anthracinon (**27**)

Für die Strukturwirkungsanalyse war das reine 3-Brom-Analogen von **22** von Interesse, das aber nach 2.1.3. nicht zugänglich ist. Deshalb wurde der in Schema 4 beschriebene Weg beschritten. Zunächst wurde das 2-Chloranthracinon **20** nach Standardmethodik zu **24** aryliert. Diese Verbindung ließ sich zwar in 3-Position bromieren, hierbei kam es aber durch stufenweise Debutylierung und gleichzeitige Bromierung der entsprechenden Positionen 3 und 5 des Phenylrings zur Bildung der Verbindungen **25** und **26**. Das gesuchte 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl-derivat war deshalb auf diesem Weg nicht herstellbar. Das Hauptprodukt **26** war ein interessantes Syntheton zur Synthese von **27**, dem 3-Hydroxyderivat von **26**, einer weiteren interessanten Prüfsubstanz. In die Untersuchung wurde auch 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-1,4-anthracinon (**28**) einbezogen, das aus käuflichem 1,4-Anthracinon über das 2,3-Dibromderivat nach Schema 3 zugänglich war.

Schema 4



2.2. Biochemische Testung der Verbindungen und Diskussion

2.2.1. 5-Lipoxygenase-Hemmung und antioxidative Aktivität

Die 3-Methoxy- und 3-Hydroxyderivate der neuen cycloalkylierten 1,2- und 1,4-Naphthochinone wurden im Vergleich mit ihren nicht anellierten Analoga getestet. Über die Hemm-Aktivität dieser 1,4-Naphthochinone, nicht aber der 1,2-Chinone haben wir bereits berichtet [3]. Wie dort beschrieben, wurde auch in der vorliegenden Untersuchung die 5-LOX-Hemmung an stimulierten humanen Granulozyten durch Quantifizierung (HPLC-Analyse) der LTB₄-Synthese bestimmt.

Durch Löschung der Chemolumineszenz aus der Reaktion von Luminol mit photochemisch aktiviertem Sauerstoff mit der Methode von Popov [16], bei der Lag-Phasen in Sekunden registriert werden, wurde die antioxidative Aktivität der Testverbindungen gemessen.

2.2.2. Beeinflussung der Zelldifferenzierung, NBT-Test

Die potenziell zell-differenzierende Aktivität der neuen Verbindungen wurde an Human-Leukämiezellen (HL-60) mit der NBT-Reaktion [10] geprüft. Die NBT-Reaktion weist photometrisch die Zunahme von Superoxid-Anionen in stimulierten Phagozyten nach. Dieser Vorgang wird mittels Reduktion des 4-Nitroblautetrazoliumchlorid zu einem violetten Formazan quantifiziert. Als Vergleichssubstanz wurde Vitamin-A-Säure (Tretinoin) herangezogen.

3. Diskussion

Die Untersuchungsergebnisse sind in den Tabellen 1 (1,2-Chinone) und 2 (1,4-Chinone) zusammengefasst, für wichtige Verbindungen wurde auch der Lipophilie-Parameter logP bestimmt.

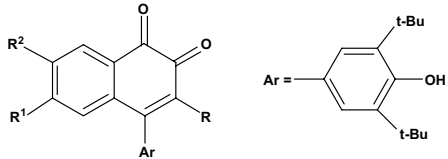
Die 1,2-Chinone sind als 5-LOX-Inhibitoren doppelt so aktiv wie die entsprechenden 1,4-Analoga. Das trifft sowohl für die Basisverbindungen (**1/2**) als auch für die cycloalkylierten Moleküle (**3/4**) zu. Die partiell hydrierten und geminal methylierten Anthracinone sind in beiden Chinonklassen schwächere Enzym-inhibitoren als die nicht anellierten Naphthochinone. Diese Beobachtung könnte mit den erheblichen Lipophilie-Unterschieden im Zusammenhang stehen. logP-Werte zwischen 4 und 5 scheinen optimal für potente 5-LOX-Hemmung in den Substanzklassen der Aryl-1,2- und -1,4-naphthochinone zu sein.

Durch Kondensation dieser Systeme mit dem Tetramethylcyclohexan-Kompartiment steigen die logP-Werte um 1 bis 2 Größenordnungen auf >6. Der gegenläufige Effekt wird beobachtet, wenn der Arylrest stufenweise debutyliert wird [11, 12].

Die Entfernung einer tert-Butylgruppe führt zu einer Absenkung von logP auf 3 und einer Verringerung der 5-LOX-Hemmung. Wird eine Butylgruppe durch Chlor bzw. Brom ersetzt, so bewegt sich logP wieder auf den Wert von 4 zu, die Lipoxygenase-Hemmung erfährt aber keine Steigerung. Die Eliminierung beider t-Butylfunktionen führt zur Inaktivität, logP fällt auf 1 ab.

Wird in den vollständig debutylierten Aryl-1,4-naphthochinonen eine Halogenfunktion vicinal zur 4-Hydroxygruppe eingeführt, so nähert sich logP dem Wert von 2, aber 5-LOX-Inhibition ist noch nicht nachweisbar. Beim Ersatz des Tetramethylcyclohexenrings von **4** durch Benzol zu **28** (2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-1,4-anthracinon, log P = 4.9, IC₅₀ = 4.0) liegt der Lipophilie-

Tabelle 1: Testergebnisse der Aryl-1,2-naphthochinon- und -anthrachinonderivate



Verbindung	R	R ¹	R ²	5-LOX-Hemmung IC ₅₀ (µM) (%-Hemmung: c = 10 µM)	Lipophilie log P	Antiox. Akt. Lag-Phasen	
						c = 10 ⁻⁶	c = 10 ⁻⁷ (M)
1 (3-Br)	Br	H	H	1.3	4.5		10 ± 7
1 (3-Cl)	Cl	H	H	2.2	4.4		11 ± 2
1 (3-OMe)	OMe	H	H	6.9	4.2		19 ± 3
10	OMe	Me ₂ C(CH ₂) ₂ CMe ₂		(46 ± 7)	6.0	7.2 ± 2	
1	OH	H	H	2.0	4.1		8 ± 1
3	OH	Me ₂ C(CH ₂) ₂ CMe ₂		2.6	6.1	66 ± 3	

Parameter zwischen den entsprechenden Werten von **3** und **4**, die Hemmung der 5-LOX-Aktivität entspricht der von **3** und ist damit größer als die von **4**.

Die 5-LOX-Inhibitoren aus den Reihen der 2-/4-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,2- und 1,4-naphthochinone wurden von uns bisher als Enzym-Hemmer vom Redox-Typ klassifiziert [3].

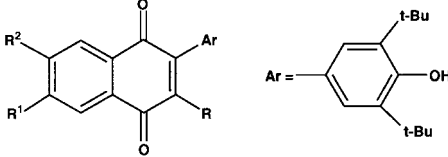
Das nun vorliegende, wesentlich umfangreichere Untersuchungsmaterial lässt an dieser Charakterisierung Zweifel aufkommen, denn für die in den Tabellen 1 und 2 aufgeführten Verbindungen lassen sich 5-LOX-Hemmung und antioxidative Aktivität nicht korrelieren. So sind die 1,2-Chinone **1** und **3** wesentlich schwächere Antioxidantien als die 1,4-Chinone **2** und **4** aber doppelt so starke Enzym-Inhibitoren. Die erhöhte antioxidative Aktivität des Anthrachinons **28** im Vergleich mit dem Naphthochinon **2** führt nicht zu gesteigerter 5-LOX-Hemmung. Besonders bemerkenswert ist die Diskrepanz zwischen 5-LOX-Hemmung und antioxidativer Aktivität bei den 3-Halogenderivaten von **1** und **2** beider Chinonreihen. Es sind im Vergleich mit den 3-Hydroxyanaloga nur noch schwache

Antioxidantien aber gleich starke Lipoxygenase-Inhibitoren, wobei die Unterschiede zwischen der 1,2- und der 1,4-Chinonreihe wiedergefunden werden. Auffallend sind allerdings die sehr hohen log P-Werte von 5.7–5.8 bei den 3-Halogen-1,4-naphthochinonen, die weit außerhalb des optimalen Bereichs von 4–5 liegen. Die als 5-LOX Inhibitoren doppelt so aktiven 3-Halogen-1,2-naphthochinonderivate befinden sich mit ihren log P-Daten von 4.4–4.5 im günstigen Bereich. Diese Befunde deuten darauf hin, dass für die 3-Hydroxy- und die 3-Halogenverbindungen unterschiedliche Hemm-Mechanismen anzunehmen sind.

Die Testsubstanzen zeigten sowohl an Human-Granulozyten als auch an HL-60 Zellen im Vergleich zur Kontrolle im MTT-Test [13], die Leukämiezellen auch nach fünftägiger Inkubation, keine Zytotoxizität.

Keiner der aktiven 5-Lipoxygenase-Inhibitoren stimulierte die Zelldifferenzierung im NBT-Test stärker als das Lösungsmittel Dimethylsulfoxid. Da in Kombination mit Vitamin-A-Säure die Retinoid-Aktivität nicht gemindert wurde, muss eine Affinität zu Retinoid-Rezeptoren ausgeschlossen werden.

Tabelle 2: Testergebnisse der Aryl-1,4-naphthochinon- und -anthrachinonderivate



Verbindung	R	R ¹	R ²	5-LOX-Hemmung IC ₅₀ (µM) (%-Hemmung: c = 10 µM)	Lipophilie log P	Antiox. Akt. Lag-Phasen	
						c = 10 ⁻⁶	c = 10 ⁻⁷ (M)
2 (3-Br)	Br	H	H	1.2	5.8	56 ± 3	
2 (3-Cl)	Cl	H	H	4.2	5.7	45 ± 7	
2 (3-OMe)	OMe	H	H	(45 ± 4)	5.1	147 ± 14	17 ± 6
2 (3-SEt)	SEt	H	H	(41 ± 5)	5.6	91 ± 8	
23	OMe	Me ₂ C(CH ₂) ₂ CMe ₂		(19 ± 3)	7.1	13 ± 1	
2	OH	H	H	3.9	4.3		152 ± 10
4	OH	Me ₂ C(CH ₂) ₂ CMe ₂		4.8	6.2		66 ± 7
28	OH	HC=CH-CH=CH		4.0	4.9		204 ± 16

4. Experimenteller Teil

4.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Linström-Gerät, nicht korrigiert. Elementaranalysen: Elemental Analyzer 140 B, Perkin-Elmer. Die Ergebnisse der C–H-Werte entsprechen in den Grenzen von $\pm 0.4\%$ absolut den berechneten Werten. MS: Finnigan MAT CH 7A. EI-MS: Ionisierungsenergie 70 eV. IR-Spektren: Gitter-Spektralphotometer 421, Perkin-Elmer. ^1H NMR-Spektren: Bruker AC 300 (300 MHz, TMS als innerer Standard). Die Auswertung der Spektren erfolgte nach den Regeln 1. Ordnung, hieraus resultieren die teilweise nicht identischen J-Werte. SC: Kieselgel 60 Merck, 0.063–0.2 mm. HPLC: Merck Hitachi (L-6200 Intelligent Pump, D-4250 UV-Vis Detector, D-2500 Chromato-Integrator), Säule (ET 250/4 Nucleosil 100-5 C_{18} , Machery-Nagel). Festphasenextraktion: RP-18 Säulen (Baker), Zellsolierung: Polymorphprep Nycomed (Life Technologies GmbH, 76131 Karlsruhe). Photochemoluminometer PHOTOCHEM und ACW-Kit (F.A.T. GmbH, 10559 Berlin).

4.2. Cycloalkylierung von 2-Methoxynaphthalinderivaten

0.1 mol der Methoxynaphthalinderivate **6** (18.8 g) bzw. **11** (15.8 g) und 0.1 mol 2,5-Dichlor-2,5-dimethylhexan (**5**, 18.3 g) [6] werden in 250 ml CH_2Cl_2 gelöst. Portionsweise werden 0.2 mol AlCl_3 (26.6 g) zugegeben und 2 h bei RT unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt (**11**) bzw. 16 h unter Rückfluss erhitzt (**6**). Danach werden die Ansätze in 1 l Eiswasser gegossen, 30 min weitergerührt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die mit H_2O gewaschenen und mit Na_2SO_4 getrockneten Extrakte werden nach dem Einengen an SiO_2 mit CH_2Cl_2 sc gereinigt.

4.2.1. 3-Methoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydroanthracen-2-ol (**7**)

Weißes, kristallines Pulver, Ausbeute 17%, Schmp. 154 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2958 (CMe_2), 3534 (OH). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.61$ (s, 1 H, 9-H), 7.57 (s, 1 H, 10-H), 7.14 (s, 1 H, 1-H), 7.03 (s, 1 H, 4-H), 5.79 (s, 1 H, OH), 3.99 (s, 3 H, OMe), 1.75 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.37 (s, 12 H, 5-Me₂/8-Me₂). MS: m/z (%) = 284 (M^+ , 75), 269 [(M–Me)⁺, 100]. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (284.4)

4.2.2. 6-Methoxy-1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydroanthracen (**12**) [14]

4.3. Chinonoxidation von Naphtholen mit dem $\text{CuCl-O}_2\text{-MeCN}$ System

Apparatur: Glaszylinder von 25 cm Höhe und 5 cm Durchmesser, tetraedrischer Magnetrührer mit 3.5 cm Kantenlänge, Glasfritte G 1 mit 1.5 cm Durchmesser zum Einleiten von O_2 . In dieser Apparatur wird eine Suspension von 2 g CuCl in 80 ml MeCN vorgelegt und ein kräftiger O_2 -Strom durch die Fritte eingeleitet. Nach 5 min werden bei RT unter starkem Rühren innerhalb von 40 min die Lösungen von 8.5 mmol der Tetrahydroanthracenole (2.4 g **7** und 2.2 g **13**) in 80 ml MeCN zugetropft. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt, wobei jedesmal 2 g frisches CuCl zugesetzt werden. Die Ansätze werden anschließend filtriert, die Filtrate zur Trockne eingengt und die Rückstände mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die Extrakte werden an SiO_2 mit CH_2Cl_2 sc gereinigt und die reinen Fraktionen umkristallisiert.

4.3.1. 3-Methoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2-anthrachinon (**8**)

Ausbeute 79%, aus Ligroin-Cyclohexan (2:1) dunkelrote Kristalle, Schmp. 142 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 1678 (CO), 2862 (OMe), 2958 (CMe_2). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.94$ (s, 1 H, 9-H), 7.12 (s, 1 H, 10-H), 6.44 (s, 1 H, 4-H), 3.83 (s, 3 H, OMe), 1.69 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.31 und 1.29 (2s, 12 H, 5-Me₂/8-Me₂). MS: m/z (%) = 298 (M^+ , 29), 270 [(M–CO)⁺, 24], 255 [(M–CO–Me)⁺, 67]. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (298.4)

4.3.2. 5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2-anthrachinon (**14**)

Ausbeute 92%, aus Ligroin-Cyclohexan (1:1) orangefarbene Plättchen, Schmp. 135 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 1664 (CO), 2930 (CH), 2960 (CMe_2). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): $\delta = 8.07$ (s, 1 H, 9-H), 7.40 (d, 1 H, J = 10 Hz, 4-H), 7.26 (s, 1 H, 10-H), 6.36 (d, 1 H, J = 10 Hz, 3-H), 1.71 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.32 (s, 12 H, 5-Me₂/8-Me₂). MS: m/z (%) = 268 (M^+ , 4), 240 [(M–CO)⁺, 52], 225 [(M–CO–Me)⁺, 100]. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (268.4)

4.4. Etherspaltung mit BBr_3

1 mmol Arylmethylether (0.27 g **12**) wird in 8 ml CH_2Cl_2 gelöst und unter Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluss langsam mit 1.2 ml 1M Lösung von BBr_3 in CH_2Cl_2 (1.2 mmol BBr_3) versetzt. Der Ansatz wird 24 h bei RT gerührt, dann in 100 ml Eiswasser gegossen und 30 min weiter gerührt. Die Wasserphase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, der Extrakt mit Na_2SO_4 getrocknet und nach dem Konzentrieren an SiO_2 mit CH_2Cl_2 sc gereinigt. Das Produkt **13** wird aus n-Hexan kristallisiert.

4.4.1. 5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydroanthracen-2-ol (**13**) [14]

4.5. Etherspaltung mit AlCl_3

0.5 mmol **10** (0.25 g) werden in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 1.5 mmol AlCl_3 (0.2 g) versetzt. Nach 1.5 h Rühren bei RT wird der Ansatz in 40 ml 2N HCl gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Der CH_2Cl_2 -Extrakt wird mit H_2O gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird zunächst durch schnelle SC an einer kurzen SiO_2 -Säule mit CH_2Cl_2 gereinigt und dann aus Cyclohexan kristallisiert.

4.5.1. 4-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2-anthrachinon (**3**)

Ausbeute 70%, aus Cyclohexan schwarze Kristalle, Schmp. 212 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 1659 (CO), 2961 (CH), 3422, 3596 (OH). ^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, ppm): $\delta = 9.22$ (s, 1 H, 3-OH), 7.79 (s, 1 H, 9-H), 7.23 (s, 1 H, 4'-OH), 7.07 (s, 2 H, 2'-H / 6'-H), 6.78 (s, 1 H, 10-H), 1.61 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.41 (s, 18 H, 3'-tBu / 5'-tBu), 1.24 (s, 6 H, 8-Me₂), 1.04 (s, 6 H, 5-Me₂). MS (FAB pos. – DMSO/Glycerol): m/z (%) = 490 [(M + 2H)⁺, 32]. MS (FAB neg. – DMSO/Glycerol): m/z (%) = 489 [(M + H)⁺, 100]. $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_4$ (488.7)

4.6. Etherspaltung mit NaOH

1 mmol des 3-Methoxy-1,4-anthrachinons **23** (0.5 g) wird unter Erwärmen in 25 ml MeOH gelöst. Unter Schutzgas und Rühren wird die Lösung von 0.4 g NaOH in 25 ml H_2O zugetropft und der Ansatz 2 h weiter zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 150 ml Eiswasser verdünnt, mit 2N-HCl angesäuert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die lipophile Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet, eingengt und der Rückstand mit Toluol sc gereinigt und schließlich aus Cyclohexan kristallisiert.

4.6.1. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,4-anthrachinon (**4**)

Ausbeute 90%, aus Cyclohexan orange Nadeln, Schmp. 172 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 1658 (CO), 2960 (CH), 3637 (OH). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): $\delta = 8.13$ (s, 1 H, 9-H), 8.07 (s, 1 H, 10-H), 7.57 (s, 1 H, 3-OH), 7.39 (s, 2 H, 2'-H/6'-H), 5.38 (s, 1 H, 4'-OH), 1.74 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.47 (s, 18 H, 3'-tBu/5'-tBu), 1.36 (s, 12 H, 5-Me₂/8-Me₂). MS: m/z (%) = 488 (M^+ , 100), 473 [(M–Me)⁺, 64]. $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_4$ (488.7)

4.7. 3-Hydroxy-1,4- aus 1,2-Naphthochinonen

4.7.1. Thiele-Winter-Reaktion

0.02 mol des 1,2-Naphthochinons **14** (0.54 g) in 80 ml Ac_2O werden tropfenweise mit 2 ml konz. H_2SO_4 versetzt und 24 h bei RT gerührt. Danach wird der Ansatz in 500 ml Eiswasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und an der Luft getrocknet. Der weiße Rückstand wird aus Petrolether (40–60°) umkristallisiert.

4.7.1.1. 1,2,4-Triacetoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydroanthracen (**18**)

Ausbeute 92%, aus Petrolether (40–60°) farblose Kristalle, Schmp. 198 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 1775 (AcO), 2961 (CH). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.77$ (s, 1 H, 9-H), 7.72 (s, 1 H, 10-H), 7.11 (s, 1 H, 3-H), 2.45 (s, 6 H, 1-OAc/4-OAc), 2.31 (s, 3 H, 2-OAc), 1.76 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.36 (s, 12 H, 5-Me₂/8-Me₂). MS: m/z (%) = 412 (M^+ , 12), 370 [(M–CH₃CO)⁺, 33], 328 [(M–2 CH₃CO)⁺, 44], 286 [(M–3 CH₃CO)⁺, 100]. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (412.5)

4.7.2. Hydrolyse und Oxidation

Die Lösung von 0.01 mol des Triacetoxyderivats **18** (4.12 g) in 250 ml EtOH wird mit N_2 gesättigt und unter weiterem Einblasen von Inertgas tropfenweise mit 30 ml durch N_2 von O_2 befreiter Natronlauge (25% NaOH) versetzt und unter N_2 1.5 h zum Sieden erhitzt. Die tiefblaue Lösung wird anschließend mit HCl angesäuert und der jetzt gelbe Ansatz bei 85 °C tropfenweise mit der Lösung von 8.8 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 15 ml 3 M HCl versetzt. Nach dem Abkühlen wird mit 250 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die CH_2Cl_2 -Phase mit wässriger EDTA-Lösung gewaschen. Nach Trocknung mit Na_2SO_4 und Einengen zur Trockne wird der Rückstand aus Cyclohexan kristallisiert.

4.7.2.1. 2-Hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,4-anthrachinon (**19**)

Ausbeute 77%, aus Cyclohexan gelbe Nadeln, Schmp. 188–190 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 1650, 1675 (CO), 2866, 2931, 2962 (CH), 3401 (OH). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): $\delta = 8.15$ (s, 2 H, 9-H/10-H), 7.36 (s, 1 H, OH), 6.29 (s, 1 H, 3-H), 1.73 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.35 (s, 12 H, 5-Me₂/8-Me₂). MS: m/z (%) = 284 (M^+ , 33), 269 [(M–Me)⁺, 100]. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (284.4)

4.8. 2-Chlor- aus 2-Hydroxy-1,4-naphthochinonen

0.0125 mol des 2-Hydroxy-1,4-naphthochinonderivats **19** (3.75 g) in 20 ml CH₂Cl₂ werden mit 0.0375 mol Oxalylchlorid (3.2 ml) und 0.5% 4,4-Dimethylaminopyridin (0.02 g, berechnet auf **19**) versetzt. Dieser Ansatz wird 24 h bei RT gerührt und dann in 200 ml Eiswasser gegossen und 1 h weitergerührt. Die abgetrennte CH₂Cl₂-Phase wird dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und abschließend mit MgSO₄ getrocknet. Der Rückstand nach Entfernung des Lösemittels wird sc an SiO₂ mit CH₂Cl₂-Hexan (2 : 1) gereinigt und der Rückstand der **20** enthaltenden Fraktion aus Petrolether (40–60°) kristallisiert.

4.8.1. 2-Chlor-5,5,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,4-anthrachinon (**20**)

Ausbeute 67%, aus Petrolether (40–60°) gelbe Kristalle, Schmp. 161 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1658, 1678 (CO), 2867, 2932, 2964 (CH). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8.10 (s, 1 H, 9-H), 8.02 (s, 1 H, 10-H), 7.16 (s, 1 H, 3-H), 1.73 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.35 (s, 12 H, 5-Me₂/8-Me₂). MS: m/z (%) = 302 (M⁺, ³⁵Cl, 10), 287 [(M–Me)⁺, 100]. C₁₈H₁₉ClO₂ (302.8)

4.9. Bromierung von 1,2- und 1,4-Naphthochinonderivaten

Die Lösungen von 1 mmol Naphthochinonderivat (0.3 g **8**, 0.27 g **14**, 0.3 g **20** und 0.47 g **24**) in 9 ml AcOH werden mit 1 mmol Br₂ (0.16 g) in 1 ml AcOH versetzt und 30 min bei RT gerührt. Danach wird mit 1.5 mmol NaOAc (0.13 g) versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach 2–3 min lässt man langsam abkühlen und versetzt bei 80 °C tropfenweise mit H₂O bis zur Trübung und belässt die Ansätze im Kühlschrank zur Kristallisation. Die kristallinen Niederschläge werden abgesaugt, mit H₂O gewaschen, an der Luft bei RT getrocknet und sc an SiO₂ mit Toluol gereinigt.

4.9.1. 4-Brom-3-methoxy-5,5,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2-anthrachinon (**9**)

Aus **8**, Ausbeute 55%, aus Toluol rote Kristalle, Schmp. 124 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1675 (CO), 2961 (CH). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8.02 (s, 1 H, 9-H), 7.83 (s, 1 H, 10-H), 3.99 (s, 3 H, OMe), 1.74 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.37 (s, 6 H, 8-Me₂), 1.33 (s, 6 H, 5-Me₂). MS: m/z (%) = 376, 378 (1 : 1, M⁺, ^{79/81}Br, 35), 348, 350 [(M–CO)⁺, 66], 333, 335 [(M–CH₂CO)⁺, 100]. C₁₉H₂₁BrO₃ (377.3)

4.9.2. 3-Brom-5,5,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2-anthrachinon (**16**)

Aus **14**, Ausbeute 45%, aus Toluol orangefarbene Kristalle, Schmp. 203 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1680 (CO), 2929, 2962 (CH). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8.04 (s, 1 H, 9-H), 7.83 (s, 1 H, 4-H), 7.22 (s, 1 H, 10-H), 1.71 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.31 (s, 12 H, 5-Me₂/8-Me₂). MS: m/z (%) = 346, 348 (1 : 1, M⁺, ^{79/81}Br, 3), 267 [(M–Br)⁺, 100]. C₁₈H₁₉BrO₂ (347.3)

4.9.3. 2-Brom-3-chlor-5,5,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,4-anthrachinon (**21**)

Aus **20**, Ausbeute 90%, aus Cyclohexan gelbe Kristalle, Schmp. 185 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1680 (CO), 2962 (CH). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8.12 (s, 2 H, 9-H/10-H), 1.75 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.37 (s, 12 H, 5-Me₂/8-Me₂). MS: m/z (%) = 380, 382, 384 (3 : 4 : 1, M⁺, ^{35/37}Cl, ^{79/81}Br, 14), 365, 367, 369 [3 : 4 : 1, (M–Me)⁺, ³⁵Cl, ⁷⁹Br, 77]. C₁₈H₁₈BrClO₂ (381.7)

4.9.4. 2-Brom-3-(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)-5,5,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,4-anthrachinon (**25**)

Aus **24** nach sc Trennung von **26**, Ausbeute 6% (2. Fraktion), aus Ligroin gelbe Nadeln, Schmp. 221 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1673 (CO), 2927, 2960 (CH), 3431 (OH). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8.15 (s, 1 H, 9-H), 8.07 (s, 1 H, 10-H), 7.45 (s, 2 H, 2'-H/6'-H), 6.08 (s, 1 H, 4'-OH), 1.75 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.37 und 1.34 (2s, 12 H, 5-Me₂ und 8-Me₂). MS: m/z (%) = 594, 596, 598, 600 (1 : 2 : 2 : 1, M⁺, ^{79/81}Br, 38), 579, 581, 583, 585 [1 : 2 : 2 : 1 (M–Me)⁺, ^{79/81}Br, 38]. C₂₄H₂₁Br₃O₃ (597.2)

4.9.5. 2-Brom-3-(3-brom-5-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5,5,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,4-anthrachinon (**26**)

Aus **24** nach sc Trennung von **25**, Ausbeute 45%, aus Ligroin orangefarbene Nadeln, Schmp. 217 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1671 (CO), 2961 (CH), 3483 (OH). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8.14 (s, 1 H, 9-H), 8.08 (s, 1 H, 10-H), 7.37 (d, 1 H, J = 2 Hz, 2'-H), 7.22 (d, 1 H, J = 2 Hz, 6'-H), 6.04 (s, 1 H, 4'-OH), 1.74 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.42 (s, 9 H, tBu), 1.36 und 1.34 (2s, 12 H, 5-Me₂ und 8-Me₂). MS: m/z (%) = 572, 574, 576 (1 : 2 : 1, M⁺, ^{79/81}Br, 30), 557, 559, 561 [1 : 2 : 1 (M–Me)⁺, ^{79/81}Br, 100]. C₂₈H₃₀Br₂O₃ (574.4)

4.10. Arylierung von Naphthochinonen mit 2,6-Di-tert-butylphenyl

Die Lösungen von 1 mmol 1,2- bzw. 1,4-Naphthochinonderivat (0.38 g **9**, 0.27 g **14**, 0.35 g **16**, 0.38 g **20** und 0.35 g **21**) in 10 ml DMSO werden bei RT und unter Rühren mit 1.2 mmol 2,6-Di-tert-butylphenol (0.25 g) und 0.5 g K₂CO₃ versetzt und 30–60 min bei RT gerührt. Dann werden die intensiv grünen Ansätze in die gerührte Mischung von 5 ml HCl und 250 ml Eiswasser gegossen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die Extrakte werden mit H₂O gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels werden die Rückstände sc an SiO₂ mit Toluol gereinigt.

4.10.1. 4-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-methoxy-5,5,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2-anthrachinon (**10**)

Aus **9** und einer Reaktionsdauer von 3.5 h unter Abweichung von den allgemeinen Reaktionsbedingungen, Ausbeute 46%, aus Ligroin rote Kristalle, Schmp. 213 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1668 (CO), 2960 (CH), 3433 (OH). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8.07 (s, 1 H, 9-H), 7.16 (s, 2 H, 2'-H/6'-H), 7.01 (s, 1 H, 10-H), 5.45 (s, 1 H, 4'-OH), 3.71 (s, 3 H, 3-OMe), 1.68 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.49 (s, 18 H, 3'-tBu/5'-tBu), 1.32 (s, 6 H, 8-Me₂), 1.14 (s, 6 H, 5-Me₂). MS: m/z (%) = 502 (M⁺, 65), 474 [(M–CO)⁺, 100]. C₃₃H₄₂O₄ (502.7)

4.10.2. 4-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5,5,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2-anthrachinon (**15**)

Aus **14**, Reaktionsdauer 1 h, Ausbeute 21%. Aus Ligroin orangefarbene Kristalle, Schmp. 260 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1659 (CO), 2961 (CH), 3452 (OH). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8.16 (s, 1 H, 9-H), 7.35 (s, 1 H, 10-H), 7.28 (s, 2 H, 2'-H/6'-H), 6.39 (s, 1 H, 3-H), 5.55 (s, 1 H, 4'-OH), 1.71 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.49 (s, 18 H, 3'-tBu/5'-tBu), 1.34 (s, 6 H, 8-Me₂), 1.22 (s, 6 H, 5-Me₂). MS: m/z (%) = 472 (M⁺, 4), 445 [(M–CO)⁺, 100]. C₃₂H₄₀O₃ (472.7)

4.10.3. 3-Brom-4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5,5,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2-anthrachinon (**17**)

Aus **16**, Reaktionsdauer 1 h, Ausbeute 51%. Aus Ligroin rote Kristalle, Schmp. 256 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1674 (CO), 2961 (CH), 3595 (OH). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8.10 (s, 1 H, 9-H), 7.11 (s, 2 H, 2'-H/6'-H), 6.93 (s, 1 H, 10-H), 5.50 (s, 1 H, 4'-OH), 1.67 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.48 (s, 18 H, 3'-tBu/5'-tBu), 1.32 (s, 6 H, 8-Me₂), 1.10 (s, 6 H, 5-Me₂). MS: m/z (%) = 550, 552 (1 : 1, M⁺, ^{79/81}Br, 13), 522, 524 [(M–CO)⁺, 23], 471 [(M–Br)⁺, 100]. C₃₂H₃₉BrO₃ (551.6)

4.10.4. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5,5,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,4-anthrachinon (**24**)

Aus **20**, Reaktionsdauer 30 min, Ausbeute 67%. Aus Ligroin gelb-orange Nadeln, Schmp. 165 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1664 (CO), 2960 (CH), 3434 (OH). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8.13 (s, 1 H, 9-H), 8.05 (s, 1 H, 10-H), 7.45 (s, 2 H, 2'-H/6'-H), 6.99 (s, 1 H, 3-H), 5.52 (s, 1 H, 4'-OH), 1.74 (s, 18 H, 3'-tBu/5'-tBu), 1.37, 1.36 (2s, 12 H, 5-Me₂/8-Me₂). MS: m/z (%) = 472 (M⁺, 100), 457 [(M–Me)⁺, 84]. C₃₂H₄₀O₃ (472.7)

4.11. 3-Methoxy- aus 3-Halogen-1,4-naphthochinonderivaten

1 mmol des Gemisches aus den 3-Chlor-/3-Brom-2-arylanthrachinonderivaten **22a/b** (0.53 g) – entstanden durch Arylierung des 2-Brom-3-Chloranthrachinons **21** mit 2,6-Di-tert-butylphenol entsprechend 4.10. – berechnet als 1 : 1 Verhältnis wird bei 50 °C in 40 ml trockenem Methanol gelöst und unter N₂ mit 1 mmol KOH in 10 ml Methanol versetzt. Der Ansatz wird 1.5 h bei 40–50° gerührt, dann bei 40 °C unter vermindertem Druck auf 25 ml eingengt, in 300 ml Eiswasser gegossen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der Extrakt wird nach Trocknung mit Na₂SO₄ eingengt und der Rückstand an SiO₂ mit Toluol sc gereinigt.

4.11.1. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-methoxy-5,5,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,4-anthrachinon (**23**)

Aus **22a/b**, Ausbeute 44%, orange-rote Nadeln aus Cyclohexan, Schmp. 207 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1664 (CO), 2960 (CH). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8.13 (s, 1 H, 9-H), 8.12 (s, 1 H, 10-H), 7.32 (s, 2 H, 2'-H/6'-H), 5.43 (s, 1 H, 4'-OH), 3.92 (s, 3 H, 3-OMe), 1.80 (s, 4 H, 6-H₂/7-H₂), 1.53 (s, 18 H, 3'-tBu/5'-tBu), 1.42 und 1.40 (2s, 12 H, 5-Me₂/8-Me₂). MS: m/z (%) = 502 (M⁺, 100), 487 [(M–Me)⁺, 65]. C₃₃H₄₂O₄ (502.7)

4.12. 3-Hydroxy- aus 3-Halogen-1,4-naphthochinonderivaten

Die Lösung von 1 mmol des Aryl-3-bromanthrachinonderivats **26** (0.57 g) in 30 ml MeOH wird mit 30 ml 1 M wässriger K₂CO₃-Lösung versetzt und unter N₂ 2 h zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit 100 ml

H₂O verdünnt, mit HCl angesäuert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der Rückstand des mit Na₂SO₄ getrockneten Extrakts wird an SiO₂ mit Toluol sc gereinigt.

4.12.1. 2-(3-Brom-5-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5,5,8,8-tetra-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,4-anthrachinon (27)

Aus **26**, Ausbeute 26%, gelbe Kristalle aus Toluol, Schmp. 134 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1658 (CO), 2864, 2925, 2959 (CH), 3496 (OH). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8.13 (s, 1H, 9-H), 8.07 (s, 1H, 10-H), 7.58 (s, 1H, 3-OH), 7.43 (s, 2H, 2'-H/6'-H), 6.00 (s, 1H, 4'-OH), 1.74 (s, 4H, 6-H₂/7-H₂), 1.43 (s, 9H, 5-tBu), 1.36 und 1.35 (2s, 12H, 5-Me₂/8-Me₂). MS: m/z (%) = 510, 512 (1 : 1, M⁺, ⁷⁹Br, 97). C₂₈H₃₁BrO₄ (511.5)

4.12.2. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-1,4-anthrachinon (28)

1 mmol käufliches 1,4-Anthrachinon wird entsprechend 4.9. in zwei gleichen aufeinander folgenden Schritten in das 2,3-Dibromderivat überführt, das anschließend nach 4.10. zum 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-brom-1,4-anthrachinon aryliert wird. Abschließend wird diese Verbindung in das 3-Hydroxyderivat umgewandelt: Ausbeute 89% nach sc Reinigung an SiO₂ mit Toluol. Aus Cyclohexan orange Kristalle, Schmp. 302 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1659 (CO), 2959 (CH), 3437 (OH). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8.71 (s, 1H, 9-H), 8.69 (s, 1H, 10-H), 8.07 (m, 2H, 5-H/8-H), 7.70 (m, 2H, 6-H/7-H), 7.45 (s, 2H, 2'-H/6'-H), 5.68 (s, 1H, 3-OH), 5.43 (s, 1H, 4'-OH), 1.49 (s, 18H, 3'-tBu/5'-tBu). MS: m/z (%) = 428 (M⁺, 79), 413 [(M-Me)⁺, 100]. C₂₈H₂₈O₄ (428.5)

4.13. Bestimmung der 5-Lipoxygenase-Hemmung

Das Literaturverfahren [15] wurde in folgender Weise modifiziert: Die Isolierung der humanen Granulozyten erfolgte aus Citratvollblut mittels Polymorphprep[®]. Die in DMSO gelösten Testsubstanzen wurden mit den in PBS suspendierten Granulozyten versetzt und nach 10 min weitere 5 min lang mit CaCl₂ vorinkubiert. Danach wurde die Enzymreaktion mit Calciumionophor A 23187 gestartet und nach 5 min mit Nordihydroguajaretensäure (gelöst in MeOH/CH₃CN) abgebrochen. Nach Festphasenextraktion wurde der Entzündungsmediator LTB₄ mittels HPLC quantifiziert. Zur Bestimmung der Enzymhemmung wurden die Mittelwerte der LTB₄-Produktion in Anwesenheit (n = 4) und Abwesenheit (n = 4) der Testsubstanzen ins Verhältnis gesetzt. Die Hemmung war statistisch signifikant verglichen mit den Kontrollwerten (Student t-Test, P < 0.05).

4.14. Bestimmung der antioxidativen Kapazität (O₂⁻-Quenching)

Meßprinzip nach Popov et al. [16]: In das Gerät Photochem[®] sind zwei Kammern, die auf kurzem Weg miteinander in Verbindung stehen, eingebaut. In der ersten Kammer wird durch UV-Bestrahlung einer wässrigen

Luminollösung bei pH 10.8 (ACW-Kit) O₂⁻ generiert, das, in die zweite dunkle Kammer gepumpt, in chemischer Reaktion mit Luminol unter Aussendung von Chemolumineszenz reagiert. Das Chemolumineszenzsignal wird in einem Photomultiplier verstärkt und registriert. Befindet sich in dem System ein O₂⁻-Quencher, so kommt es zur Lumineszenzlöschung und Ausbildung von Lag-Phasen, die in Sekunden registriert werden. Schwache Hemmer wurden bei c = 10⁻⁶, starke bei 10⁻⁷ mol/l gemessen.

4.15. Bestimmung der Lipophilie (log P)

Die Methode [17] beruht auf dem linearen Zusammenhang zwischen der logarithmierten sc Kenngröße „Kapazitätsfaktor“ (log K') einer Verbindung und ihrem ebenfalls logarithmierten Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten (log P). Dazu werden die log K'-Werte von vier Vergleichsverbindungen (Anisol, Toluol, Naphthalin und Anthracen) mit literaturbekannten log P-Werten (2.11, 2.69, 3.44 und 4.49) über RP-HPLC ermittelt und daraus eine Kalibriergerade erstellt (Korrelationskoeffizient >0.99; n = 3). Für die Bestimmung der Lipophilie unbekannter Substanzen werden nach Messung ihrer log K'-Werte die log P-Parameter berechnet.

Literatur

- 1 Wurm, G.: Sci. Pharm. **64**, 745 (1996)
- 2 Wurm, G.: Arch. Pharm. (Weinheim) **324**, 491 (1991)
- 3 Wurm, G.: Pharmazie **54**, 487 (1999)
- 4 Boehn, F. M.; Heyman, R. A.; Zhi, L.: PCT Int. Appl. WU 9321, 146 ref. CA 120: 217004k
- 5 Dawson, M. I.; Hobbs, P. D.; Derdzinski, K. A.; Chao, W.-R.; Frenking, G.; Loew, G.; Jetten, A.; Napoli, J. L.; Williams, J. B.; Sani, B. P.; Wille J. J.: J. Med. Chem. **32**, 1504 (1989)
- 6 Bruson, H. A.; Kroeger, J. W.: J. Am. Chem. Soc. **62**, 36 (1940)
- 7 Wurm, G.; Gößler, B.: Arch. Pharm. (Weinheim) **320**, 564 (1989)
- 8 Wurm, G.; Damerau, W.; Brümmer, U.: Sci. Pharm. **65**, 205 (1997)
- 9 Thiele, J.; Winter, E.: Liebigs Ann. Chem. **311**, 341 (1900)
- 10 Gallagher, R. E.; Gallo, R. C.: J. Exp. Med. **149**, 969 (1979)
- 11 Wurm, G.; Gurka, H.-J.: Pharmazie **52**, 739 (1997)
- 12 Wurm, G.; Schwandt, S.: Pharmazie **54**, 487 (1999)
- 13 Masmann, T.: J. Immunol. Methods **65**, 55 (1983)
- 14 Jung, M.: Dissertation Marburg/Lahn 1993
- 15 Dannhardt, G.; Lehr, M.: J. Pharm. Pharmacol. **44**, 419 (1992)
- 16 Popov, I.; Lewin, G. I.: Phys. Chem. Biol. and Med. **1**, 75 (1994)
- 17 Unger, S. H.; Cook, J. R.; Hollenberg, J. S.: J. Pharm. Sci. **67**, 1364 (1978)

Eingegangen am 19. September 2000
Angenommen am 15. November 2000

Prof. Dr. G. Wurm
Institut für Pharmazie der
FU Berlin
Königin-Luise-Str. 2 + 4,
D-14195 Berlin
Rehiwer@zedat.fu-berlin.de