

Methylierte 2-Aryl-1,4-naphthochinonderivate, 5-Lipoxygenase-Inhibitoren mit reduzierter antioxidativer Aktivität

Untersuchungen an 1,4-Naphthochinonen, 28. Mitt.*

G. WURM, S. SCHWANDT

Eingegangen am 13. Dezember 2002, angenommen am 5. März 2003

Prof. Dr. G. Wurm, Institut für Pharmazie der Freien Universität, Königin-Luise-Str. 2–4, D-14195 Berlin
rehiwer@zedat.fu-berlin.de

Pharmazie 58: 531–538 (2003)

2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-1,4-naphthochinon (**1**) ist ein selektiver 5-Lipoxygenase (5-LOX)-Inhibitor mit großer antioxidativer Aktivität (AOA). Um zu prüfen, ob diese Aktivität dem Mechanismus der 5-LOX-Hemmung entspricht (5-LOX-Inhibitor vom Redox-Typ), wurden die im benzoiden Molekülteil mono- und dimethylierten Analoga von **1**, **57–66**, und die entsprechenden 3-Methoxy-derivate **47–56** synthetisiert. Diese Verbindungen wurden auf ihre 5-LOX-Hemmung mit humanen Granulozyten und chemiluminometrisch auf ihre AOA im Vergleich mit dem Standard **1** untersucht. Die Synthese der Testsubstanzen erfolgte über folgende Sequenz: Diels-Alder-Reaktion von 1,4-Benzoquinon (**2**) mit den Buta-1,3-dienen **3–8**, Bromierung der 1,4-Naphthochinone **9–14**, Arylierung mit 2,6-Di-tert-butylphenol und Bromsubstitution der Aryl-bromnaphthochinone **33–46** durch Methoxy- und Hydroxyfunktionen. Ein Schlüsselschritt ist die *sc* Trennung der Regioisomergemische **25/26–31/32**. Die potentesten 5-LOX-Inhibitoren ($IC_{50} = 1–3 \mu M$) besitzen Methylfunktionen in 5-/8-Position und zeigen deutlich geringere AOA als **1**. 5-LOX-Hemmung und AOA sind in der untersuchten Verbindungsklasse folglich nicht positiv korreliert.

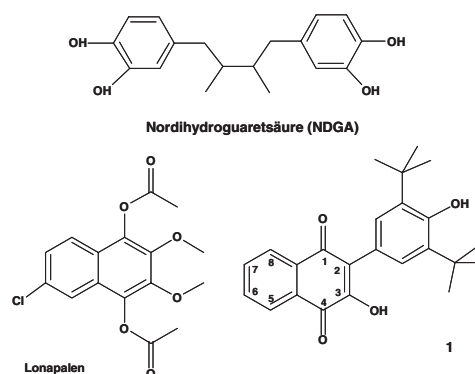
Methylated 2-aryl-1,4-naphthoquinone derivatives with diminished antioxidative activity

2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**1**) is a selective 5-lipoxygenase (5-LOX) inhibitor possessing high antioxidative activity (AOA). In order to study the question if this activity corresponds to the mechanism of the 5-LOX inhibition (redox type 5-LOX inhibitor) the analogues **57–66** and their 3-methoxy derivatives **47–56** of the reference compound **1** were synthesized. These compounds are mono- and dimethylated within the benzoid molecular moiety which were tested for their 5-LOX inhibiting activity using human granulocytes and for their AOA by a chemiluminometric method. The synthesis of the test compounds runs in the following manner: Diels-Alder reaction of 1,4-benzoquinone (**2**) with the buta-1,3-dienes **3–8**, bromination of the 1,4-naphthoquinones **9–14**, arylation with 2,6-di-tert-butylphenol and substitution of bromine of the aryl-bromonaphthoquinones **33–46** by methoxy and hydroxy functions. A key step is the *cc* separation of the regioisomeric mixtures **25/26–31/32**. The most potent 5-LOX inhibitors ($IC_{50} = 1–3 \mu M$) possess methylfunctions in 5-/8-position and show markedly diminished AOA compared with **1**. 5-LOX inhibition and AOA in this class of compounds hence are not positively correlated.

1. Einleitung

5-Lipoxygenase (LOX)-Inhibitoren werden als Verbindungen vom Redox-Typ (Nordihydroguaretic acid, NDGA) und NON Redox-Typ (Lonapalen) klassifiziert (Abb. 1). Für die erste Gruppe wird die Redoxaktivität der Verbindungen als Wirkungsmechanismus angesehen.

Mit 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-1,4-naphthochinon (**1**) gelang uns die Synthese eines selektiven 5-LOX Inhibitors mit hoher antioxidativer Aktivität [1]. Sowohl diese als auch die Potenz der LOX-Inhibition werden allerdings von NDGA übertroffen. Durch Struktur-



variation in der von uns entwickelten Stoffgruppe sahen wir die Möglichkeit zu prüfen, ob Enzymhemmung und Redox-Aktivität miteinander korreliert sind.

Unter Konstanzhaltung der vinylogenen Hydrochinonstruktur des Aryl-1,4-naphthochinonsystems und durch variable Methylsubstitution des benzoiden Molekülteils sollten sich die Redox Eigenschaften der Verbindungsklasse verändern lassen.

Hierzu wurden die in 5–8 Position mono- und dimethylierten Derivate von **1** synthetisiert und im Vergleich zu diesem Standard auf ihre 5-LOX inhibierenden Eigenschaften an humanen Granulozyten und auf ihre antioxidative Kapazität mit dem Verfahren von Popov et al. [2] getestet.

2. Untersuchungen und Ergebnisse

2.1. Synthese der Verbindungen

Als Ausgangsstoffe für die im benzoiden Molekülteil methylierten und im chinoiden System arylierten Naphthochinon-Zielverbindungen wurden die entsprechend alkylierten 1,4-Naphthochinonderivate **9–14** eingesetzt. Diese wurden durch Diels-Alder-Addition von 1,4-Benzochinon (**2**) mit den Methyl- und Dimethylbuta-1,3-dienderivaten **3–8** und nachfolgende Oxidation gewonnen [3] (Schema 1).

Im nächsten Schritt wurden **9–12** mit Brom in Essigsäure-Acetat in die 2-Monobrom-Isomerengemische **15–22** [4] und **13–14** durch ein spezielles Bromierungsverfahren in CH_2Cl_2 [5] in die 2,3-Dibromverbindungen **23** und **24** überführt (Schema 2).

Die unterschiedliche Vorgehensweise hat folgenden Grund: Für die 2-Aryl-3-hydroxy-1,4-naphthochinon-Zielverbindungen, die Methylanaloga von **1** sind, werden die entsprechenden 2-Aryl-3-bromverbindungen als Synthone benötigt, für die 2,3-Dibrom-1,4-naphthochinone geeignete Ausgangsstoffe sind. Während die 2,3-Dibromderivate **23** und **24** bei der folgenden Arylierung strukturbedingt einheitliche 2-Aryl-3-bromderivate liefern, führt die entsprechende Reaktion bei den 5- und 6-Methylnaphthochinonen **9** und **10** und bei den 5,6- und 5,7-Dimethylnaphthochinonen **11** und **12** zu nicht trennbaren Isomerengemischen, wie Versuche zeigten. Im Unterschied hierzu sind die Isomerengemische, die bei Arylierung der Monobromgemische **15/16–22/23** entstehen, so trennbar. Diese können dann regiospezifisch in 2-/3-Position bromiert werden. Deshalb wurden die Dibromverbindungen von **9–12** und die Monobromderivate von **13–14** nicht in die vorliegende

Arbeit aufgenommen. Lediglich von **9** wurde für den Strukturbeweis der regioisomeren Zielverbindungen über eine regiospezifische Synthese die hierfür benötigte 2,3-Dibromverbindung **15a** gewonnen.

Die Strukturzuordnung der Regioisomere erfolgte ^1H NMR-spektroskopisch über die chemische Verschiebung für das Proton in 8-Position. Dabei konnten wir auf den Strukturbeweis von 2-Brom-5-methyl-1,4-naphthochinon (**15**) durch Thomson et al. [4] zurückgreifen. Es zeigte sich, dass das 8-H Signal von **15** um 0,09 ppm gegenüber dem entsprechenden Signal von **16** zu tiefem Feld verschoben ist. Dagegen ist das Resonanzsignal für die Methylprotonen in 5-Stellung von **15** gegenüber **16** um 0,03 ppm zu hohem Feld verschoben. Dieser Zusammenhang wurde bei den anderen Isomerenpaaren und in der Folge auch bei den 2-Aryl-3-brom-1,4-naphthochinonderivaten gleichfalls gefunden und auch durch eine regiospezifische Synthese bestätigt.

Bei den Verbindungen **15–22** betragen die $\Delta\delta$ -Werte für 8-H der Isomerenpaare 0,08–0,1 ppm und für 5-Me 0,01–0,03 ppm.

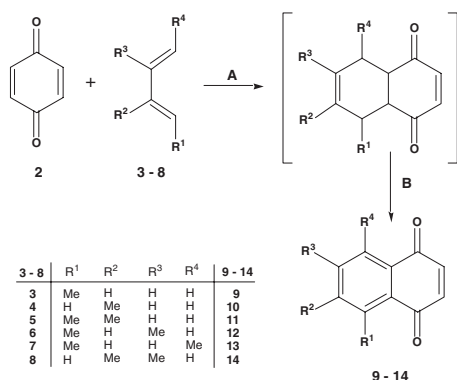
Für die Strukturzuordnung der Stellungsisomerenpaare von im benzoiden Molekülteil unsymmetrisch alkylierten 2-/3-Brom-1,4-naphthochinonderivaten kann folgende Regel aufgestellt werden: Je weniger C-Atome zwischen dem Bromsubstituenten in chinoiden System und 8-H liegen, um so größer ist die Tieffeldverschiebung des Resonanzsignals dieses Protons.

Die Arylierung der Dibromnaphthochinone **23** und **24** mit 2,6-Di-*tert*-butylphenol in DMSO und K_2CO_3 [1] lieferte die 2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,4-naphthochinonderivate **33** und **34**. Da dieser Reaktion ein Additions-Eliminations-Mechanismus zugrunde liegt [6], entstehen aus **15–22** wie erwartet Gemische der Regioisomerenpaare **25/26–31/32** (Schema 3).

Obwohl die Strukturzuordnung und Quantifizierung dieser Gemische ^1H NMR-spektroskopisch mit Hilfe der regelhaften Abhängigkeit der chemischen Verschiebung von 5-H/8-H in Bezug auf die Bromsubstitution im chinoiden System möglich sind, sollte die endgültige Beweisführung durch eine regiospezifische Synthese erfolgen. Da uns dies auf direktem Weg nicht gelang, erfolgte der Strukturbeweis auf indirektem Weg in zwei Schritten.

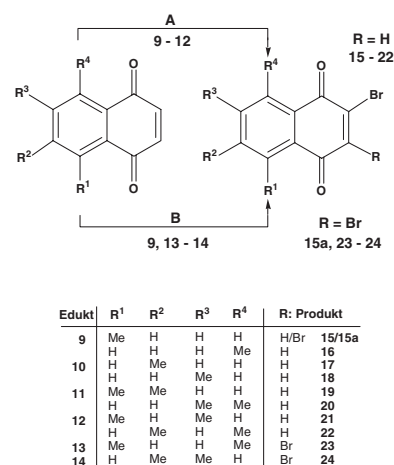
Im ersten Schritt wurde das Gemisch **39/40** mit AlCl_3 vollständig debutyliert [7] und anschließend die phenoli-

Schema 1



A: $\text{AcOH}/3\text{d-RT}$, B: $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7\text{-AcOH}$ (H_2SO_4)/1h–80 °C

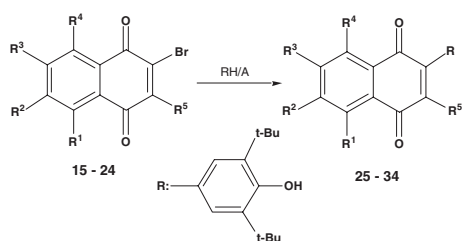
Schema 2



A: 1. $\text{Br}_2\text{-AcOH}/\text{RT}$ –30 min, 2. $\text{NaOAc}/100\text{ °C}$ –10 min

B: Br_2 5 h \rightarrow $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{RT}$ –12 h

Schema 3



| Edukt | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Produkt |
|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|
| 15/15a | Me | H | H | H | H/Br | 25/39 |
| 16 | H | H | H | Me | H/Br | 26/40 |
| 17 | H | Me | H | H | H | 27 |
| 18 | H | H | Me | H | H | 28 |
| 19 | Me | Me | H | H | H | 29 |
| 20 | H | H | Me | Me | H | 30 |
| 21 | Me | H | Me | H | H | 31 |
| 22 | H | Me | H | Me | H | 32 |
| 23 | Me | H | H | Me | Br | 33 |
| 24 | H | Me | Me | H | Br | 34 |

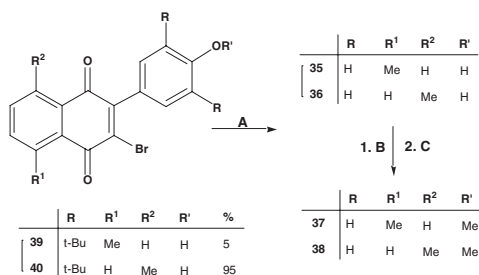
A: K₂CO₃–DMSO

sche OH-Gruppe des Produktgemischs **35/36** mit Diazomethan zu **37/38** methyliert. Dies Gemisch konnte sc getrennt werden (Schema 4).

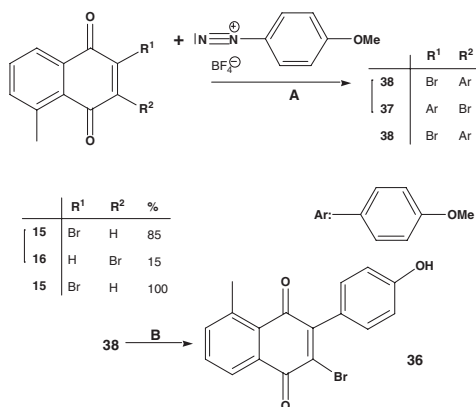
Die Strukturen der einheitlichen Verbindungen **37** und **38** wurden zunächst NMR-spektroskopisch festgelegt.

Im zweiten Schritt erfolgte die direkte Synthese von **37** und **38** durch Meerwein-Arylierung sowohl des Gemischs **15/16** als auch der Reinsubstanz **15**, wobei **38** als einheitliche Verbindung entsteht (Schema 5). **15** konnte aus dem Gemisch **15/16** durch Kombination von SC (SiO₂-Toluol) und Kristallisation (Cyclohexan) gewonnen werden.

Schema 4

A: AlCl₃/CH₂Cl₂-RT; B: CH₂N₂/CH₂Cl₂-RT; C: SC-SiO₂/Ph-Me

Schema 5

A: CuCl₂-AcOH/AcO⁻; B: Me₃SiI-CHCl₃

38 wurde mit Trimethylsilyliodid zu **36** demethyliert. Die NMR-Spektren bestätigen die Konstitution von **36** und **38** und die Richtigkeit der aufgestellten Regel über die chemische Verschiebung von 8-H in Bezug auf die Position von Brom an C-2 bzw. C-3.

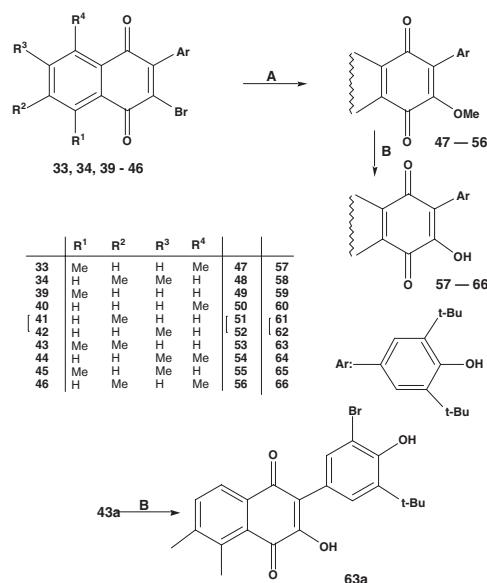
Um die Zielverbindungen **57–66** (Schema 7) zur biochemischen Testung als einheitliche Spezies einsetzen zu können, wurde die in Schema 6 formulierte Synthese entwickelt. Sie beruht darauf, dass die aus den Monobromnaphthochinonen **15–22** gewonnenen Arylnaphthochinon-gemische **25/26–31/22** im Gegensatz zu den bromierten Analoga sc gut trennbar sind, wenn in 5-Position – benachbart zu einer Carbonylfunktion des chinoiden Systems – eine Methylgruppe steht. Schwierigkeiten traten dennoch auf, da als Nebenprodukte in geringen Mengen auch die 2,3-Bis(di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-Analoga gebildet werden, deren R_f-Werte zwischen denen der Hauptprodukte liegen.

Die 2,3-Bisarylverbindungen werden in der vorliegenden Arbeit nicht behandelt, da keine nennenswerten biochemischen Aktivitäten nachgewiesen wurden. Die sc getrennten Verbindungen **25–32** und das nicht trennbare Gemisch **27/28** wurden dann zu **41/42** und den einheitlichen Arylbromderivaten **39, 40** und **43–46** halogeniert. Bei der Bromierung der 2-Arylnaphthochinone **25–32** in 3-Position kam es durch Debutylierung und synchrone Bromierung des Arylsubstituenten zur Bildung von sc abtrennbaren Nebenprodukten in meist geringer Menge. Mit **29** als Ausgangssubstanz konnten ausreichende Mengen **43a** gewonnen werden (Abb. 6), diese Verbindung diente zur Gewinnung der Testsubstanz **63a** (Schema 7).

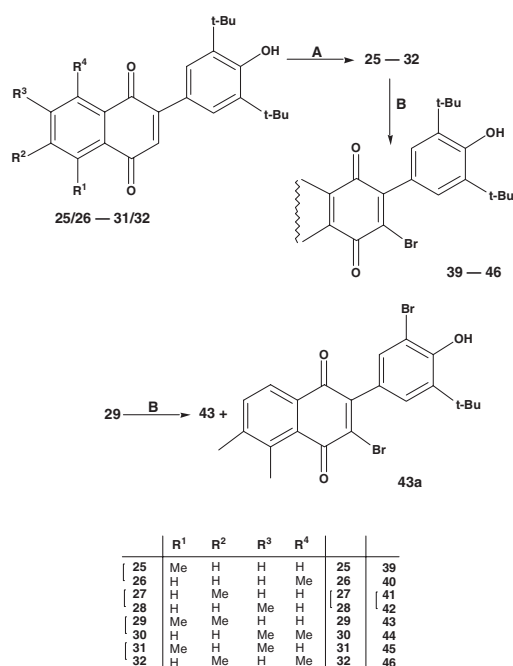
Mit den Arylbromnaphthochinonen **33, 34** und **39–46** konnten abschließend über die Arylmethoxyderivate **47–56** die Zielverbindungen **57–66** als variabel methylierte Analoga des Standard-5-LOX-Inhibitors **1** hergestellt werden (Schema 7).

Die Methoxyderivate entstehen in Methanol mit 1 mol NaOH bei RT und werden in Methanol-H₂O und überschüssiger Natronlauge unter Rückfluss zu den Hydroxyverbindungen **57–66** verseift. In gleicher Weise entsteht

Schema 6

A: 1 mol NaOH–MeOH/50 °C; B: NaOH, MeOH/H₂O (1 + 1) – Δ

Schema 7



A: SC-SiO₂/Ph-Me; B: 1. Br₂-AcOH, 2. AcOH/AcO⁻ – 100 °C

aus **43a** als weitere Testsubstanz 2-(3-Brom-5-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-5,6-dimethyl-3-hydroxy-1,4-naphthoquinon (**63a**).

2.2. Biochemische Testung

Die 5-LOX Hemmung der 3-Methoxy- und 3-Hydroxyverbindungen **47–56** bzw. **57–66** wurde an stimulierten humanen Granulozyten durch Quantifizierung der LTB₄-Synthese (HPLC) bestimmt.

Die Messung der antioxidativen Aktivität erfolgte mit der Methode von Popov et al. [2] und dem Messgerät Photochem. Dabei werden photochemisch (Luminol/hv) reaktive

Tabelle: 5-LOX-Hemmung, antioxidative Aktivität und log P-Werte der 3-Methoxyverbindungen 47, 49 und 50 sowie der 3-Hydroxyderivate 57–66 im Vergleich zum Standard 1

| Verb. | Antioxidative Aktivität | | |
|---------------|---|---|-------|
| | 5-LOX-Hemmung IC ₅₀ (μmol · L ⁻¹) | CL-Löschung Lag-Phase (s)/10 ⁻⁷ M | log P |
| 47 | 4.5 | 4 ± 2 | 6.2 |
| 49 | 4.3 | 6 ± 2 | 5.9 |
| 50 | 3.8 | 5 ± 2 | 5.8 |
| 1 | 3.9 | 151 ± 10 | 4.3 |
| 57 | 2.1 | 61 ± 2 | 5.8 |
| 58 | 6.2 | 122 ± 6 | 5.3 |
| 59 | 2.2 | 119 ± 7 | 5.0 |
| 60 | 2.3 | 94 ± 2 | 5.0 |
| 61/62 | 4.4 | 123 ± 9 | 4.8 |
| 63 | 2.6 | 94 ± 10 | 5.5 |
| 63a | 1.4 | 125 ± 16 | 5.3 |
| 64 | 3.2 | 88 ± 4 | 5.5 |
| 65 | 2.5 | 82 ± 14 | 5.6 |
| 66 | 2.5 | 90 ± 4 | 5.6 |
| Trolox | ≫10 | 33 ± 3 | — |

Sauerstoffspezies (z. B. O₂⁻) erzeugt, die in einem dunklen Kompartiment Luminol unter Generierung von Chemilumineszenz oxidieren. Die Lumineszenz wird verstärkt und registriert. Befindet sich im System ein Antioxidans, kommt es zur Schwächung der Lumineszenz, die als Lag-Phase (s) gemessen wird.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 unter Berücksichtigung der gemessenen logP-Werte zusammengestellt.

3. Diskussion

Von den 3-Methoxyverbindungen zeigen nur die Derivate **47**, **49** und **50** eine mit dem Standard **1** vergleichbare Hemmung der 5-LOX Aktivität. Die IC₅₀-Werte aller anderen Analoga liegen weit oberhalb des von uns gesetzten Grenzwertes von 10 μmol L⁻¹. Da alle Verbindungen nur geringe antioxidative Aktivität besitzen und sich in den logP-Werten nur geringfügig unterscheiden, kann diese Diskrepanz mit den verfügbaren Daten nicht geklärt werden.

Die 3-Hydroxyverbindungen zeigen alle IC₅₀-Werte zwischen 1 und 6 μmol L⁻¹ für die 5-LOX-Hemmung und entsprechen damit dem Standard **1**. Dabei sind die Verbindungen **57**, **59**, **60** und **63–66** mit Methylgruppen in 5- und 8-Position aktiver als der Vergleich **1**, während **58** und **61/62** ohne diese Konstitution weniger aktiv sind. Die aktivste Verbindung aus dieser Reihe ist **63a**, das Derivat bei dem eine *tert*-Butylgruppe durch Brom ersetzt ist. Im Gegensatz zur Methylsubstitution sind auch bei diesen Verbindungen die IC₅₀-Werte der 5-LOX Inhibition und die Lipophilie-Parameter nicht korrelierbar.

Im Gegensatz zu den 3-Methoxyverbindungen und im Vergleich mit dem antioxidativen Standard Trolox[®] sind alle 3-Hydroxyderivate potente Antioxidantien. Die Einführung von Methylgruppen in den benzoiden Molekülteil führt zur Minderung dieser Aktivität, die besonders ausgeprägt ist, wenn die Positionen 5 und 8 methyliert sind und sie ist am stärksten bei dem 5,8-Dimethoxyderivat **57**.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, dass die potenten 5-LOX-Hemmstoffe – mit Ausnahme von **63a** – die geringste antioxidative Aktivität besitzen, d. h. dass beide Effekte nicht positiv korreliert sind, was für 5-LOX-Inhibitoren vom Redox-Typ zu fordern wäre.

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 ±0,4% absolut den berechneten Werten. MS: Finnigan MAT CH 7A. EI-MS: Ionisierungsenergie 70 eV. IR-Spektren: Gitter-Spektralphotometer 42L, Perkin-Elmer. ¹H NMR-Spektren: Bruker AC 300 (300 MHz, TMS als innerer Standard). Die Auswertung der Spektren erfolgte nach den Regeln erster 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 C₁₈, Machery-Nagel). Festphasenextraktion: RP-18 Säulen (Baker), Zellulose: Polymorphprep Nycomed (Lieferfirma Life Technologies GmbH, 76131 Karlsruhe). Photochemoluminometer PHOTOCHEM und ACW-Kit (F.A.T. GmbH, 10559 Berlin).

4.2. Methyl- und Dimethyl-1,4-naphthochinonderivate 9–14

Die Verbindungen **9** [8], **10** [9], **11** [10], **12** [11], **13** [12] und **14** [13] sind literaturbekannt und können nach unterschiedlichen Methoden synthetisiert werden. Für die vorliegende Arbeit wurden sie einheitlich durch Diels-Alder-Reaktion von **2** mit den Dienen **3–8** nach der Methode von Fieser [3] gewonnen. Die Reaktionsprodukte wurden sc mit Toluol gereinigt und aus Cyclohexan kristallisiert.

4.3. Bromierung der Methyl-1,4-naphthochinone 9–14

Methode A: 2-/3-Monobromierung von **9–12** analog [4] mit Br₂ in AcOH/NaOAc. Methode B: 2,3-Dibromierung von **9, 13** und **14** analog [5] mit Br₂ in CH₂Cl₂.

4.3.1. 2-Brom-5-methyl-1,4-naphthochinon (**15**) [4]

Aus **9**, Ausbeute 70% als Gemisch **15/16** (85:15). Nach sc Trennung mit Toluol wird die Hauptfraktion (erste Fraktion) zweimal aus Cyclohexan kristallisiert, wobei **15** als einheitliche Substanz anfällt, orange Nadeln, Schmp. 94 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3059, 2975, 2926 (C–H), 1674 (C=O), 1602 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8,11 (dd, J = 6,9/1,2 Hz, 1 H, 8-H), 7,56–7,63 (m, 2 H, 6,7-H), 7,44 (s, 1 H, 3-H), 2,74 (s, 3 H, Me). MS: m/z (%) = 252, 250 (M⁺, ^{79/81}Br, 96/100), 171 ([M–Br]⁺, 62), 143 ([M–Br–CO]⁺, 53).

C₁₁H₇BrO₂ (251,1)

3-Brom-5-methyl-1,4-naphthochinon (**16**) konnte nicht in reiner Form gewonnen werden, aus der zweiten Fraktion der sc Trennung fiel ein hochangereichertes Produktgemisch **16/15** an. ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, 8-H), 7,56–7,65 (m, 2 H, 6,7-H), 7,49 (s, 1 H, 2-H), 2,78 (s, 3 H, Me).

4.3.2. 2,3-Dibrom-5-methyl-1,4-naphthochinon (**15a**)

Aus **9**, Ausbeute 85%, aus Toluol-Ligroin (1 + 1) gelbe Nadeln, Schmp. 171 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3071, 2978, 2924 (C–H), 1676 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8,14 (dd, J = 7,6/1,2 Hz, 1 H, 8-H), 7,65 (dd, J = 7,6/1 Hz, 1 H, 7-H), 7,60 (d, J = 7,1 Hz, 1 H, 6-H), 2,79 (s, 3 H, 5-Me). MS: m/z (%) = 332, 330, 328 (M⁺, ^{79/81}Br, 54/100/52), 251, 249 ([M–Br]⁺, ^{79/81}Br, 91/86), 223, 221 ([M–Br–CO]⁺, ^{79/81}Br, 21/25). C₁₁H₆Br₂O₂ (330,0)

4.3.3. 2-/3-Brom-6-methyl-1,4-naphthochinon (**17/18**)

Aus **10**, Ausbeute 80% als Gemisch **17/18** (55:45). **17**: ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 8-H), 7,87 (s, 1 H, 5-H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 7-H), 7,48 (s, 1 H, 3-H), 2,51 (s, 3 H, Me). **18**: ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, 8-H), 7,95 (s, 1 H, 5-H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1 H, 7-H), 7,48 (s, 1 H, 2-H), 2,51 (s, 3 H, Me). **17/18**: MS: m/z (%) = 252, 250 (M⁺, ^{79/81}Br, 63/70), 171 ([M–Br]⁺, 100). C₁₁H₇BrO₂ (251,1)

4.3.4. 2-Brom-5,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (**19**)

Aus **11**, nach sc Trennung des Gemischs **19/20** mit Toluol (erste Fraktion), Ausbeute 65% nach zweimaliger Kristallisation aus Cyclohexan gelb-orange Nadeln, Schmp. 117 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3021, 2971 (C–H), 1670 (C=O), 1602 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 8-H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 7-H), 7,42 (s, 1 H, 3-H), 2,68 (s, 3 H, 5-Me), 2,46 (s, 3 H, 6-Me). MS: m/z (%) = 266, 264 (M⁺, ^{79/81}Br, 93/94), 185 ([M–Br]⁺, 64), 157 ([M–Br–CO]⁺, 53). C₁₂H₉BrO₂ (265,1)

4.3.5. 3-Brom-5,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (**20**)

Zweite Fraktion der sc Trennung des Syntheseprodukts **19/20**, Ausbeute 20%, nach zweimaliger Kristallisation aus Cyclohexan dunkelgelbe Kristalle, Schmp. 121 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3038, 2980, 2957 (C–H), 1668, 1654 (C=O), 1603 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 8-H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 7-H), 7,44 (s, 1 H, 2-H), 2,69 (s, 3 H, 5-Me), 2,46 (s, 3 H, 6-Me). MS: m/z (%) = 266, 264 (M⁺, ^{79/81}Br, 97/96), 185 ([M–Br]⁺, 100), 157 ([M–Br–CO]⁺, 87). C₁₂H₉BrO₂ (265,1)

4.3.6. 2-/3-Brom-5,7-dimethyl-1,4-naphthochinon (**21/22**)

Aus **12**, Ausbeute 60% als Gemisch 9:1, gelbe Nadeln. **21**: ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 7,89 (s, 1 H, 8-H), 7,40 (s, 1 H, 6-H), 7,36 (s, 1 H, 3-H), 2,70 (s, 3 H, 5-Me), 2,45 (s, 3 H, 7-Me). **22**: ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 7,84 (s, 1 H, 8-H), 7,40 (s, 1 H, 6-H), 7,36 (s, 1 H, 2-H), 2,72 (s, 3 H, 5-Me), 2,45 (s, 3 H, 7-Me). **21/22**: MS: m/z (%) = 266, 264 (M⁺, ^{79/81}Br, 100/91), 185 ([M–Br]⁺, 93), 157 ([M–Br–CO]⁺, 62). C₁₂H₉BrO₂ (265,1)

4.3.7. 2,3-Dibrom-5,8-dimethyl-1,4-naphthochinon (**23**)

Aus **13** unter Verlängerung der Reaktionszeit auf 3 d, Ausbeute 70%, aus Toluol-Ligroin (1 + 1) gelbe Nadeln, Schmp. 169 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2975, 2927 (C–H), 1672 (C=O), 1593 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 7,44 (s, 2 H, 6,7-H), 2,71 (s, 6 H, 5,8-Me). MS: m/z (%) = 346, 344, 342 (M⁺, ^{79/81}Br, 47/100/49), 265, 263 ([M–Br]⁺, ^{79/81}Br, 79/82). C₁₂H₈Br₂O₂ (344,0)

4.3.8. 2,3-Dibrom-6,7-dimethyl-1,4-naphthochinon (**24**)

Aus **14**, Ausbeute 75%, aus Toluol-Cyclohexan (1 + 1) gelbe Nadeln, Schmp. 237–238 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3040, 2917 (C–H), 1675 (C=O), 1588 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 7,91 (s, 2 H, 5,8-H), 2,42 (s, 6 H, 6,7-Me). MS: m/z (%) = 346, 344, 342 (M⁺, ^{79/81}Br, 39/78/40), 265, 263 ([M–Br]⁺, ^{79/81}Br, 100/99), 237, 235 ([M–Br–CO]⁺, ^{79/81}Br, 26/27). C₁₂H₈Br₂O₂ (344,0)

4.4. Arylierung der (Di)brommethylnaphthochinone

Die Arylierung der Brommethylnaphthochinone **15–23** und der Dibrommethylnaphthochinone **15a, 23** und **24** erfolgte analog [1]. Die Arylnaphthochinone werden mit Toluol-Cyclohexan (1 + 1), die Arylbromnaphthochinone mit Toluol sc gereinigt.

4.4.1. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1,4-naphthochinon (**25**)

Aus **15**, Ausbeute 55%, bei Verlängerung der Reaktionszeit von 30 min auf 1 d entsteht ein Gemisch **25/26** im Verhältnis 9:1, das mit Toluol-Cyclohexan (1 + 1) sc getrennt wird, die erste Fraktion enthält **25**, aus Cyclohexan orange Nadeln, Schmp. 197 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3571 (OH), 2959 (t-Bu), 1649 (C=O), 1599 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H, 8-H), 7,61 (dd, J = 7,7/7,6 Hz, 1 H, 7-H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, 6-H), 7,45 (s, 2 H, 2', 6'-H), 6,97 (s, 1 H, 3-H), 5,51 (s, 1 H, OH), 2,79 (s, 3 H, 5-Me), 1,49 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 376 (M⁺, 60), 361 ([M–Me]⁺, 100). C₂₅H₂₈O₃ (376,5)

4.4.2. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1,4-naphthochinon (**26**)

Aus dem Gemisch **25/26** nach sc Trennung (siehe **25**), die 2. Fraktion enthält **26**, aus Cyclohexan orange Nadeln, Schmp. 175 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3584 (OH), 2960 (t-Bu), 1652 (C=O), 1584 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8,04 (dd, J = 7,5/1,1 Hz, 1 H, 8-H), 7,60 (dd, J = 7,5/7,5 Hz, 1 H, 7-H), 7,54 (d, J = 7,1 Hz, 1 H, 6-H), 7,39 (s, 2 H, 2', 6'-H), 6,98 (s, 1 H, 3-H), 5,51 (s, 1 H, OH), 2,79 (s, 3 H, 5-Me), 1,49 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 376 (M⁺, 65), 361 ([M–Me]⁺, 100). C₂₅H₂₈O₃ (376,5)

4.4.3. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-6-methyl-1,4-naphthochinon (**27/28**)

Aus **17/18**, Ausbeute 60%, orange Nadeln aus Cyclohexan. **27**: ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 8-H), 7,91 (s, 1 H, 5-H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 7-H), 7,44 (s, 2 H, 2', 6'-H), 7,01 (s, 1 H, 3-H), 5,53 (s, 1 H, OH), 2,52 (s, 3 H, 6-Me), 1,49 (s, 18 H, 2t-Bu). **28**: ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 8-H), 7,98 (s, 1 H, 5-H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 7-H), 7,44 (s, 2 H, 2', 6'-H), 7,01 (s, 1 H, 2-H), 5,53 (s, 1 H, OH), 2,52 (s, 3 H, 6-Me), 1,48 (s, 18 H, 2t-Bu). **27/28**: MS: m/z (%) = 376 (M⁺, 54), 361 ([M–Me]⁺, 100). C₂₅H₂₈O₃ (376,5)

4.4.4. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (**29**)

Aus **19/20**, Ausbeute **29/30** 60%, sc Trennung des Isomergemischs wie bei **25/26**. Die erste Fraktion enthält **29**, Ausbeute 30%, aus Cyclohexan orange Nadeln, Schmp. 163 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3552 (OH), 2958 (t-Bu), 1648 (C=O), 1602 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 7-H), 7,46 (s, 2 H, 2', 6'-H), 6,95 (s, 1 H, 3-H), 5,50 (s, 1 H, OH), 2,72 (s, 3 H, 5-Me), 2,45 (s, 3 H, 6-Me), 1,48 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 390 (M⁺, 52), 375 ([M–Me]⁺, 100). C₂₆H₃₀O₃ (390,5)

4.4.5. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (**30**)

Zweite Fraktion aus der sc Trennung von **29/30**, Ausbeute 20%, aus Cyclohexan orange Nadeln, Schmp. 197 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3562 (OH), 2958 (t-Bu), 1651 (C=O), 1597 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ = 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 7-H), 7,39 (s, 2 H, 2', 6'-H), 6,94 (s, 1 H, 2-H), 5,51 (s, 1 H, OH), 2,68 (s, 3 H, 5-Me), 2,45 (s, 3 H, 6-Me), 1,48 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 390 (M⁺, 45), 375 ([M–Me]⁺, 100). C₂₆H₃₀O₃ (390,5)

4.4.6. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5,7-dimethyl-1,4-naphthochinon (**31**)

Aus **21/22**, Ausbeute 55%, sc Trennung des Isomergemischs wie bei **25/26**, die erste Fraktion enthält **31** (Ausbeute 35%), aus Cyclohexan orange Nadeln, Schmp. 180 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3596 (OH), 2959 (t-Bu), 1647

(C=O), 1601 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,91 (s, 1 H, 8-H), 7,44 (s, 2 H, 2', 6'-H), 7,33 (s, 1 H, 6-H), 6,94 (s, 1 H, 3-H), 5,50 (s, 1 H, OH), 2,76 (s, 3 H, 5-Me), 2,46 (s, 3 H, 7-Me), 1,49 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 390 (M^{++} , 61), 375 ($[\text{M-Me}]^+$, 100). $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (390,5)

4.4.7. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5,7-dimethyl-1,4-naphthochinon (32)

Zweite Fraktion aus der sc Trennung von **31/32**, Ausbeute 15%, aus Cyclohexan orange Nadeln, Schmp. 182 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3630 (OH), 2957 (t-Bu), 1662 (C=O), 1600 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,84 (s, 1 H, 8-H), 7,38 (s, 2 H, 2', 6'-H), 7,35 (s, 1 H, 6-H), 6,95 (s, 1 H, 2-H), 5,50 (s, 1 H, OH), 2,76 (s, 3 H, 5-Me), 2,46 (s, 3 H, 7-Me), 1,49 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 390 (M^{++} , 54), 375 ($[\text{M-Me}]^+$, 100). $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (390,5)

4.4.8. 3-Brom-2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5,8-dimethyl-1,4-naphthochinon (33)

Aus **23**, Ausbeute 85%, aus Ligroin-Toluol (9 + 1) orange Nadeln, Schmp. 168 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3604 (OH), 2961 (t-Bu), 1666 (C=O), 1602 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,42 (s, 2 H, 6, 7-H), 7,19 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,44 (s, 1 H, OH), 2,75 (s, 3 H, 5-Me), 2,69 (s, 3 H, 8-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 470, 468 (M^{++} , $^{79/81}\text{Br}$, 77/72), 455, 453 ($[\text{M-Me}]^+$, $^{79/81}\text{Br}$, 100/99). $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrO}_3$ (469,2)

4.4.9. 3-Brom-2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-6,7-dimethyl-1,4-naphthochinon (34)

Aus **24**, Ausbeute 85%, aus Ligroin-Toluol (9 + 1) orange Nadeln, Schmp. 243 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3614 (OH), 2948 (t-Bu), 1668 (C=O), 1596 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,94 (s, 1 H, 5-H), 7,88 (s, 1 H, 8-H), 7,20 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,46 (s, 1 H, OH), 2,41, 2,42 (2s, 6 H, 6,7-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 470, 468 (M^{++} , $^{79/81}\text{Br}$, 59/57), 455, 453 ($[\text{M-Me}]^+$, $^{79/81}\text{Br}$, 100/98). $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrO}_3$ (469,2)

4.4.10. 3-/2-Brom-2-/3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1,4-naphthochinon (39/40)

Aus **15a**, Ausbeute 75%. Analytische Daten: siehe unter 4.6. bei den einheitlichen Verbindungen **39** und **40**.

4.5. Strukturbeweis der Regioisomere 39 u. 40 durch Synthese von 36, 37 u. 38

Das Gemisch **39/40** wird analog [7] mit AlCl_3 in CH_2Cl_2 bei RT debutyliert, hierbei entsteht das nicht trennbare Gemisch **35/36** als gelb-braune Substanz. **35**: ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,07 (dd, J = 7,1/0,9 Hz, 1 H, 8-H), 7,63 (m, 2 H, 6, 7-H), 7,27 (dd, J = 6,8/1,7 Hz, 2 H, 2', 6'-H), 6,93 (dd, J = 6,8/2,0 Hz, 2 H, 3', 5'-H), 5,12 (s, 1 H, OH), 2,82 (s, 3 H, 5-Me). **36**: ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,17 (d, J = 7,4 Hz, 1 H, 8-H), 7,62 (m, 2 H, 6, 7-H), 7,27 (dd, J = 8,4/1,7 Hz, 2 H, 6, 8-H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, 3', 5'-H), 5,18 (s, 1 H, OH), 2,75 (s, 3 H, 5-Me).

Das Gemisch **35/36** wird anschließend O-methyliert. Dabei wird die etherische Lösung mit überschüssiger etherischer Diazomethanol-Lösung 12 h bei RT stehengelassen. Der Ansatz wird dann i.V. zur Trockne eingengt und der Rückstand (Ausbeute 25%) sc mit Toluol in **37** und **38** getrennt.

4.5.1. 3-Brom-2-(4-methoxyphenyl)-1,4-naphthochinon (37)

Erste Fraktion der sc Trennung des Gemischs **37/38**, orange Nadeln aus Toluol, Schmp. 171 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2969 (C-H), 1668 (C=O), 1608 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,07 (d, J = 7,4 Hz, 1 H, 8-H), 7,61 (m, 2 H, 6,7-H), 7,32 (m, 2 H, 2',6'-H), 7,01 (m, 2 H, 3',5'-H), 3,87 (s, 3 H, OMe), 2,81 (s, 3 H, 5-Me). - MS: m/z (%) = 358, 356 (M^{++} , $^{79/81}\text{Br}$, 54/57), 277 ($[\text{M-Br}]^+$, 100). $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$ (357,2)

4.5.2. 2-Brom-3-(4-methoxyphenyl)-1,4-naphthochinon (38)

Zweite Fraktion der sc Trennung des Gemischs **37/38**, orange Nadeln aus Toluol, Schmp. 173 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2970 (C-H), 1668 (C=O), 1604 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,16 (dd, J = 7,5/1,1 Hz, 1 H, 8-H), 7,63 (m, 2 H, 6,7-H), 7,31 (dd, J = 9/2,2 Hz, 2 H, 2',6'-H), 7,02 (d, J = 9 Hz, 2 H, 3',5'-H), 3,88 (s, 3 H, OMe), 2,74 (s, 3 H, 5-Me). MS: m/z (%) = 358, 356 (M^{++} , $^{79/81}\text{Br}$, 43/40), 277 ($[\text{M-Br}]^+$, 94), 107 ($[\text{PhOMe-H}]^+$, 100). $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$ (357,2)

Das Gemisch **37/38** und das einheitliche Isomer **38** werden regiospezifisch nach Meerwein [14] aus dem Gemisch **15/16** und der Reinsubstanz **15** in AcOH mit NaOAc und 4-Methoxybenzoldiazoniumtetrafluorborat in H_2O mit $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ als Katalysator synthetisiert. Zur quantitativen Umsetzung der Substrate wird die Zugabe des Diazoniumtetrafluorborats zweimal wiederholt. Aus **15** entsteht **38**.

4.5.3. 2-Brom-3-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1,4-naphthochinon (36)

Die Lösung von 1 mmol **38** in 10 ml CHCl_3 wird unter Argon-Schutzgas mit 1 mL Me_3SiH versetzt und 3 h bei RT gerührt. Nach Einengen i. V. wird der ölige Rückstand sc an SiO_2 mit CHCl_3 gereinigt. Ausbeute 70%, aus Toluol braungelbe Kristalle, Schmp. 186–187 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3019, 2968 (C-H), 1666 (C=O), 1511 (C=C). ^1H NMR: siehe 4.5.: Debutylierung von **39/40**. MS: m/z (%) = 344, 342 (M^{++} , $^{79/81}\text{Br}$, 36/39), 263 ($[\text{M-Br}]^+$, 100), 235 ($[\text{M-Br-CO}]^+$, 21). $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$ (343,2)

4.6. 2-/3-Aryl-3-/2-brom-5-methyl-1,4-naphthochinone 39–46

Die Synthese erfolgte mit den Verbindungen **25–32** analog 4.3., Methode A. Die Rohprodukte wurden sc mit Toluol und Kristallisation aus Toluol-Cyclohexan (1 + 1) gereinigt.

4.6.1. 3-Brom-2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1,4-naphthochinon (39)

Aus **25**, Ausbeute 60%, rote Kristalle, Schmp. 230 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3627 (OH), 2959 (C-H), 1668 (C=O), 1597 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,08 (dd, J = 7,2/0,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,62 (dd, J = 7,6/1,0 Hz, 1 H, 7-H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 1 H, 6-H), 7,21 (s, 2 H, 2',6'-H), 5,46 (s, 1 H, OH), 2,81 (s, 3 H, 5-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 456, 454 (M^{++} , $^{79/81}\text{Br}$, 73/64), 441, 439 ($[\text{M-Me}]^+$, $^{79/81}\text{Br}$, 100/86), 400, 398 ($[\text{M-t-BuH}]^+$, 22/29). $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrO}_3$ (455,4)

4.6.2. 2-Brom-3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1,4-naphthochinon (40)

Aus **26**, Ausbeute 50%, aus Ligroin rote Plättchen, Schmp. 187 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3629 (OH), 2960 (C-H), 1670 (C=O), 1595 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,14 (dd, J = 7,5/1,4 Hz, 1 H, 8-H), 7,61 (dd, J = 7,6/1,0 Hz, 1 H, 7-H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1 H, 6-H), 7,17 (s, 2 H, 2',6'-H), 5,45 (s, 1 H, OH), 2,75 (s, 3 H, 5-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 456, 454 (M^{++} , $^{79/81}\text{Br}$, 64/66), 441, 439 ($[\text{M-Me}]^+$, $^{79/81}\text{Br}$, 100/89), 400, 398 ($[\text{M-t-BuH}]^+$, 23/21). $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrO}_3$ (455,4)

4.6.3. 3-/2-Brom-2-/3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-6-methyl-1,4-naphthochinon (41/42)

Aus **27/28**, Ausbeute 75%, aus Cyclohexan orangerote Nadeln. **41**: ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,11–7,94 (m, 2 H, 5,8-H), 7,56 (m, 1 H, 7-H), 7,20 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,47 (s, 1 H, OH), 2,53 (s, 3 H, 6-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). **42**: ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 8-H), 7,94 (s, 1 H, 5-H), 7,56 (d, J = 7 Hz, 1 H, 7-H), 7,20 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,46 (s, 1 H, OH), 2,52 (s, 3 H, 6-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). **41/42**: MS: m/z (%) = 456, 454 (M^{++} , $^{79/81}\text{Br}$, 59/56), 441, 439 ($[\text{M-Me}]^+$, $^{79/81}\text{Br}$, 100/98). $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrO}_3$ (455,4)

4.6.4. 3-Brom-2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (43)

Aus **29**, Ausbeute **43/43a** 70%, Ausbeute **43** nach sc Trennung (erste Fraktion) 50%, aus Ligroin rote Nadeln, Schmp. 205 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3627 (OH), 2958 (C-H), 1666 (C=O), 1597 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 7-H), 7,20 (s, 2 H, 2',6'-H), 5,44 (s, 1 H, OH), 2,71 (s, 3 H, 5-Me), 2,46 (s, 3 H, 6-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 470, 468 (M^{++} , $^{79/81}\text{Br}$, 49/45), 455, 453 ($[\text{M-Me}]^+$, 100/98). $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrO}_3$ (469,2)

4.6.5. 3-Brom-2-(3-brom-5-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (43a)

Zweite Fraktion aus der sc Trennung **43/43a**, aus Ligroin orange Nadeln, Schmp. 151 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3627, 3454 (OH), 2958 (C-H), 1660 (C=O), 1573 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 8-H), 7,54 (s, 1 H, 2'-H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 7-H), 7,37 (s, 1 H, 6'-H), 6,03 (s, 1 H, OH), 2,69 (s, 3 H, 5-Me), 2,46 (s, 3 H, 6-Me), 1,43 (s, 9 H, t-Bu). MS: m/z (%) = 494, 492, 490 (M^{++} , $^{79/81}\text{Br}$, 8/17/8), 479, 477, 475 ($[\text{M-Me}]^+$, $^{79/81}\text{Br}$, 15/27/15). $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_3$ (492,2)

4.6.6. 2-Brom-3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (**44**)

Aus **30**, Ausbeute 60%, orangerote Nadeln, Schmp. 185–187 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3629 (OH), 2959 (C–H), 1668 (C=O), 1597 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 8-H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 7-H), 7,19 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,45 (s, 1 H, OH), 2,64 (s, 3 H, 5-Me), 2,45 (s, 3 H, 6-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 470, 468 (M^{++} , $^{79/81}\text{Br}$, 48/52), 455, 453 ($[\text{M-Me}]^+$, $^{79/81}\text{Br}$, 100/96). $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrO}_3$ (469,2)

4.6.7. 3-Brom-2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5,7-dimethyl-1,4-naphthochinon (**45**)

Aus **31**, Ausbeute 80%, aus Cyclohexan orangerote Nadeln, Schmp. 200 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3631 (OH), 2959 (C–H), 1668 (C=O), 1602 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,87 (s, 1 H, 8-H), 7,36 (s, 1 H, 6-H), 7,20 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,44 (s, 1 H, OH), 2,77 (s, 3 H, 5-Me), 2,46 (s, 3 H, 7-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 470, 468 (M^{++} , $^{79/81}\text{Br}$, 41/45), 455, 453 ($[\text{M-Me}]^+$, $^{79/81}\text{Br}$, 89/100). $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrO}_3$ (469,2)

4.6.8. 2-Brom-3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-5,7-dimethyl-1,4-naphthochinon (**46**)

Aus **32**, Ausbeute 50%, aus Cyclohexan orangerote Nadeln, Schmp. 156 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3629 (OH), 2959 (C–H), 1668 (C=O), 1600 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,94 (s, 1 H, 8-H), 7,36 (s, 1 H, 6-H), 7,16 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,43 (s, 1 H, OH), 2,70 (s, 3 H, 5-Me), 2,47 (s, 3 H, 7-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 470, 468 (M^{++} , $^{79/81}\text{Br}$, 49/49), 455, 453 ($[\text{M-Me}]^+$, $^{79/81}\text{Br}$, 100/99). $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrO}_3$ (469,2)

4.7. 2-/3-Aryl-3-/2-methoxy-1,4-naphthochinone (**47–56**)

Die auf 50 °C erwärmten Lösungen von 1 mmol der 3-Bromderivate **33–46** in 50 mL MeOH werden mit 1 mmol NaOH in 10 mL MeOH versetzt und 12 h bei RT gerührt. Die Ansätze werden bei 40 °C i.V. auf 20 mL eingengt, mit 100 mL Eiswasser versetzt, mit verdünnter HCl gerade angesäuert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die Extrakte werden mit Na_2SO_4 getrocknet, eingengt und die Rückstände mit Toluol sc gereinigt.

4.7.1. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-methoxy-5,8-dimethyl-1,4-naphthochinon (**47**)

Aus **33**, Ausbeute 85%, aus Toluol-Cyclohexan (1 + 1) orange Kristalle, Schmp. 128 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3622 (OH), 2957 (C–H), 1659 (C=O), 1618 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,35, 7,38 (2d, J = 8 Hz, 2 H, 6, 7-H), 7,19 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,35 (s, 1 H, OH), 3,80 (s, 3 H, OMe), 2,73, 2,69 (2s, 6 H, 5,8-Me), 1,46 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 420 (M^{++} , 100), 405 ($[\text{M-Me}]^+$, 69), 363 ($[\text{M-t-Bu}]^+$, 26). $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (420,5)

4.7.2. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-methoxy-6,7-dimethyl-1,4-naphthochinon (**48**)

Aus **34**, Ausbeute 80%, aus Ligroin rostbraune Plättchen, Schmp. 180 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3631 (OH), 2956 (C–H), 1662 (C=O), 1600 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,86 (2d, J < 1 Hz, 2 H, 5,8-H), 7,21 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,38 (s, 1 H, OH), 3,85 (s, 3 H, 3-OMe), 2,39, 2,40 (2s, 6 H, 6,7-Me), 1,43 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 420 (M^{++} , 100), 405 ($[\text{M-Me}]^+$, 100), 363 ($[\text{M-t-Bu}]^+$, 38). $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (420,5)

4.7.3. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-methoxy-5-methyl-1,4-naphthochinon (**49**)

Aus **39**, Ausbeute 85%, aus Ligroin tiefrote Nadeln, Schmp. 131 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3269 (OH), 2958 (C–H), 1662 (C=O), 1607 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,05 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, 8-H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1 H, 7-H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, 6-H), 7,22 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,37 (s, 1 H, OH), 3,83 (s, 3 H, 3-OMe), 2,78 (s, 3 H, 5-Me), 1,46 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 406 (M^{++} , 84), 391 ($[\text{M-Me}]^+$, 100), 350 ($[\text{M-t-Bu}]^+$, 32). $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (406,5)

4.7.4. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-methoxy-5-methyl-1,4-naphthochinon (**50**)

Aus **40**, Ausbeute 70%, aus Cyclohexan tiefrote Nadeln, Schmp. 161 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3625 (OH), 2959 (C–H), 1670 (C=O), 1602 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,05 (m, 1 H, 8-H), 7,53–7,55 (m, 2 H, 6,7-H), 7,18 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,36 (s, 1 H, OH), 3,83 (s, 3 H, 2-OMe), 2,75 (s, 3 H, 5-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 406 (M^{++} , 97), 391 ($[\text{M-Me}]^+$, 100), 349 ($[\text{M-t-Bu}]^+$, 35). $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (406,5)

4.7.5. 2-/3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-/2-methoxy-6-methyl-1,4-naphthochinon (**51/52**)

Aus **41/42**, Ausbeute 90%, aus Ligroin orange Nadeln. IR (KBr, cm^{-1}): 3590 (OH), 2956 (C–H), 1662 (C=O), 1600 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,01 (m, 1 H, 8-H), 7,91 (s, 1 H, 5-H), 7,52 (m, 1 H, 7-H), 7,21 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,38 (s, 1 H, OH), 3,86 (s, 3 H, 2-/3-OMe), 2,50 (s, 3 H, 6-Me), 1,46 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 406 (M^{++} , 100), 391 ($[\text{M-Me}]^+$, 87), 349 ($[\text{M-t-Bu}]^+$, 23). $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (406,5)

4.7.6. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-methoxy-5,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (**53**)

Aus **43**, Ausbeute 65%, aus Toluol-Cyclohexan (1 + 1) orange Nadeln, Schmp. 173 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3632 (OH), 2957 (C–H), 1660 (C=O), 1603 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, 7-H), 7,22 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,35 (s, 1 H, OH), 3,83 (s, 3 H, 3-OMe), 2,69 (s, 3 H, 5-Me), 2,43 (s, 3 H, 6-Me), 1,46 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 420 (M^{++} , 89), 405 ($[\text{M-Me}]^+$, 100), 364 ($[\text{M-t-Bu}]^+$, 32). $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (420,6)

4.7.7. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-methoxy-5,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (**54**)

Aus **44**, Ausbeute 55%, aus Toluol-Cyclohexan tiefrote Nadeln, Schmp. 148 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3631 (OH), 2956 (C–H), 1660 (C=O), 1606 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 7-H), 7,18 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,38 (s, 1 H, OH), 3,82 (s, 3 H, 2-OMe), 2,65 (s, 3 H, 5-Me), 2,44 (s, 3 H, 6-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 420 (M^{++} , 92), 405 ($[\text{M-Me}]^+$, 99), 363 ($[\text{M-t-Bu}]^+$, 49). $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (420,5)

4.7.8. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-methoxy-5,7-dimethyl-1,4-naphthochinon (**55**)

Aus **45**, Ausbeute 60%, aus Toluol-Cyclohexan (1 + 1) orange Nadeln, Schmp. 139 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3633 (OH), 2957 (C–H), 1660 (C=O), 1597 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,85 (s, 1 H, 8-H), 7,30 (s, 1 H, 6-H), 7,21 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,35 (s, 1 H, OH), 3,83 (s, 3 H, 3-OMe), 2,74 (s, 3 H, 5-Me), 2,43 (s, 3 H, 7-Me), 1,46 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 420 (M^{++} , 89), 405 ($[\text{M-Me}]^+$, 100), 363 ($[\text{M-t-Bu}]^+$, 16). $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (420,6)

4.7.9. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-methoxy-5,7-dimethyl-1,4-naphthochinon (**56**)

Aus **46**, Ausbeute 40%, aus Toluol-Cyclohexan (1 + 1) tiefrote Nadeln, Schmp. 130 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3631 (OH), 2957 (C–H), 1660 (C=O), 1601 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,85 (s, 1 H, 8-H), 7,32 (s, 1 H, 6-H), 7,16 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,35 (s, 1 H, OH), 3,80 (s, 3 H, 2-OMe), 2,70 (s, 3 H, 5-Me), 2,45 (s, 3 H, 7-Me), 1,46 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 420 (M^{++} , 88), 405 ($[\text{M-Me}]^+$, 100), 363 ($[\text{M-t-Bu}]^+$, 60). $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (420,6)

4.8. 2-/3-Aryl-3-/2-hydroxy-1,4-naphthochinone (**57–66**)

1 mmol des 3-Bromderivats **43a** bzw. der 2-/3-Methoxyverbindungen **47–56** werden der Lösung von 0,1 mol NaOH in 25 mL MeOH und 25 mL H_2O unter N_2 90 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden die Ansätze mit 100 mL Eiswasser versetzt und mit HCl gerade angesäuert. Der CH_2Cl_2 -Extrakt der tiefroten Suspension wird mit Na_2SO_4 getrocknet und nach dem Einengen mit Toluol sc gereinigt.

4.8.1. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5,8-dimethyl-1,4-naphthochinon (**57**)

Aus **47**, Ausbeute 60%, aus Ligroin-Toluol (4 + 1) rote Nadeln, Schmp. 238 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3633, 3357 (OH), 2960 (C–H), 1645 (C=O), 1595 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,66 (s, 1 H, 3-OH), 7,45–7,37 (m, 2 H, 6,7-H), 7,35 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,36 (s, 1 H, 4'-OH), 2,77 (s, 3 H, Me), 2,73 (s, 3 H, Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 406 (M^{++} , 100), 391 ($[\text{M-Me}]^+$, 90), 351 ($[\text{M-t-Bu}]^+$, 34). $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (406,5)

4.8.2. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-6,7-dimethyl-1,4-naphthochinon (**58**)

Aus **48**, Ausbeute 85%, aus Toluol-Ligroin (2 + 1) tiefrote Nadeln, Schmp. 265 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3630, 3381 (OH), 2957 (C–H), 1657 (C=O), 1599 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,87, 7,93 (2d, J < 1 Hz, 2 H, 5,8-H), 7,55 (s, 1 H, 3-OH), 7,38 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,39 (s, 1 H, 4'-OH), 2,41 (s, 3 H, Me), 2,40 (s, 3 H, Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 406 (M^{++} , 83), 391 ($[\text{M-Me}]^+$, 100), 351 ($[\text{M-t-Bu}]^+$, 48). $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (406,5)

4.8.3. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5-methyl-1,4-naphthochinon (**59**)

Aus **49**, Ausbeute 75%, aus Ligroin-Toluol (9 + 1) rote Nadeln, Schmp. 268 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3629, 3434 (OH), 2959 (C–H), 1651, 1630 (C=O), 1588 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,13 (d, J = 7,6 Hz, 1 H, 8-H), 7,83 (s, 1 H, 3-OH), 7,64 (dd, J = 7,8 Hz, 1 H, 7-H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1 H, 6-H), 7,40 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,38 (s, 1 H, 4'-OH), 2,81 (s, 3 H, 5-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 392 (M^{++} , 77), 377 ([M-Me] $^+$, 100), 335 ([M-t-Bu] $^+$, 15). $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (392,5)

4.8.4. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-5-methyl-1,4-naphthochinon (**60**)

Aus **50**, Ausbeute 70%, aus Ligroin rote Nadeln, Schmp. 187 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3632, 3370 (OH), 2959 (C–H), 1653 (C=O), 1588 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,08 (dd, J = 6,1/2,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,58–7,56 (m, 2 H, 6, 7-H), 7,35 (s, 1 H, 2-OH), 7,33 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,38 (s, 1 H, 4'-OH), 2,78 (s, 3 H, 5-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 392 (M^{++} , 100), 377 ([M-Me] $^+$, 98), 335 ([M-t-Bu] $^+$, 16). $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (392,5)

4.8.5. 2-/3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-/2-hydroxy-6-methyl-1,4-naphthochinon (**61/62**)

Aus **51/52**, Ausbeute 75%, aus Ligroin-Toluol (1 + 1) rote Nadeln. IR (KBr, cm^{-1}): 3630, 3372 (OH), 2958 (C–H), 1655 (C=O), 1600 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,09–7,93 (m, 2 H, 5,8-H), 7,58–7,56 (m, 1 H, 7-H), 7,51, 7,50 (2s, 1 H, 2-/3-OH), 7,38 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,40 (s, 1 H, 4'-OH), 2,51 (s, 3 H, 6-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 392 (M^{++} , 89), 377 ([M-Me] $^+$, 100). $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (392,5)

4.8.6. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (**63**)

Aus **53**, Ausbeute 45%, aus Cyclohexan-Toluol (1 + 1) dunkelrote Nadeln, Schmp. 234 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3616, 3431 (OH), 2959 (C–H), 1649 (C=O), 1575 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,89 (s, 1 H, 3-OH), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 7-H), 7,40 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,37 (s, 1 H, 4'-OH), 2,75 (s, 3 H, 5-Me), 2,45 (s, 3 H, 6-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 406 (M^{++} , 81), 391 ([M-Me] $^+$, 100), 349 ([M-t-Bu] $^+$, 24). $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (406,5)

4.8.7. 2-(3-Brom-5-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (**63a**)

Aus **43a**, Ausbeute 60%, aus Cyclohexan-Toluol (1 + 1) orangerote Nadeln, Schmp. 163 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3489, 3371 (OH), 2957 (C–H), 1651 (C=O), 1581 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,53 (s, 1 H, 2'-H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 7-H), 7,42 (s, 1 H, 3-OH), 7,38 (s, 1 H, 6'-H), 5,96 (s, 1 H, 4'-OH), 2,68 (s, 3 H, 5-Me), 2,46 (s, 3 H, 6-Me), 1,43 (s, 9 H, t-Bu). MS: m/z (%) = 430, 428 (M^{++} , $^{79/81}\text{Br}$, 90/89), 415, 413 ([M-Me] $^+$, $^{79/81}\text{Br}$, 100/96). $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrO}_4$ (429,3)

4.8.8. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-5,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (**64**)

Aus **54**, Ausbeute 60%, aus Ligroin rote Nadeln, Schmp. 195 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3630, 3352 (OH), 2957 (C–H), 1710, 1645 (C=O), 1597 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 7-H), 7,35 (s, 1 H, 2-OH), 7,77 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,37 (s, 1 H, 4'-OH), 2,68 (s, 3 H, 5-Me), 2,45 (s, 3 H, 6-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 406 (M^{++} , 90), 391 ([M-Me] $^+$, 100), 349 ([M-t-Bu] $^+$, 16). $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (406,5)

4.8.9. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5,7-dimethyl-1,4-naphthochinon (**65**)

Aus **55**, Ausbeute 50%, aus Ligroin-Toluol dunkelrote Nadeln, Schmp. 283 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3629, 3411 (OH), 2959 (C–H), 1655 (C=O), 1597 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,94 (s, 1 H, 8-H), 7,87 (s, 1 H, 6-H), 7,39 (s, 2 H, 2', 6'-H), 7,29 (s, 1 H, 3-OH), 5,36 (s, 1 H, 4'-OH), 2,76 (s, 3 H, 5-Me), 2,46 (s, 3 H, 7-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 406 (M^{++} , 66), 391 ([M-Me] $^+$, 100), 349 ([M-t-Bu] $^+$, 19). $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (406,5)

4.8.10. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-5,7-dimethyl-1,4-naphthochinon (**66**)

Aus **56**, Ausbeute 55%, aus Ligroin-Toluol (9 + 1) rote Nadeln, Schmp. 247 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3626, 3416 (OH), 2960 (C–H), 1651 (C=O), 1600 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ = 7,88 (s, 1 H, 8-H), 7,39 (s, 1 H, 2-OH), 7,37 (s, 1 H, 6-H), 7,32 (s, 2 H, 2', 6'-H), 5,37 (s, 1 H, 4'-OH), 2,74 (s, 3 H, 5-Me), 2,45 (s, 3 H, 7-Me), 1,47 (s, 18 H, 2t-Bu). MS: m/z (%) = 406 (M^{++} , 76), 391 ([M-Me] $^+$, 100), 349 ([M-t-Bu] $^+$, 31). $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (406,5)

4.9. 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 CaCl_2 vorinkubiert. Danach wurde die Enzymreaktion mit Calciumionophor A 23187 gestartet und nach 5 min mit Nordihydroguajarsäure (gelöst in MeOH/ CH_3CN) abgebrochen. Nach Festphasenextraktion wurde der Entzündungsmediator LTB_4 mittels HPLC quantifiziert. Zur Bestimmung der Enzymhemmung wurden die Mittelwerte der LTB_4 -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, $P < 0.05$).

4.10. Bestimmung der antioxidativen Kapazität ($\text{O}_2^{\cdot-}$ -Quenching)

Messprinzip nach Popov et al. [2]: 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) $\text{O}_2^{\cdot-}$ 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 $\text{O}_2^{\cdot-}$ -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.

4.11. Bestimmung der Lipophilie (log P)

Die Methode [16] 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.

* 27. Mitt.: Wurm, G.; Schwandt, S.: Pharmazie **54**, 487 (1999)

Literatur

- Wurm, G.: Arch. Pharm. (Weinheim) **324**, 491 (1991)
- Popov, I.; Lewin, G. I.: Phys. Chem. Biol. Med. **1**, 75 (1994)
- Fieser, L. F.: J. Am. Chem. Soc. **70**, 3165 (1948)
- MacLeod, J. W.; Thomson, R. H.: J. Org. Chem. **25**, 36 (1960)
- Buckle, D. R.; Smith, H.; Soicer, B. A.; Tedder, J.: J. Med. Chem. **26**, 714 (1983)
- Wurm, G.: Arch. Pharm. (Weinheim) **325**, 365 (1992)
- Wurm, G.; Gurka, H.-J.: Pharmazie **52**, 739 (1992)
- Cooke, R. G.; Dowel, H.; Segal, W.: Australian J. Chem. **6**, 38 (1953)
- Bendz, G.: Acta Chem. Scand. **5**, 489 (1951)
- Herrmann, W. A.; Galamba Correia, J. D.; Fischer, R. W.: Eur. Pat. Appl. EP 665209 (1995), ref. CA 123: 285566
- Shimo, T.; Somekawa, K.; Kumamoto, S.: Nippon Kagaku Kaichi **12**, 1927 (1982)
- Schoen, G.; Hopf, H.: Liebigs Ann. Chem. **165** (1981)
- Fieser, L. F.; Campbell, W. P.; Fry, E. M.: J. Am. Chem. Soc. **61**, 2206 (1939)
- Meerwein, H.; Büchner, E.; van Emster, K.: J. Prakt. Chem. **152**, 237 (1939)
- Dannhardt, G.; Lehr, M.: J. Pharm. Pharmacol. **44**, 419 (1992)
- Unger, S. H.; Cook, J. R.; Hollenberg, J. S.: J. Pharm. Sci. **67**, 1364 (1978)